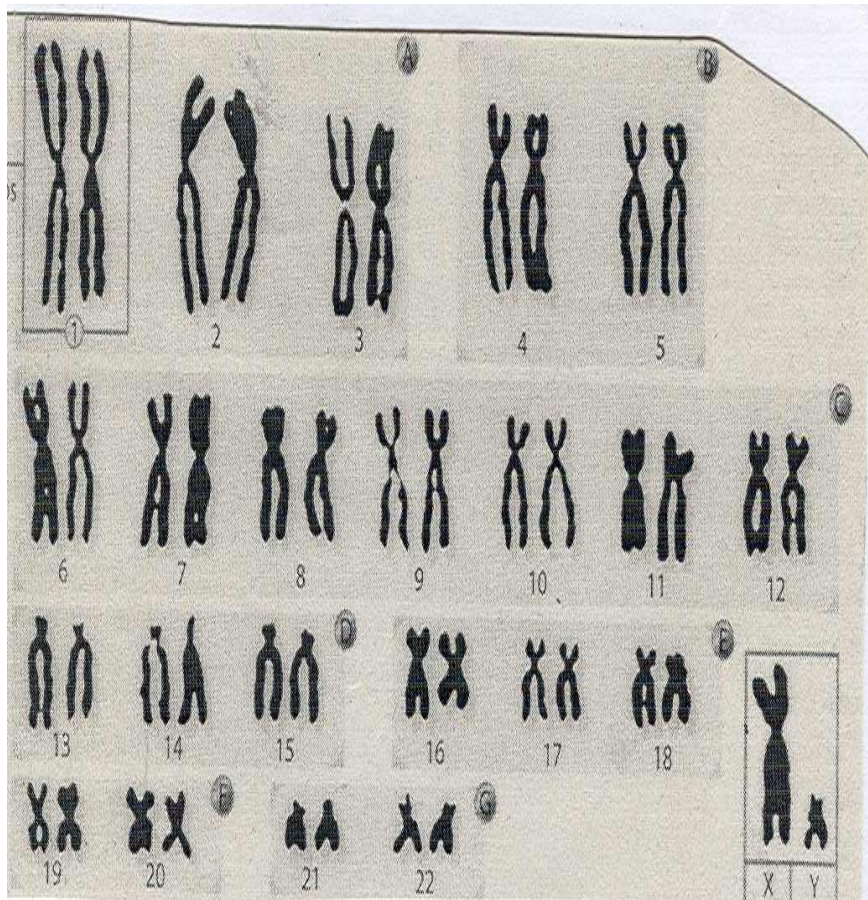


# LIGAMIENTO DE GENES

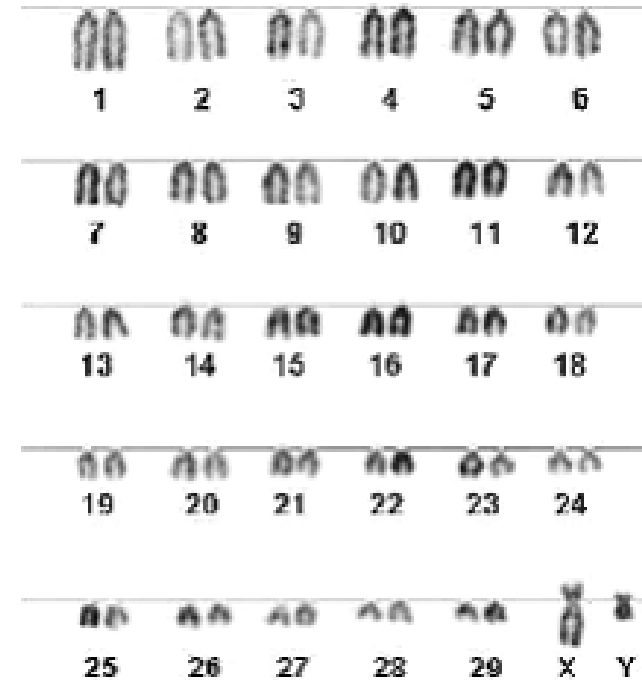
W.BATESON Y R.C. PUNNET 1906

**Excepción a principios Mendelianos**

# Cariotipo



Cariotipo humano



Cariotipo bovino

**Grupo 1-3 (A):** cromosomas grandes, que se distinguen entre sí por su tamaño y la posición del centrómero.

**Grupo 4-5 (B):** submetacéntricos grandes, difíciles de distinguir entre sí.

**Grupo 6-12-X (C):** de tamaño mediano, difíciles de distinguir entre sí.

**Grupo 13-15 (D):** acrocéntricos de tamaño mediano, con satélites.

**Grupo 16-18 (E):** relativamente cortos metacéntricos (Nº 16) o submetacéntricos (Nos. 17 y 18).

**Grupo 19-20 (F):** metacéntricos cortos.

**Grupo 21-22-Y (G):** acrocéntricos cortos con satélites (el cromosoma Y es de tamaño similar pero no tiene satélites).

## DNA, genes y cromosomas de distintas especies

**TABLA 24-2** Contenido en DNA, genes y cromosomas de algunos genomas

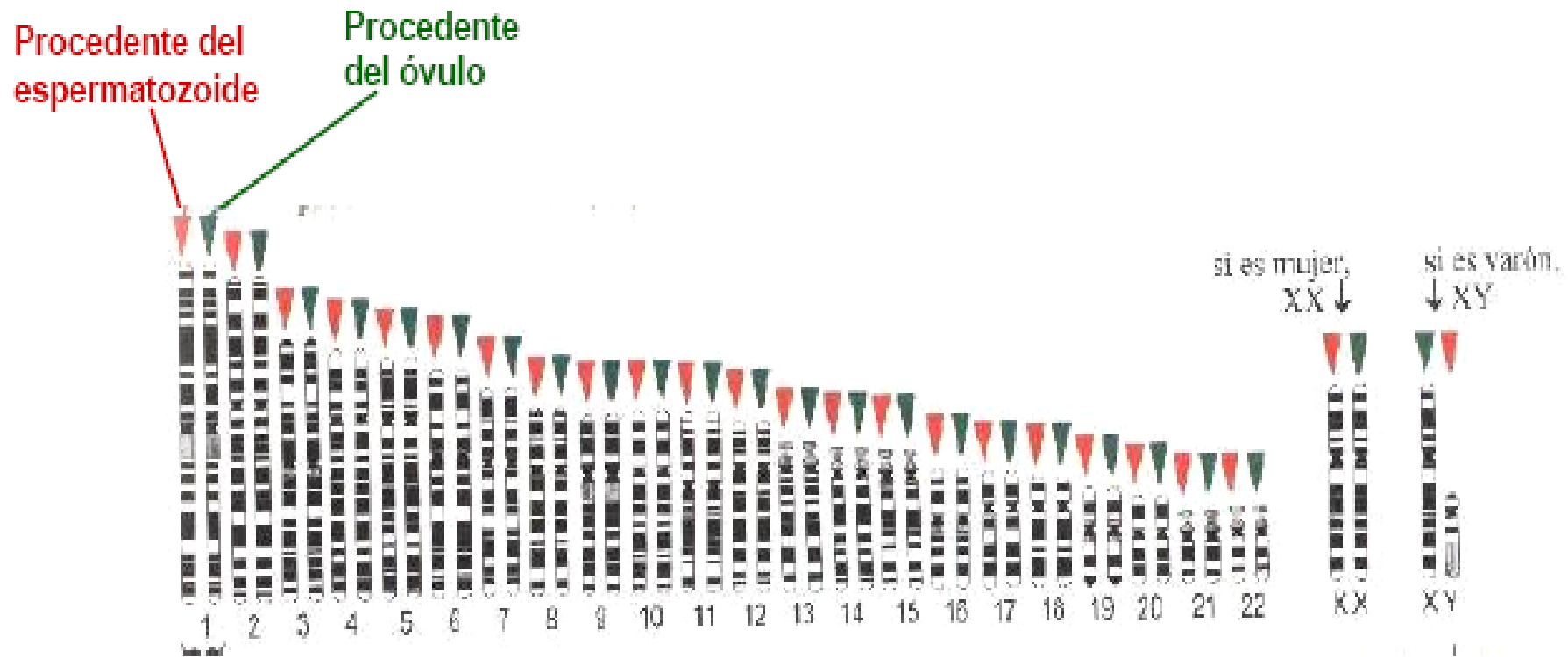
	DNA total (pb)	Número de cromosomas*	Número aproximado de genes
Bacteria ( <i>Escherichia coli</i> )	4.639.221	1	4405
Levadura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	12.068.000	16 <sup>†</sup>	6200
Nematodo ( <i>Caenorhabditis elegans</i> )	97.000.000	12 <sup>‡</sup>	19.000
Planta ( <i>Arabidopsis thaliana</i> )	125.000.000	10	25.500
Mosca del vinagre ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	180.000.000	18	13.600
Planta ( <i>Oryza sativa</i> ; arroz)	480.000.000	24	57.000
Ratón ( <i>Mus musculus</i> )	2.500.000.000	40	30.000-35.000
Ser humano ( <i>Homo sapiens</i> )	3.200.000.000	46	30.000-35.000

