

Patrones de herencia

Existen diferentes patrones de herencia según las posibles localizaciones de un gen:

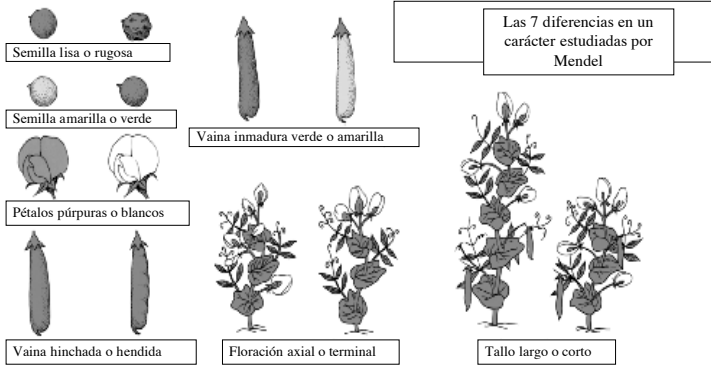
- **Herencia autosómica:** basada en la variación de genes simples en cromosomas regulares o autosomas.
- **Herencia ligada al sexo:** basada en la variación de genes simples en los cromosomas determinantes del sexo.
- **Herencia citoplásmica:** basada en la variación de genes simples en cromosomas de organelas (herencia materna).

Genética Mendeliana

- Gregorio Mendel propone por 1era vez el concepto de gen en 1865.
- Existía el concepto de **herencia mezclada:** la descendencia muestra normalmente características similares a las de ambos progenitores....pero, la descendencia no siempre es una mezcla intermedia entre las características de sus parentales.
- Mendel propone la teoría de la **herencia particulada:** los caracteres están determinados por unidades genéticas discretas que se transmiten de forma intacta a través de las generaciones.

Carácter: propiedad específica de un organismo; característica o rasgo.

Modelo de estudio: planta de guisante *Pisum sativum* - amplia gama de variedades fáciles de analizar
- puede autopolinizarse

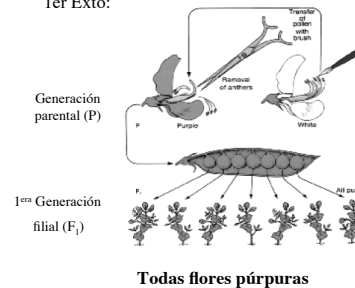


Línea pura: población que produce descendencia homogénea para el carácter particular en estudio; todos los descendientes producidos por autopolinización o fecundación cruzada, dentro de la población, muestran el carácter de la misma forma.

Fenotipo: formas o variantes de un carácter. *Deriv. griego:* "lo que se muestra"

Ej: Carácter: color de la flor, Fenotipo: púrpura o blanco

1er Exto:



Cruzamiento recíproco

fenotipo A ♀ x fenotipo B ♂
fenotipo B ♀ x fenotipo A ♂

También todas púrpuras!!

Autofecundación de F₁

929 semillas → 705 plantas de flores púrpuras
→ 224 plantas de flores blancas

Relación 3:1

Resultados de todos los cruzamientos de Mendel en los cuales los parentales difieren en un solo carácter

Fenotipo parental	F ₁	F ₂ (autofecundación de F ₁)	Relación en F ₂
1. Semilla lisa x rugosa	Todas lisas	5474 lisas;1850 rugosas	2,96:1
2. Semilla amarilla x verde	Todas amarillas	6022 amarillas;2001 verdes	3,01:1
3. Pétalos púrpuras x blancos	Todos púrpuras	705 púrpuras;224 blancos	3,15:1
4. Vaina hinchada x hendida	Todas hinchadas	882 hinchadas;299 hendidas	2,95:1
5. Vaina verde x amarilla	Todas verdes	428 verdes;152 amarillas	2,82: 1
6. Flores axiales x terminales	Todas axiales	651 axiales;207 terminales	3,14: 1
7. Tallo largo x corto	Todos largos	787 largos;277 cortos	2,84: 1

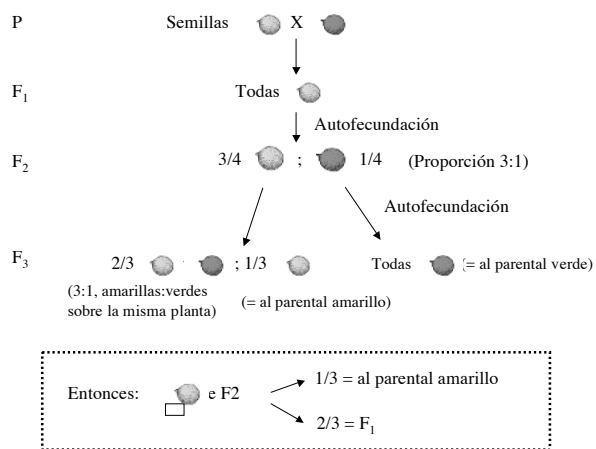
Relación de caracteres en F₂ siempre es 3:1!!

- El fenotipo blanco está completamente ausente en la F₁, pero reaparece (en su forma original) en la cuarta parte de las plantas F₂ → de explicar por herencia mezclada.
- Mendel: la capacidad para producir tanto el fenotipo púrpura como el blanco se mantiene y transmite a través de las generaciones sin modificaciones.

Entonces...¿por qué no se expresa el fenotipo blanco en la F₁?

Fenotipo dominante: aquel que aparece en la F₁ tras el cruzamiento de 2 líneas puras.
Fenotipo púrpura es dominante sobre el blanco
Fenotipo blanco es **recesivo** sobre el púrpura

Exto autofecundación de F₂



F₂

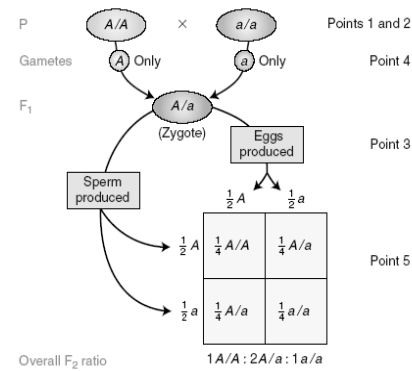
Proporciones fenotípicas	Proporciones genotípicas
3/4 amarillos	1/4 amarillos puros 2/4 amarillos "impuros"
1/4 verdes	1/4 verdes puros



Proporción aparente 3:1 de F₂ es 1:2:1

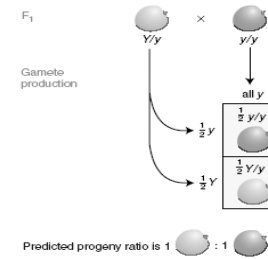
Postulado de Mendel para explicar proporción 1:2:1

- Existen determinantes hereditarios de naturaleza particulada genes.
- Cada planta adulta tiene 2 genes, una *pareja génica*. Las plantas de la F₁ tienen genes dominantes (A) y recesivos (a).
- Los miembros de cada pareja génica se distribuyen de manera igualitaria entre las gametas o células sexuales.
- Cada gameta es portadora de un solo miembro de la pareja génica.
- La unión de una gameta de cada parental para formar un nuevo descendiente se produce al azar.



Esquema de las generaciones P, F₁ y F₂ en el sistema de Mendel que implica la diferencia en un carácter determinado por la diferencia de un gen.

Corroboración del modelo por Cruzamiento de prueba (cruzamiento con un homocigota recesivo)



Obtiene: 58 amarillas (Yy)
52 verdes (yy)

Se confirma la *segregación igualitaria* de Y e y en el individuo de la F₁

Primera Ley de Mendel. Los dos miembros de una pareja génica se distribuyen separadamente entre las gametas (segregan), de forma que la mitad de las gametas llevan un miembro de la pareja y la otra mitad lleva el otro miembro de la pareja génica.