**La cantidad de DNA genómico es constante para cada especie y, en general, aumenta al subir en la escala evolutiva.**

# Genoma humano

**Célula DIPLOIDE humana:** células somáticas

46 cromosomas = 22 pares homólogos + 2 cromosomas sexuales



**Célula HAPLOIDE humana:** espermatozoide y óvulo

23 cromosomas = 22 autosomas + 1 cromosoma sexual

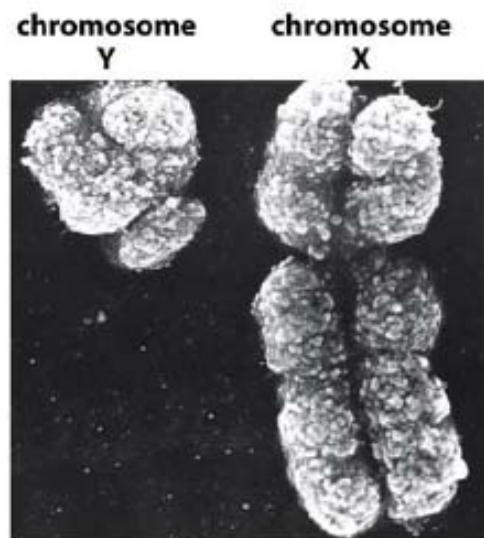
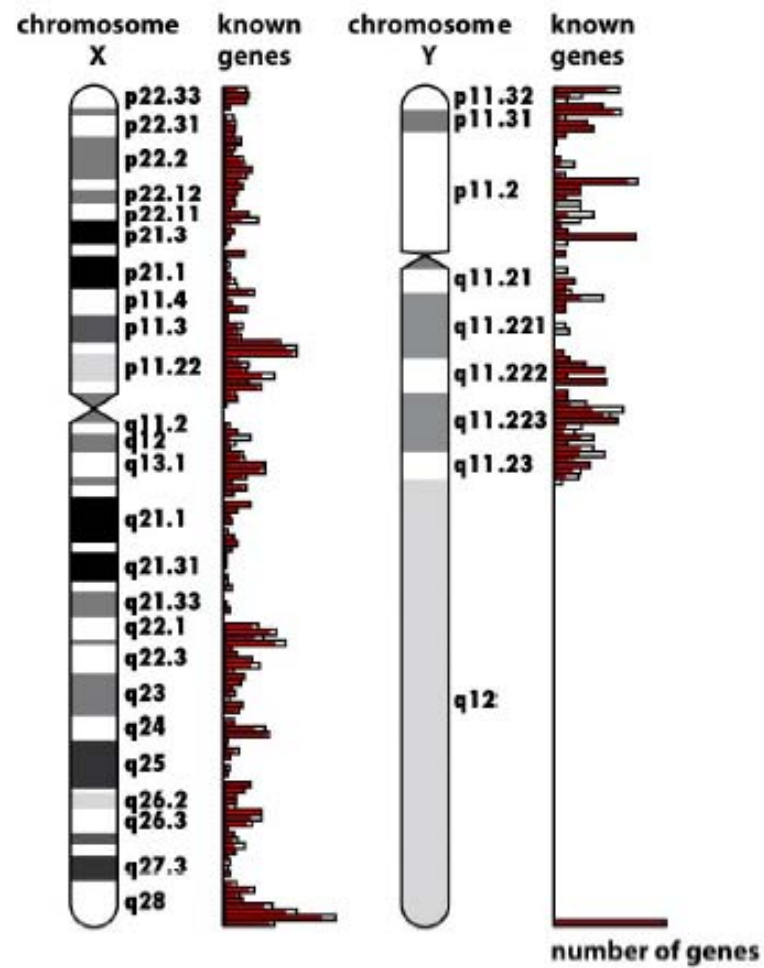


Fig1.9. Weinberg, R.A. The Biology of Cancer. Garland 2007.



El ligamiento puede definirse como la tendencia de los alelos cercanos en el mismo cromosoma, de ser transmitidos juntos, como una unidad intacta a través de la meiosis

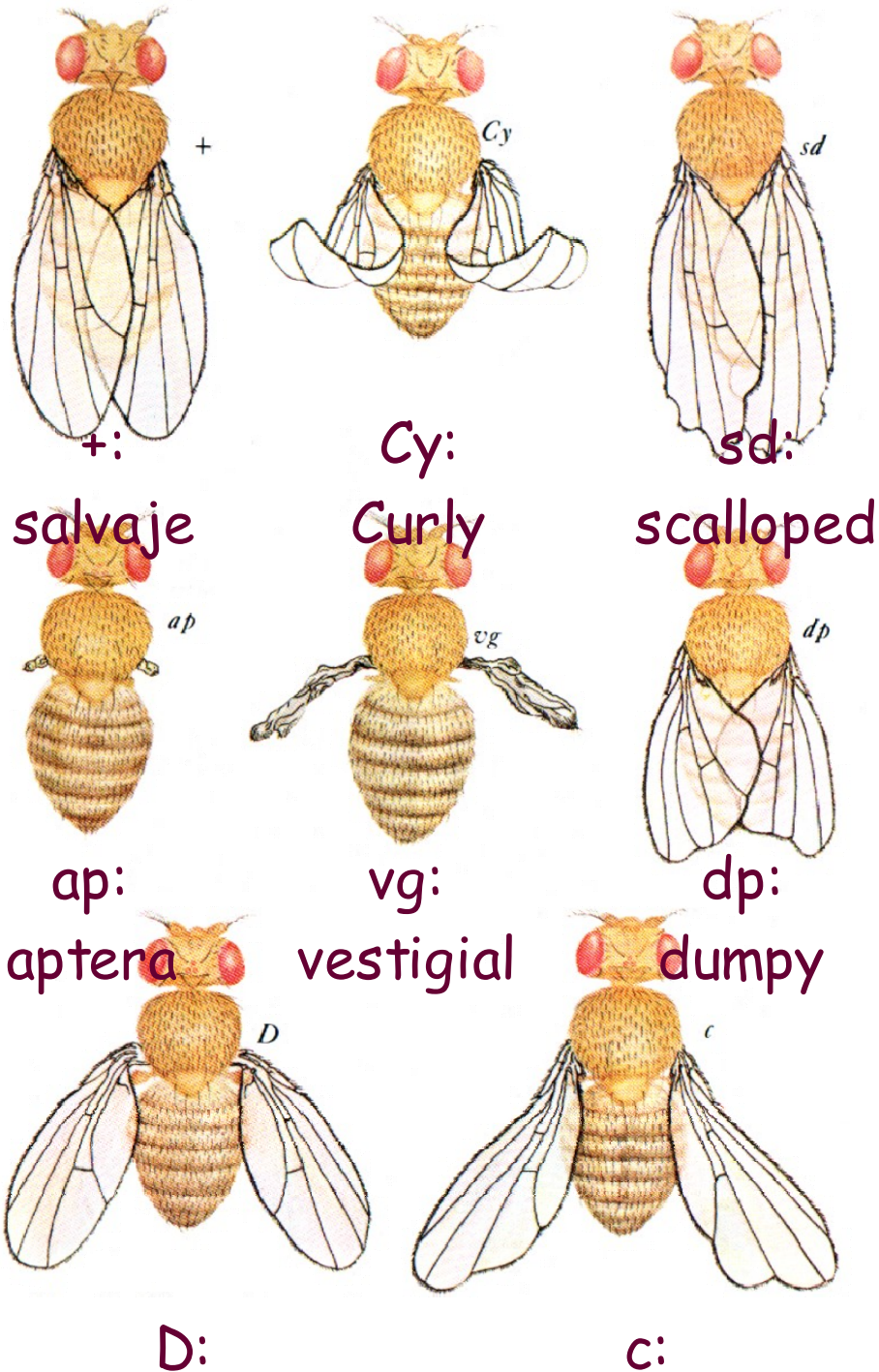
# Ligamiento:

- Descubrimiento del ligamiento (Morgan con mutantes de *Drosophila melanogaster*)





# Mutantes de *Drosophila melanogaster*



Estudio del ligamiento con  
mutantes



**+**:

salvaje



**w:**

white



sepi  
a



Ba  
r

**Cruzamiento de prueba en Drosophila: Evidencia de ligamiento entre genes para color del cuerpo (*b*<sup>+</sup> normal *b* negro) y tamaño de alas (*vg*<sup>+</sup> normal *vg* vestigial)**

***b<sup>+</sup>b/vg<sup>+</sup>vg* x *bb/vgvg***

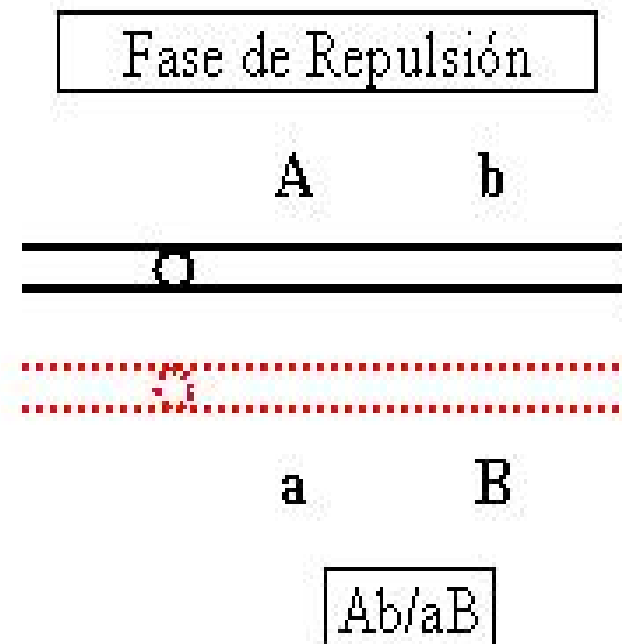
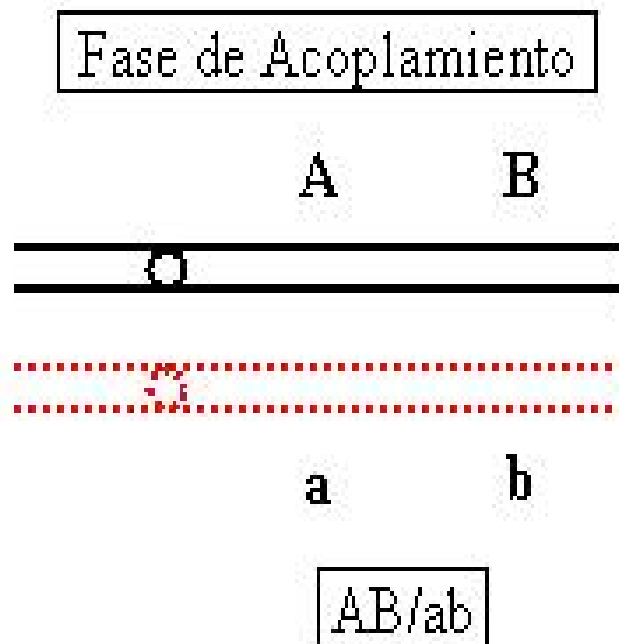
	Fenotipo	Gameto	Observado	Esperado*
◇	Silvestre	<i>b<sup>+</sup> vg<sup>+</sup></i>	975	600
	Normal, vestigial	<i>b<sup>+</sup> vg</i>	217	600
	Negro, normal	<i>b vg<sup>+</sup></i>	236	600
◇	Negro, vestigial	<i>b vg</i>	<del>972</del>	<del>600</del>
			2400	2400

\* Número esperado suponiendo segregación

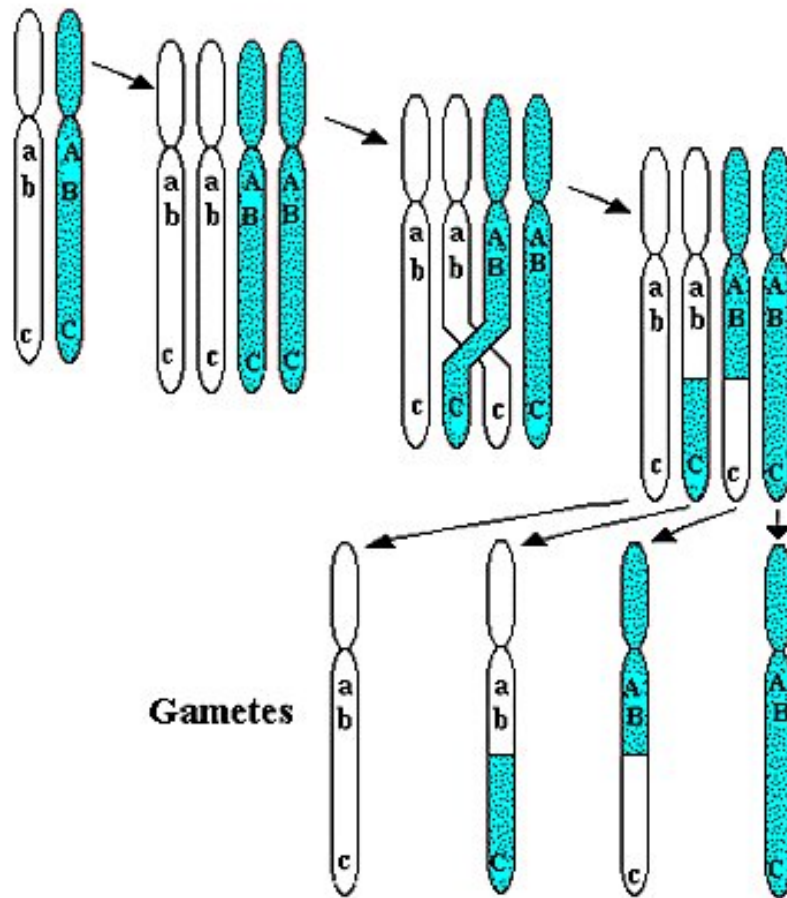
**Los genes para el color del cuerpo y forma de las Alas en la Drosophila están ligados**

**La mayor frecuencia de descendientes ◇ indica que el dihíbrido tiene sus genes en fase acoplada**

Dos loci ligados pueden estar en **Fase de Acoplamiento** AB/ab (los dos alelos dominantes sobre el mismo cromosoma, y los dos recesivos sobre el cromosoma homologo) o en **Fase de Repulsión** Ab/aB (un alelo dominante y otro recesivo sobre cada cromosoma).



# Recombinación en meiosis entre homólogos



Crossing-over and recombination during meiosis

Cada cromosoma heredado por un hijo, nunca es exactamente igual a ninguna de las dos copias de ese cromosoma en su progenitor, contiene algunos segmentos de su abuelo y de su abuela

# RECOMBINACIÓN MEIOTICA

**Durante la meiosis la información genética es reciprocamente intercambiada entre regiones del DNA que comparten secuencias homologas, heredadas del padre y de la madre.**

**CROSSING-OVER favorece los cambios genéticos, la diversidad y la evolución de las especies.**

# **CROSSING OVER**

**Produce un ordenamiento nuevo de secuencias génicas existentes, al combinar el DNA paterno y materno sin creación de secuencias nuevas.**