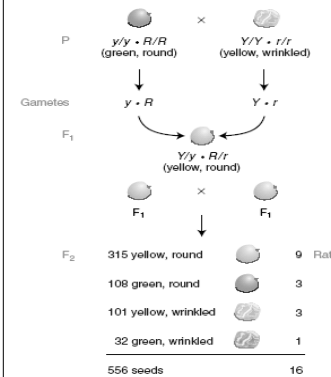
Carácter	Fenotipos	Genotipos	Alelos	Gen
Color de la flor	Púrpura (dominante)	CC (homocigota dominante)	C (dominante)	Gen del color de la flor
		Cc (heterocigota)		
	Blanco (recesivo)	cc (homocigota recesivo)	c (recesivo)	

Individuos de una línea pura son **homocigotas**.

Genotipo: constitución genética (o alélica) respecto de uno o varios caracteres en estudio.

Alelos: distintas variantes de un gen

Cruzamiento dihíbrido: las líneas puras parentales difieren en dos genes que controlan dos diferencias de caracteres distintos.



Las proporciones lisas:rugosas y amarillas:verdes son ambas 3:1!!

Segunda Ley de Mendel. La segregación de una pareja génica durante la formación de las gametas se produce de manera independiente de las otras parejas génicas.

Cuadrado de Punnett para predecir el resultado de un cruzamiento dihíbrido

Por la primera Ley de Mendel:
 gametas Y = gametas y = 1/2
 gametas R = gametas r = 1/2
 $p(RY) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$
 $p(Ry) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$
 $p(rY) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$
 $p(ry) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$

9 : 3 : 3 : 1

● round, yellow ● wrinkled, yellow
 ● round, green ● wrinkled, green

Predicción de progenies de cruzamientos usando proporciones mendelianas

Si bien el cuadrado de Punnett o el esquema ramificado pueden ser muy gráficos para predecir los tipos de fenotipos y genotipos esperados en una determinada progenie, ambos métodos se tornan poco útiles cuando se analizan cruzamientos con 3 o más parejas génicas.

Ej: en un cruzamiento trihíbrido hay 3 parejas génicas, 2^3 clases fenotípicas (y de gametas) y 3^3 clases genotípicas posibles. En este caso el cuadrado de Punnett tendría 64 compartimentos!!

Nº de parejas génicas segregantes	Nº de clases fenotípicas	Nº de clases genotípicas
1	2	3
2	4	9
3	8	27
4	16	81
-	-	-
-	-	-
n	2^n	3^n

Entonces... es más útil calcular las proporciones fenotípicas y genotípicas de un dado cruzamiento utilizando reglas de probabilidades estadísticas.

Ej: del siguiente cruzamiento entre 2 plantas:
 Aa bb Cc Dd Ee x Aa Bb Cc dd Ee

¿Qué proporción de la progenie será de genotipo a/a; b/b; c/c; d/d; e/e?

Rta:
 $pb(aa bb cc dd ee) = 1/4 \times 1/2 \times 1/4 \times 1/2 \times 1/4 = 1/256$

➡ habrá que examinar entre 200-300 plantas de la F1 para obtener al menos una planta con el genotipo deseado.

Parejas génicas

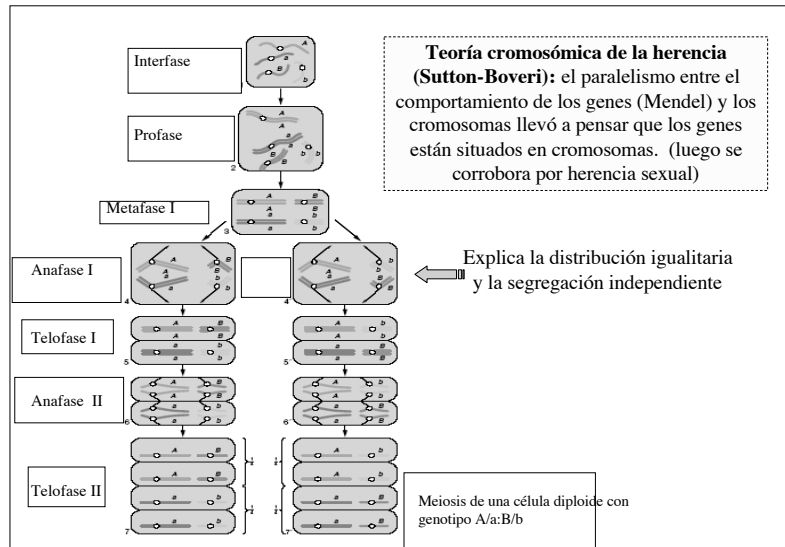
Pareja génica
 A a

Distribución igualitaria

Parejas génicas
 A a
 B b

Segregación independiente

Gametas
 A b a B



Bases moleculares de la genética mendeliana

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



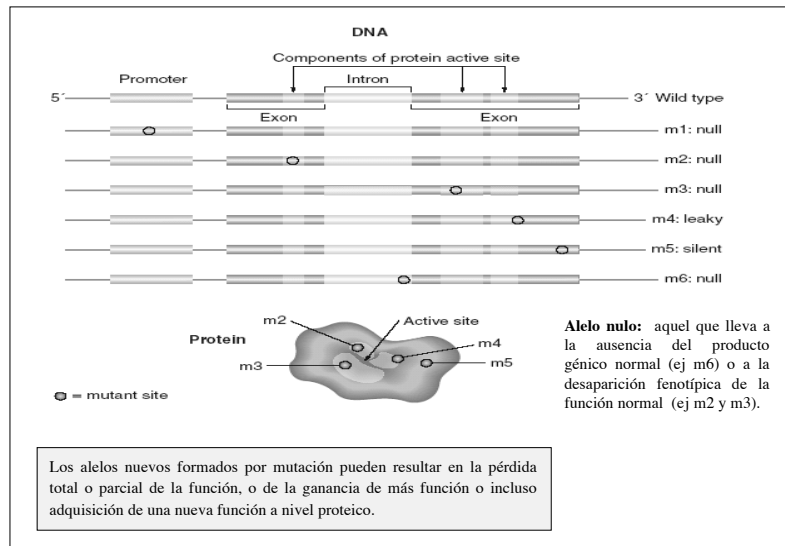
Alelo "wild-type": forma en la que cualquier gen particular es hallado en la naturaleza.

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

Genotipo

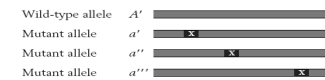
A/A	→ enzima activa	→ pigmento púrpura	→ pétalos púrpura
A/a	→ enzima activa	→ pigmento púrpura	→ pétalos púrpura
a/a	→ enzima inactiva	→ no hay pigmento	→ pétalos blancos

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



Alelismo múltiple: existencia de varios alelos conocidos de un gen.

Serie alélica: conjunto de alelos de un gen.



Ej. PKU: enfermedad autosómica recesiva generada por el procesamiento anormal del aa fenilalanina por parte de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH).

Estructura de la PAH y las mutaciones encontradas



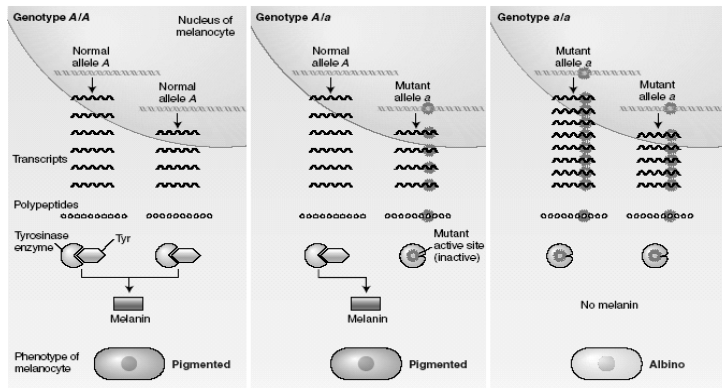
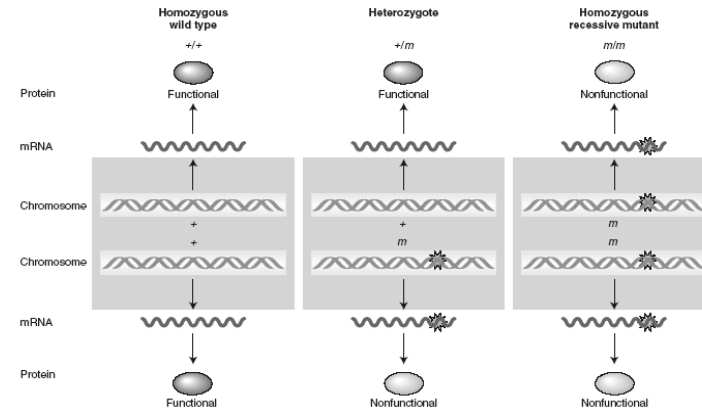
Ahora...por qué el alelo defectuoso de PAH es recesivo?