**Intervienen solo 2 de las 4 cromátides del par de cromosomas homólogos**

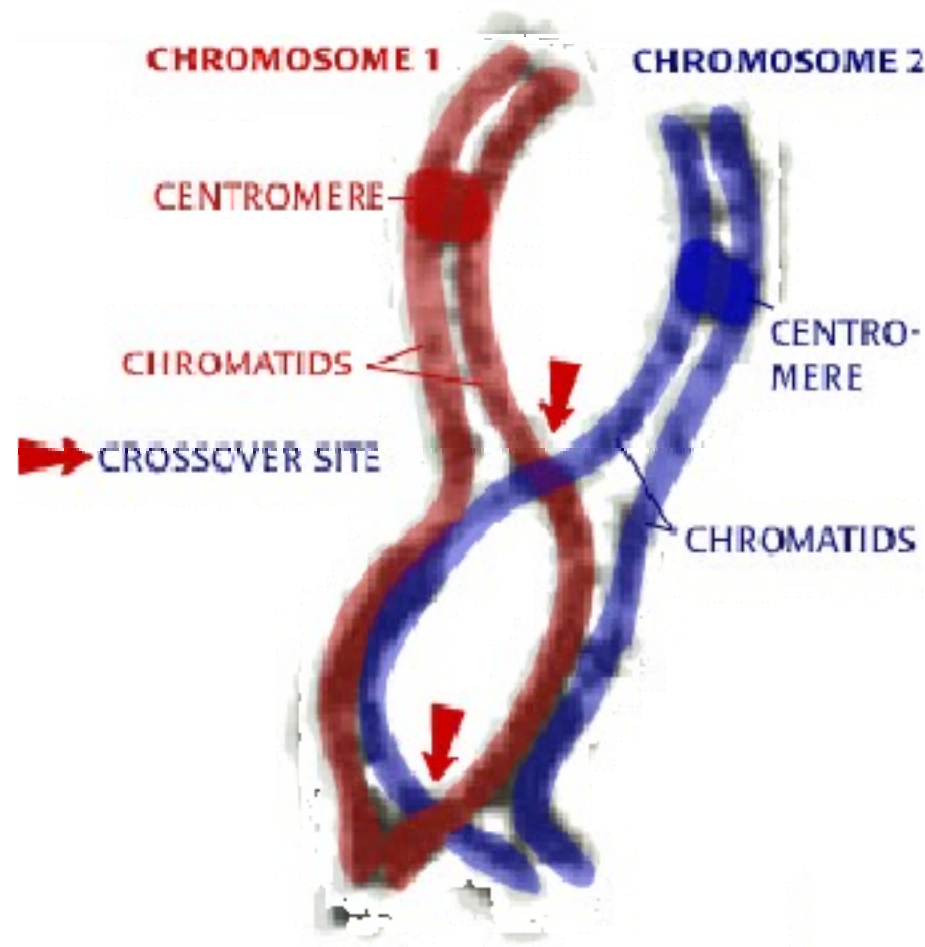
**Moléculas de DNA sin cambio:**

**PARENTALES**

**Nuevas combinaciones entre genes no alelos:**

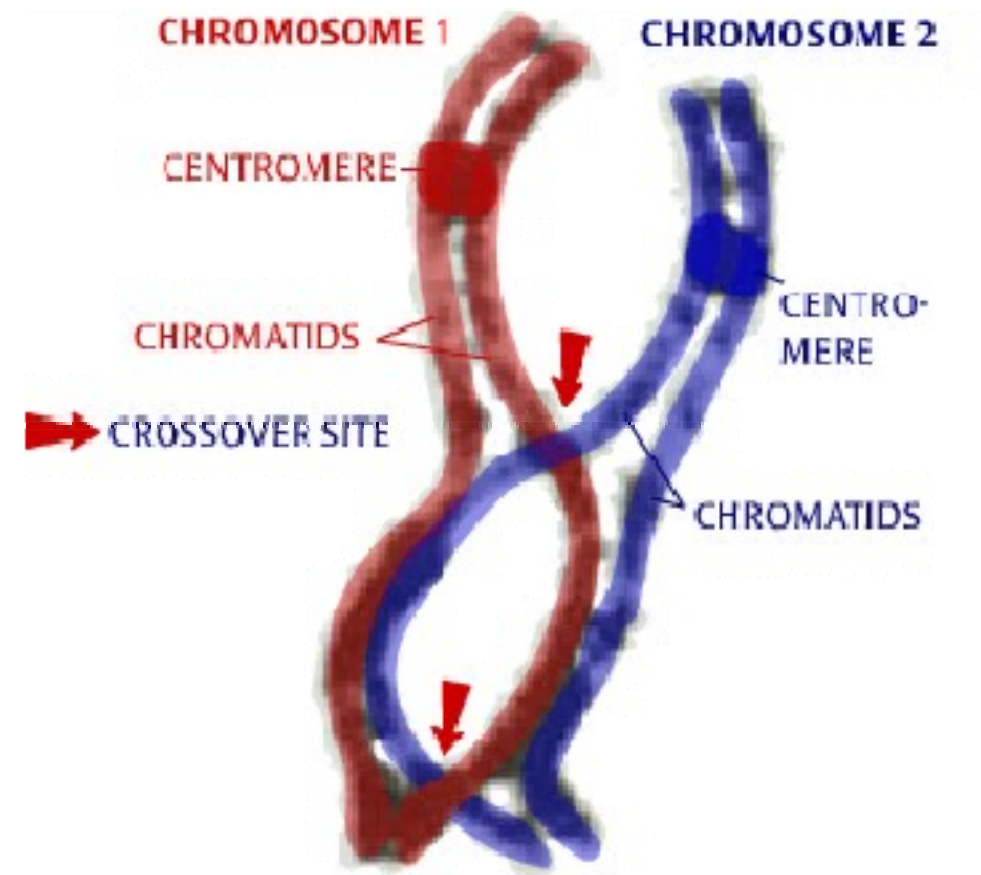
**RECOMBINANTES**

# Entrecruzamiento visto mediante microscopía electrónica



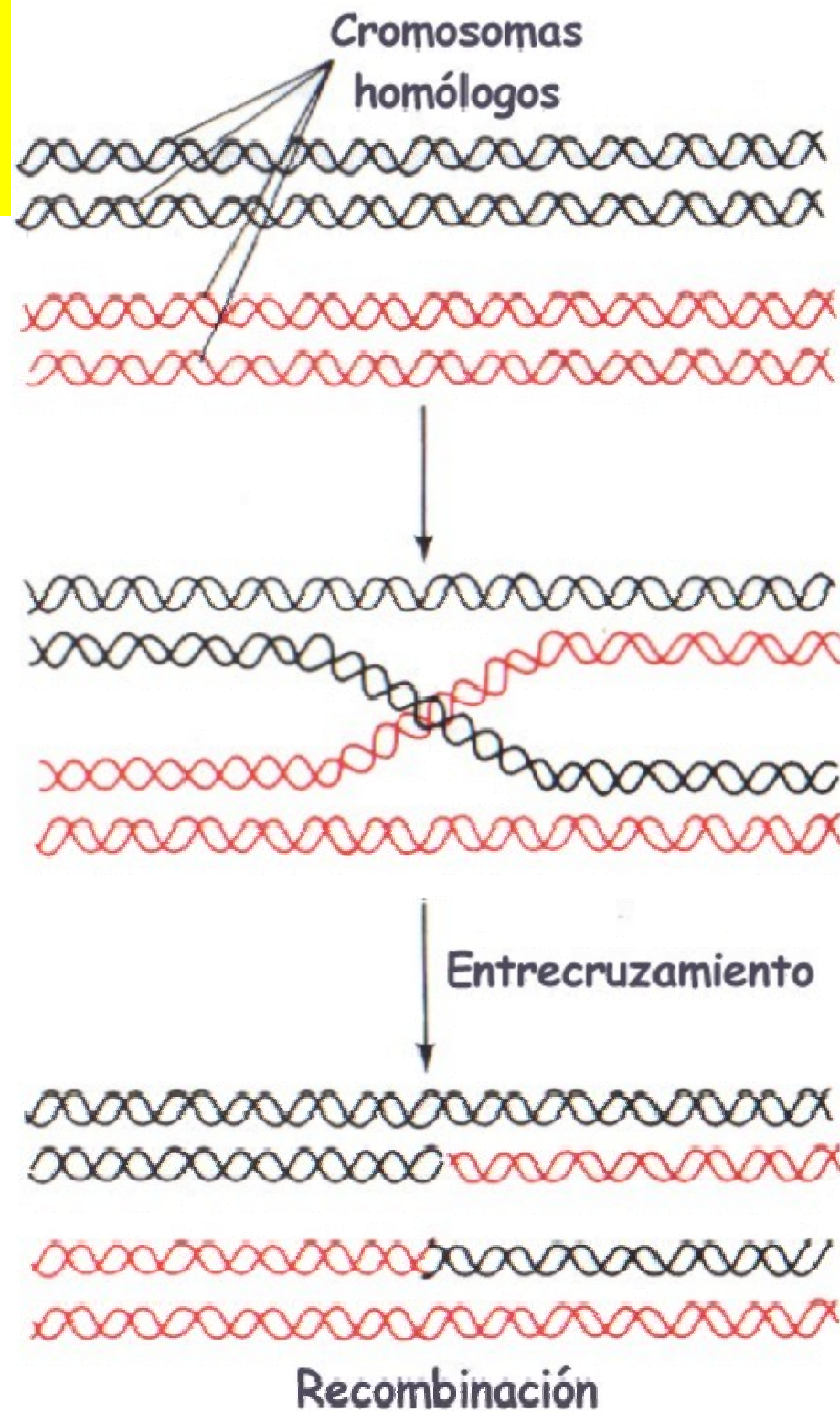


# Entrecruzamiento visto mediante microscopía electrónica





# Entrecruzamiento en el nivel del DNA



# Ligamiento y mapas genéticos

El **ligamiento** es el proceso por el cual los cromosomas homólogos se unen y se intercambian segmentos de ADN durante la meiosis.