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

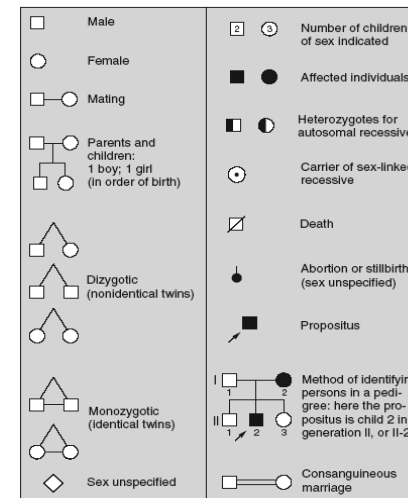
Tanto el genotipo P/P (dos dosis), como el P/p (una dosis) producen una cantidad de PAH suficiente para el normal funcionamiento de la célula. Individuos p/p no tienen actividad PAH.

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



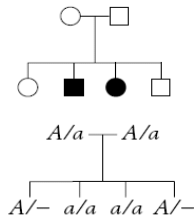
Bases moleculares del albinismo (enfermedad autosómica recesiva)



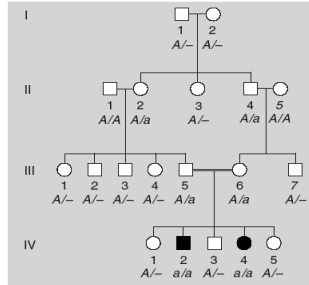
Símbolos utilizados en análisis de pedigrí humanos

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



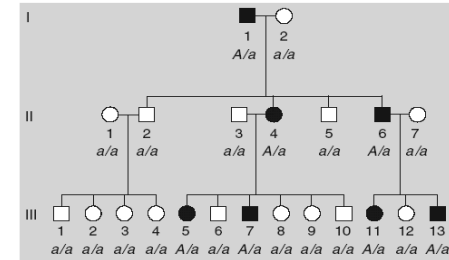
Pedigrí ilustrativo de un fenotipo recesivo **poco común**

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 en igual proporción.

Ej: Huntington, pseudocondroplasia, polidactilia



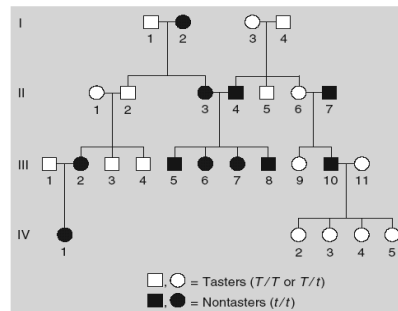
Pedigrí ilustrativo de un fenotipo dominante **poco común**

Imp! Siempre es más 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 del análisis mendeliano

- **Dominancia completa:** el heterocigota no puede distinguirse fenotípicamente del homocigota dominante (Ej. color de la semilla de la planta de guisante).
- **Dominancia incompleta:** el heterocigota muestra un *fenotipo* cuantitativamente (aunque no exactamente) *intermedio* entre los fenotipos homocigotas correspondientes.