Los **mapas genéticos** son representaciones gráficas de la posición relativa de los genes en un cromosoma.

El **mapa genético** se construye a partir de los datos de los cruces genéticos.

El **mapa genético** se utiliza para determinar la posición relativa de los genes en un cromosoma.

El **mapa genético** se utiliza para determinar la posición relativa de los genes en un cromosoma.

El **mapa genético** se utiliza para determinar la posición relativa de los genes en un cromosoma.

El **mapa genético** se utiliza para determinar la posición relativa de los genes en un cromosoma.

El **mapa genético** se utiliza para determinar la posición relativa de los genes en un cromosoma.

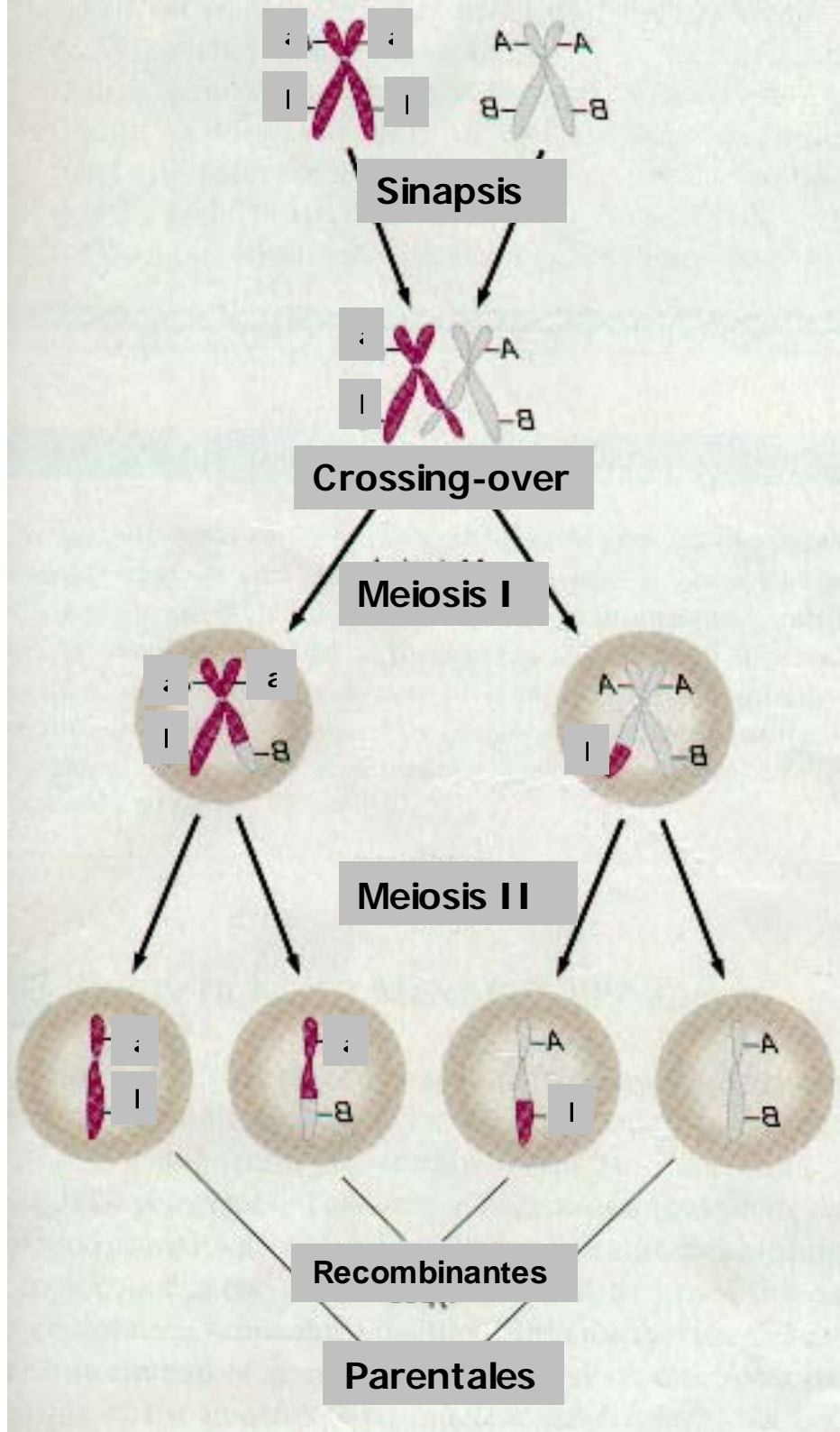
El **mapa genético** se utiliza para determinar la posición relativa de los genes en un cromosoma.

# Genes ligados:

UBICADOS EN EL MISMO CROMOSOMA (Sinténicos), EN DISTINTO LOCUS NO ALELOS

- NO SE DISTRIBUYEN INDEPENDIENTE UNO DEL OTRO

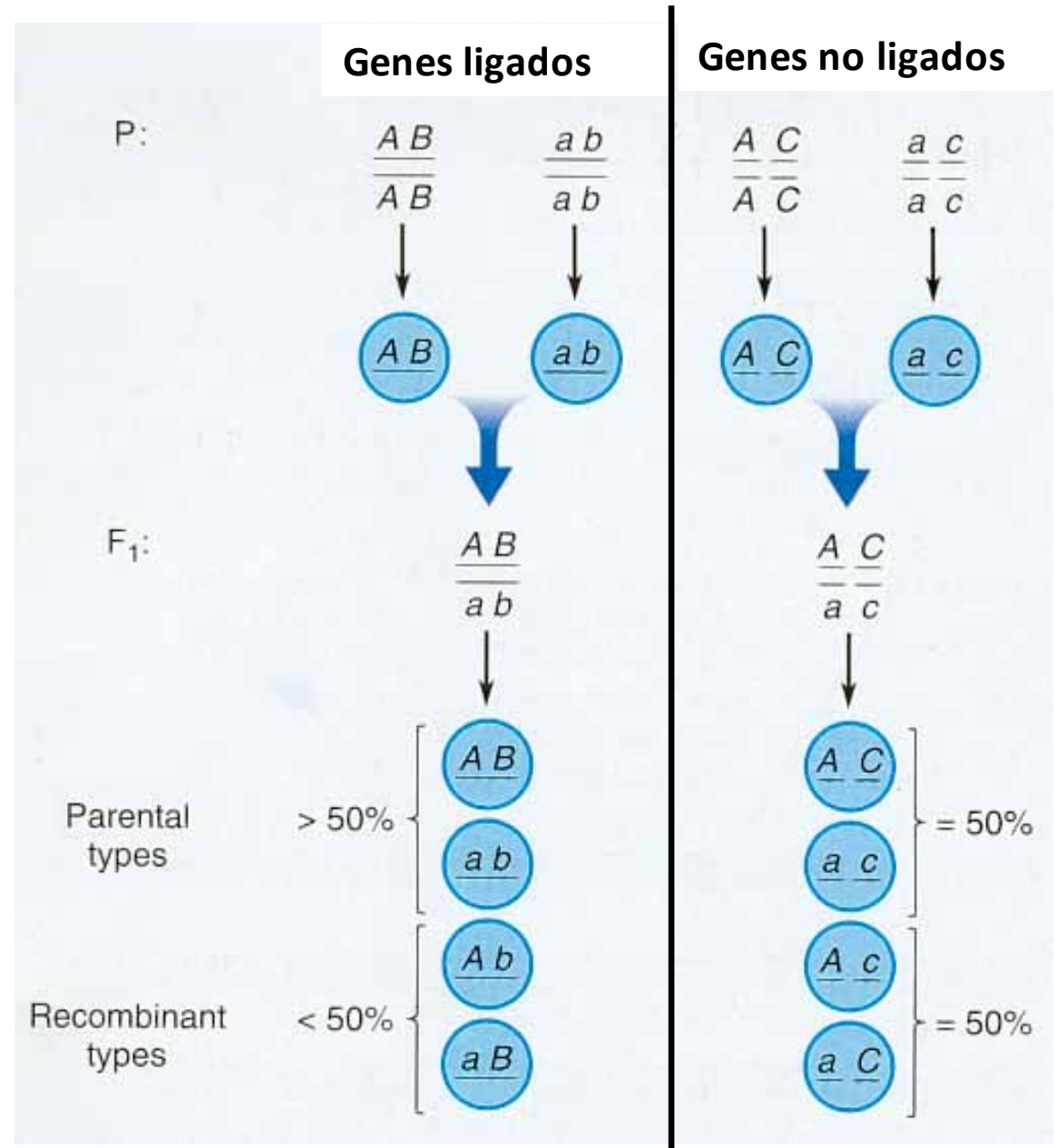
- CONFIRMAN LA BASE CROMOSOMICA DE LA HERENCIA
- CARÁCTER VARIABLE DADO POR LA RECOMBINACION MEIOTICA DE LOS CROMOSOMAS

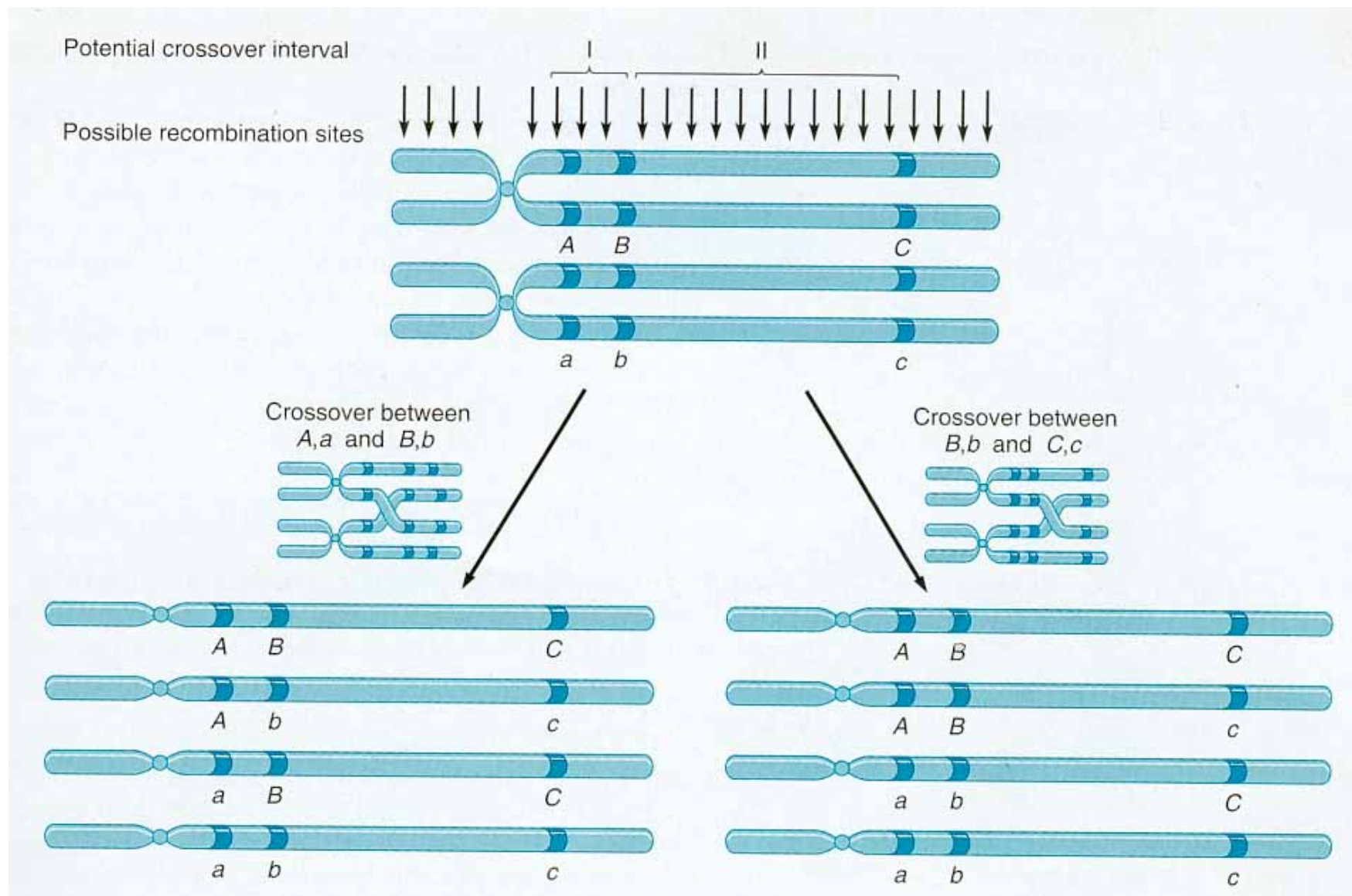


## Genes no

ligados: produce 4 gametos en iguales proporciones

**GENES LIGADOS:**  
**DIHIBRIDO PRODUCE**  
**GAMETOS DEL TIPO**  
**PARENTAL EN MÁS DEL 50% Y**  
**GAMETOS DEL TIPO**  
**RECOMBINANTE EN MENOS**  
**DEL 50%**





La probabilidad de ocurrencia de "crossing-over" varía directamente con la distancia física entre dos genes en un cromosoma



## **Resumen**

---

**Genes ligados son genes no alelos que están en el mismo cromosoma. Se caracterizan por la tendencia a permanecer juntos en la formación de gametos**

**Genes ligados forman recombinantes a través de “crossing-over” en menos del 50% de los gametos formados; los del tipo parental son más del 50%. La frecuencia exacta depende de la distancia entre los genes**

**Para definir ligamiento entre genes se puede examinar la progenie de un cruzamiento de prueba de 2 puntos:**

- Genes dispuestos en fase acoplamiento o repulsión.**
- La descendencia estará distribuida en dos clases de alta y 2 clases de baja frecuencia (genes recombinantes)**

**Mapas genéticos son contruidos a partir de las  
Relaciones de ligamiento establecidas entre genes  
Por cruas genéticas**