Ej. Planta Dondiego de noche

P pétalos rojos x pétalos blancos

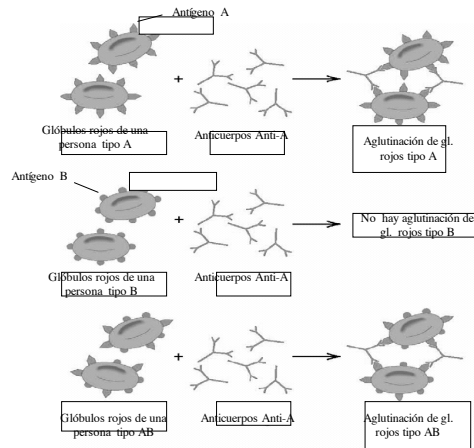
F₁ pétalos rosas

F₂ { 1/4 pétalos rojos
1/2 pétalos rosas
1/4 pétalos blancos

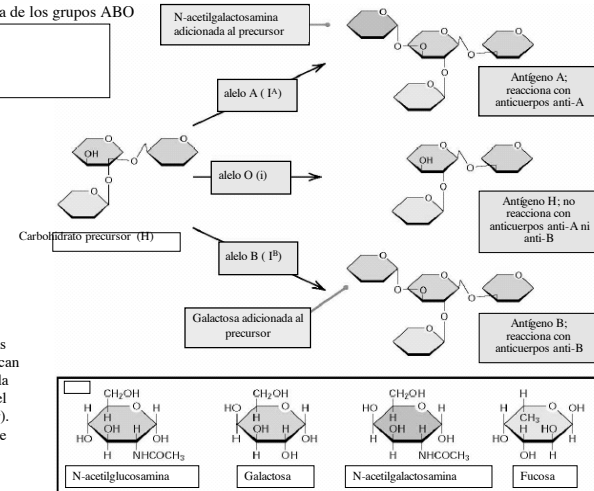


▪ **Codominancia:** el heterocigota *expresa* el fenotipo de *ambos* homocigotas.

Ej. Grupos sanguíneos humanos ABO



Base bioquímica de los grupos ABO



Tipo sanguíneo	Genotipo
A	$I^A I^A$ o $I^A i$
B	$I^B I^B$ o $I^B i$
AB	$I^A I^B$
O	ii

Los alelos A y B son codominantes entre sí y ambos son dominantes sobre el alelo i.
El alelo i es nulo; es incapaz de producir cualquier forma del antígeno.

Grupo O es donante universal (no contiene antígenos ni A ni B).
Grupo AB es receptor universal (no produce anticuerpos naturales contra el antígeno A ni el antígeno B).

Ej. Grupo sanguíneo M-N (según posean antígenos en superficie de glóbulos rojos)

Son posibles 3 grupos sanguíneos: M, N y MN

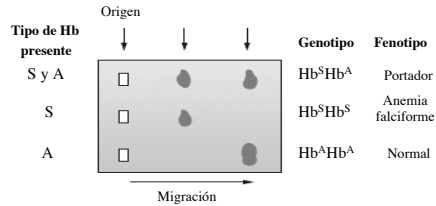
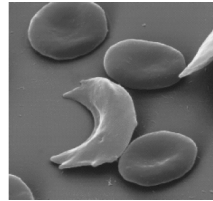
Parentales	Descendencia (proporciones)		
	M	MN	N
MMxMM	Todos	-	-
MMxMN	1	1	-
MMxNN	-	Todos	-
MNxMN	1	2	1
MNxNN	-	1	1
NNxNN	-	-	todos

Ej. Anemia falciforme humana

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

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

Hb^SHb^A: No se produce anemia. Los gl. rojos se deforman sólo a concentraciones de O₂ anormalmente bajas.



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

Respecto a la forma del gl. rojo: dominancia incompleta.

Respecto a la síntesis de Hb: hay codominancia.

Imp!...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. Color de la piel del ratón.

P amarillo (A^y-) x Wild type (AA) → -Ratones amarillos son heterocigotas

F₁ amarillos : normales 1:1 → -Amarillo es dominante

P A^yA x A^yA

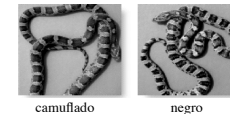
F₁ $\left\{ \begin{array}{l} 1/4 AA \text{ wild type} \\ 1/2 A^yA \text{ amarillo} \\ 1/4 A^yA^y \text{ letal} \end{array} \right. \left(\frac{1}{2} \right)$ → - Alelo amarillo es letal en homocigosis
 - Alelo amarillo es dominante sobre el color de pelo y además letal recesivo (igualmente es posible que ambos efectos se deban a una misma causa básica, dependiendo de la dosis del alelo A^y).

Genes pleiotrópicos: genes que producen más de un efecto fenotípico distinto.

Interacciones génicas

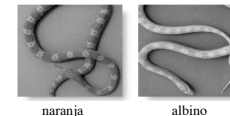
Ej. Color de la piel de las víboras

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



female o⁺/o⁺ ; b/b (orange) × male o/o ; b⁺/b⁺ (black)

F₁ o⁺/o ; b⁺/b (camouflaged)



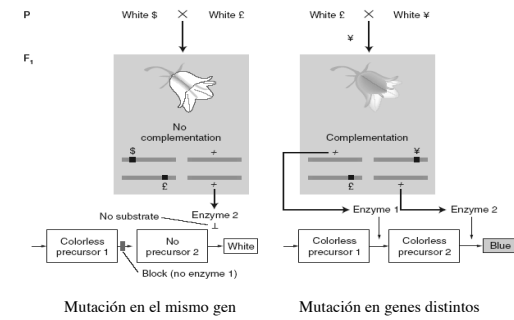
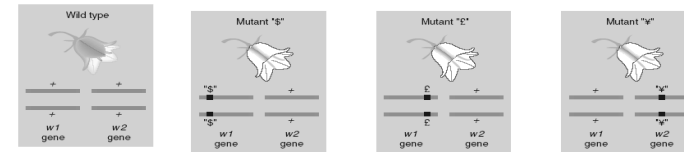
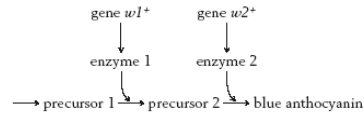
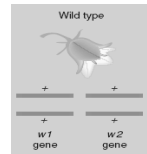
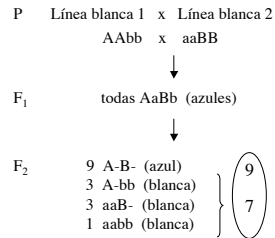
Albino parece rosa por el color de la Hb de la sangre

F₂ $\left\{ \begin{array}{l} 9 o^+/- ; b^+/- \text{ (camouflaged)} \\ 3 o^+/- ; b/b \text{ (orange)} \\ 3 o/o ; b^+/- \text{ (black)} \\ 1 o/o ; b/b \text{ (albino)} \end{array} \right.$

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

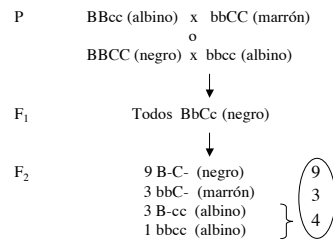
Flor wild type: azul
 Línea mutante 1: flor blanca
 Línea mutante 2: flor blanca



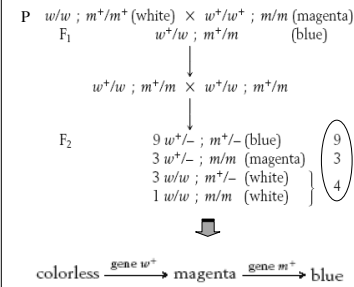
Epístasis: tipo de interacción génica en la cual un gen enmascara la expresión de otro y expresa su propio fenotipo. Generalmente ambos genes se encuentran en una misma ruta metabólica.