**Cruas**



**Observación de la descendencia**



**Genes ligados**



**Frecuencia de  
recombinación**



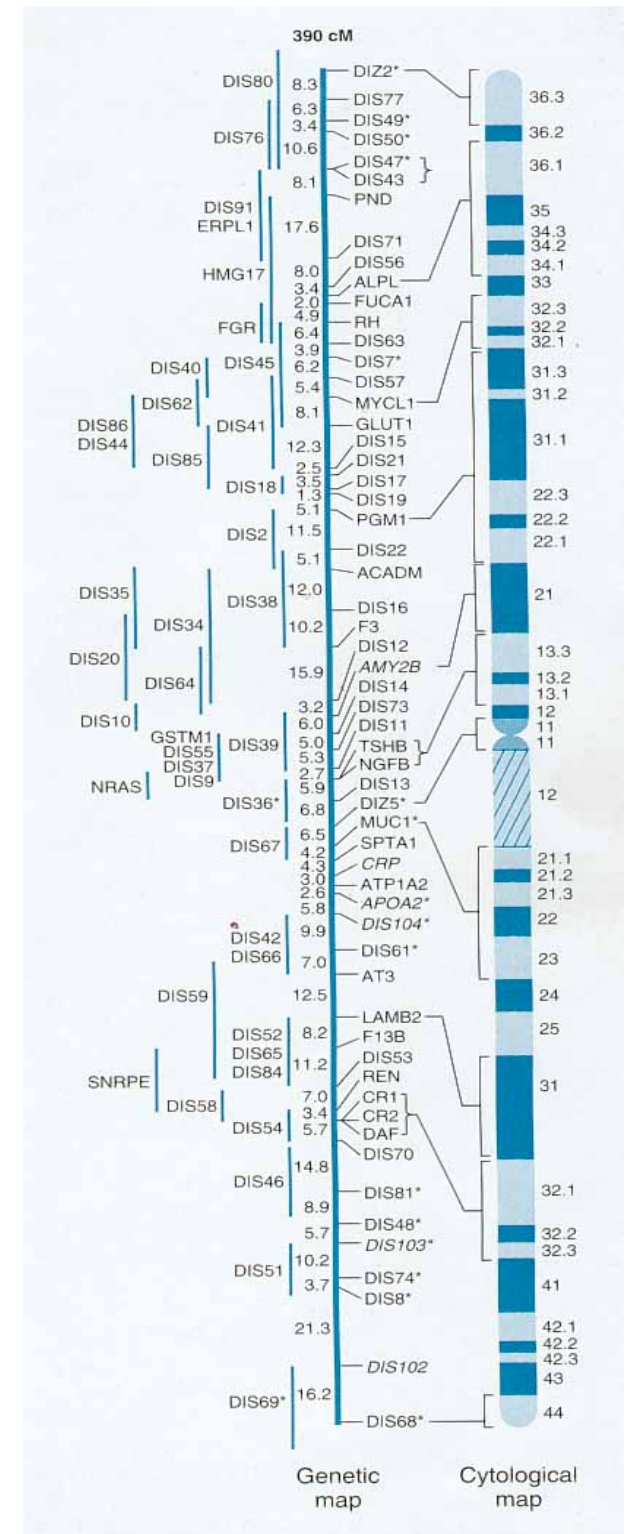
**Medida de  
Distancia de  
mapa**

# Maapeo genético humano

Maapeo genético humano requiere de marcadores genéticos

Marcadores genéticos son caracteres mendelianos, suficientemente polimorficos  
Para mapear se requiere de marcadores separados por no más de 20 cM

Los marcadores genéticos actualmente usados son los Microsatélites que son secuencias genómicas de nucleótidos repetidos (repetidos de di, tri y tetranucleotidos)  
Estas secuencias son fácilmente amplificadas por PCR

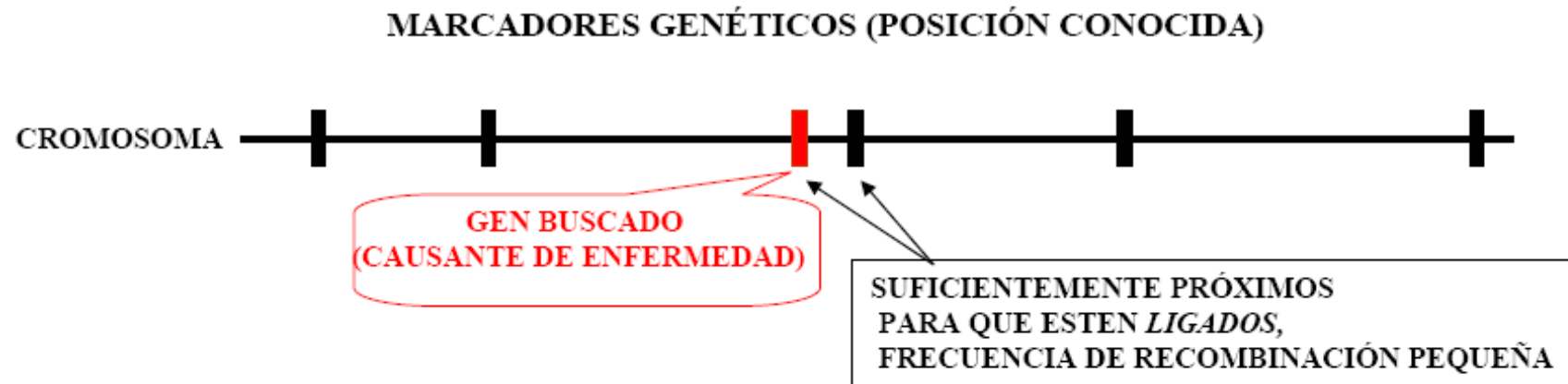




# MAPAS GENETICOS

## RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA DE RECOMBINACIÓN Y LA DISTANCIA ENTRE MARCADORES





**Si un marcador está cerca de un gen responsable de enfermedad, el mismo alelo del marcador estará presente en dos hermanos enfermos, con mayor frecuencia que por azar**



## **Frecuencia de Recombinación como medida de distancia de mapa**

**La cantidad de crossing-over entre genes ligados se mide por la frecuencia de gametos recombinantes**

**Por convención se estableció que:**

**1 unidad de mapa (UM) =**

**1% frecuencia de recombinación = 1cM**

**La frecuencia de recombinación se obtiene de los datos del test de cruza, calculando la proporción de progenie recombinante**

## Frecuencia de recombinación (R o

q)

Fenotipo	Gameto	Observado	Esperado*
Silvestre	$b^+ vg^+$	975	600
Normal, vestigial	$b^+ vg$	217	600
Black, normal	$b vg^+$	236	600
Black, vestigial	$b vg$	<del>972</del>	<del>600</del>
		2400	2400

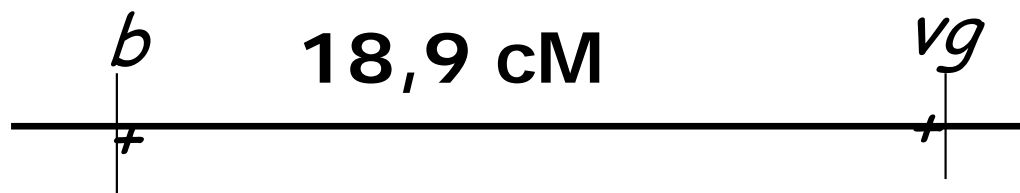
¿Cual sería la frecuencia de recombinación y distancia

entre los genes en cuestión?

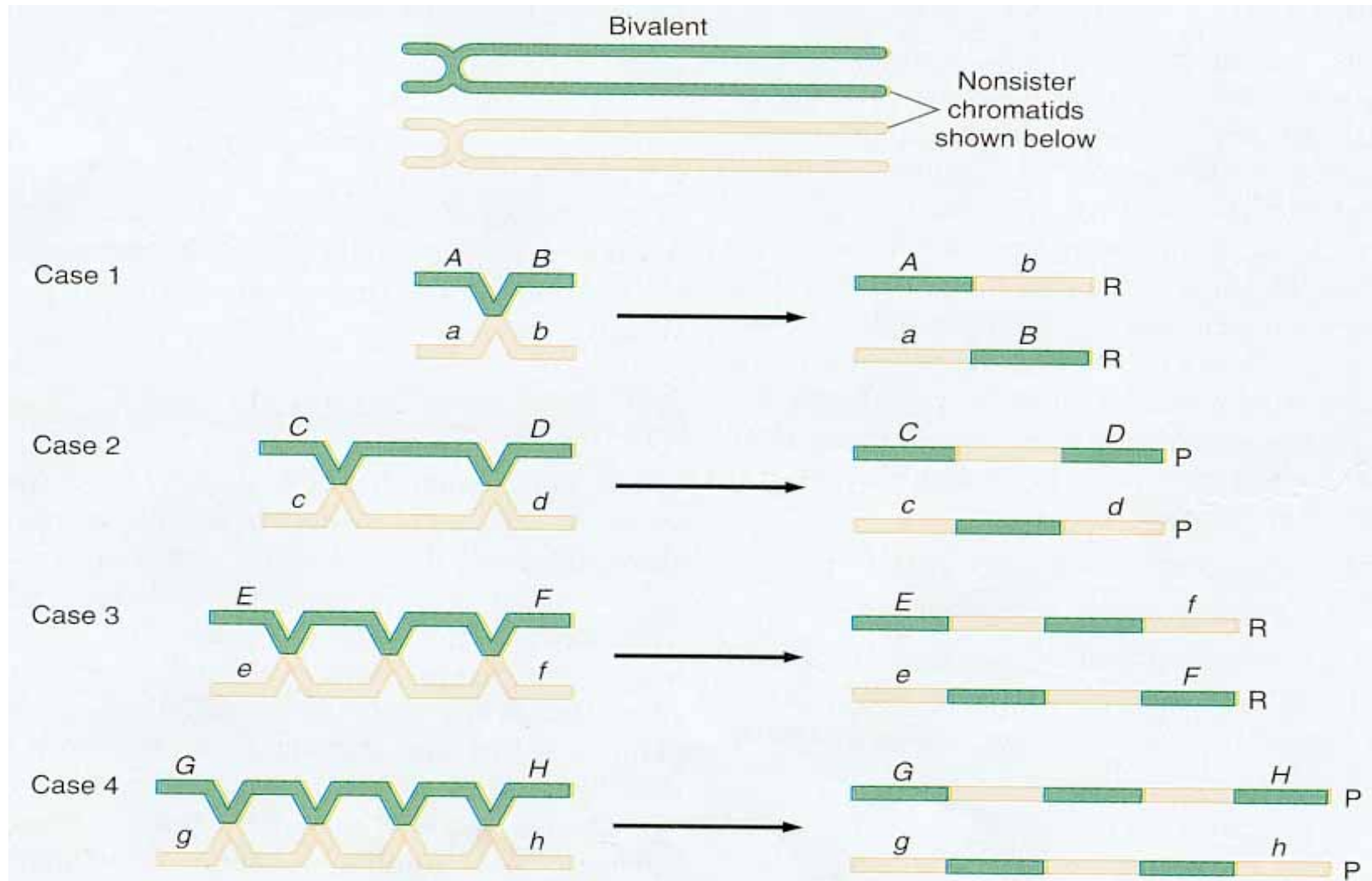
$$R = \frac{\text{progenie recombinante}}{\text{total de progenie}}$$

$$R = \frac{236 + 217}{2400} = 0,189$$

1% R = 1UM o  
cM



# Máxima frecuencia de Recombinación (50%)



Mientras mayor es la distancia que separa dos genes, más eventos de "crossing-over" pueden ocurrir y mayor es la frecuencia de recombinación;  
50% = segregación independiente

# Resumen

---

**El mapa genético muestra la localización relativa de los genes y la distancia entre ellos.**

**Porcentaje de recombinación en cruzamiento de prueba.**

**1 unidad de distancia de mapa (UM) = 1 cM = 1%  
Frecuencia de recombinación (R).**

**R subestima la verdadera distancia entre 2 genes cuando ésta es muy grande: múltiples crossing-over (n° par) reproducen los parentales en la misma frecuencia que los recombinantes.**

**Una mejor estimación de la distancia entre genes  
Se logra con un 3er gen que acorte el intervalo**

# ***MAPAS DE LIGAMIENTO GENETICO***

---

Entregan la localización relativa de genes a lo largo de un cromosoma y la distancia relativa entre loci mutantes

Se requiere:

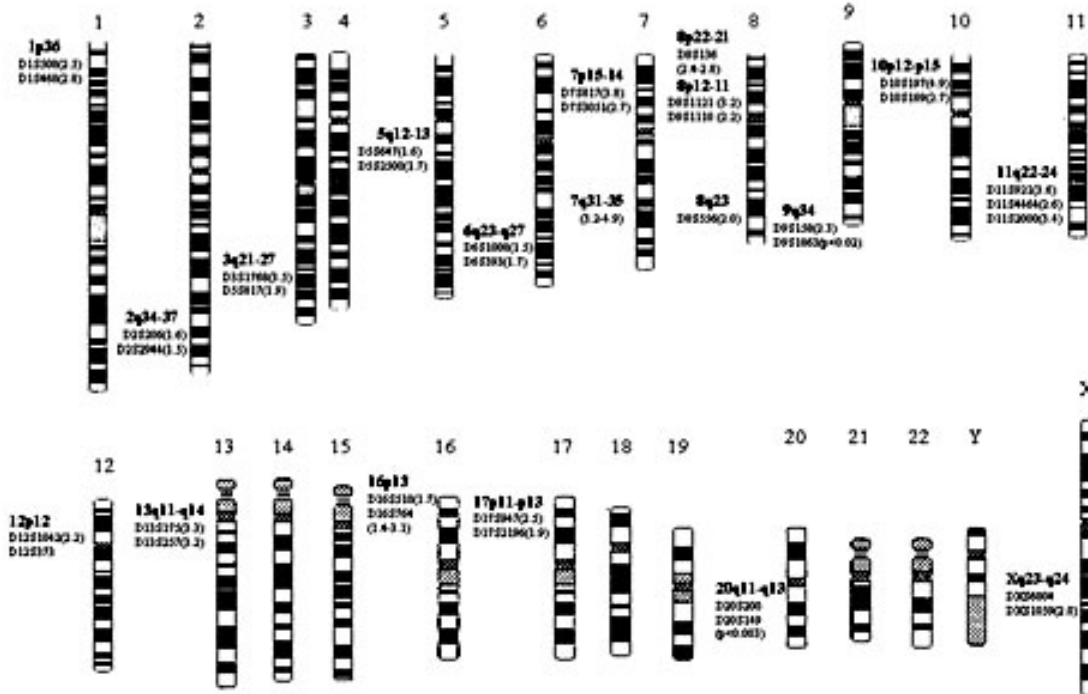
- Establecer ligamiento entre genes por medio de cruces experimentales
- Determinar la frecuencia de recombinación y distancia de mapa

1 unidad de distancia de mapa (UM)= 1 cM =1% Frecuencia de recombinación (R).

## ***Mapeo en genoma humano***

- Marcadores genéticos
- Cálculo del Lod-Score (Z) mide la probabilidad de que 2 alelos están ligados y no asociados por azar

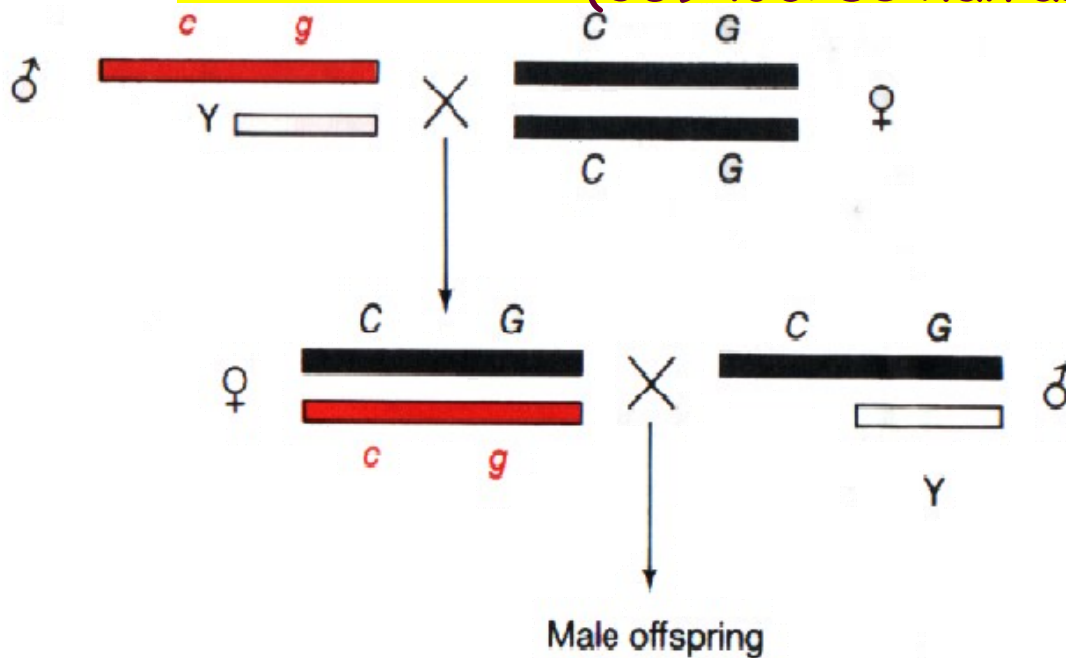
¿Es posible cuantificar el riesgo de desarrollar obesidad asociado a ciertos polimorfismos genéticos?



Localización aproximada de algunas regiones cromosómicas relacionadas con la obesidad en estudios de ligamiento.



# Cartografía a través de la herencia ligada al cromosoma X (359 loci se han asignado al X)



Parental	$\begin{matrix} C & G \\ \text{black bar} \\ Y \end{matrix}$	$\begin{matrix} c & g \\ \text{red bar} \\ Y \end{matrix}$
	$\begin{matrix} c & G \\ \text{red bar} \\ Y \end{matrix}$	$\begin{matrix} C & g \\ \text{black bar} \\ Y \end{matrix}$
Recombinant	$\begin{matrix} c & G \\ \text{red bar} \\ Y \end{matrix}$	$\begin{matrix} C & g \\ \text{black bar} \\ Y \end{matrix}$
	$\begin{matrix} c & g \\ \text{red bar} \\ Y \end{matrix}$	$\begin{matrix} C & G \\ \text{black bar} \\ Y \end{matrix}$



Xg Proteína grupo sanguíneo

Ictiosis (un efermedad de la piel)

Albinismo  
ocular

Angioqueratoma (crecto celular)

Centrómer

Fosfoglicerato-quinasa  
Alfa-

X  
m galactosidasa

Deutan (ceguera color rojo-verde)

G6P

Protano (ceguera color rojo-verde)

Hemofilía

A