Ej. Epístasis recesiva: color de pelo del ratón

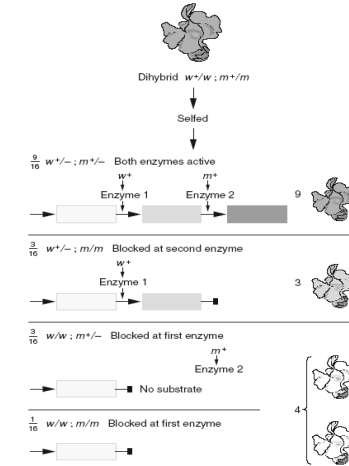
Gen B. alelo B: negro
 alelo b: marrón
 Gen C. alelo C: color
 alelo c: ausencia de color



Ej. Epístasis recesiva en ruta metabólica



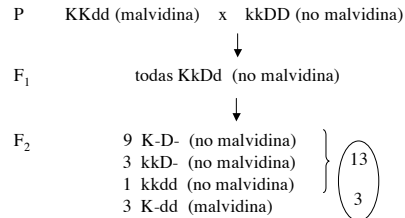
Permite identificar la secuencia de pasos de una ruta bioquímica



Supresión: alelo de un gen que anula la expresión de otro gen. El gen supresor puede llevar asociado su propio fenotipo o no tener otro efecto detectable mas que el de la supresión.

Ej. Producción de malvidina en plantas

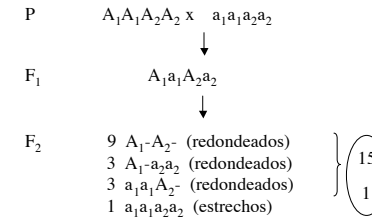
Gen K: producción de malvidina.
Alelo K, dominante.
Gen D: supresor no alélico en forma dominante (alelo D).



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

Alelo A₁: dominante, frutos redondeados
Alelo a₁: frutos estrechos
Alelo A₂: dominante, frutos redondeados
Alelo a₂: frutos estrechos



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 aa sobre los alelos B y b	9	3	4		9:3:4
Epístasis dominante de A sobre los alelos B y b	12		3	1	12:3:1
Genes duplicados	15			1	15:1

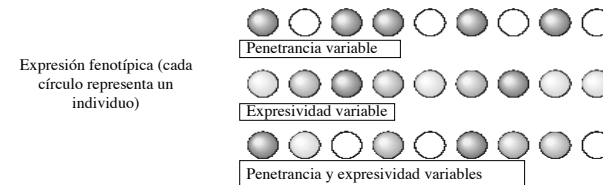
Imp!! La observación de proporciones mendelianas alteradas revelan que un carácter está determinado por la interacción compleja de distintos genes.

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

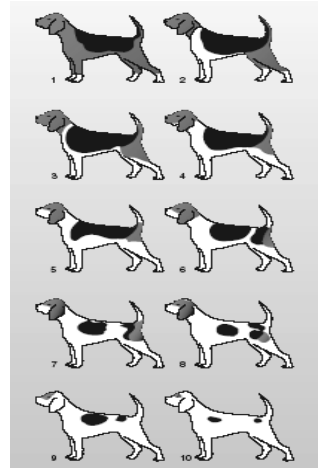
Expresividad: grado o intensidad con la que se expresa un genotipo determinado en un individuo. Es una medida de la intensidad del fenotipo.

Causas:

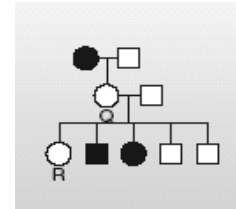
- 1- Influencia del medio ambiente. Ej. El fenotipo de individuos mutantes en un determinado ambiente puede ser igual al de un organismo wild type en otro ambiente.
- 2- Influencia de otros genes. Ej. Genes modificadores, epistáticos, o supresores del resto del genoma pueden influenciar la expresión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



Ej. Expresividad variable.
10 grados distintos en el carácter picazo (piel manchada) en la raza "beagle".



Análisis de pedigrí de un alelo dominante con penetrancia variable



- El individuo Q no expresa el fenotipo pero lo transmite a al menos dos de sus descendientes.

- Dado que el alelo no es completamente penetrante, el resto de la progenie, ej R, puede o no llevar el alelo dominante.

Herencia Materna

- Las **mitocondrias** y los cloroplastos contienen pequeños cromosomas circulares que codifican para un definido número de genes del genoma total de la célula.

-Las organelas no son genéticamente independientes, algunas funciones están a cargo de genes nucleares.

-Cada organela está presente en varias copias por célula y cada una presenta una gran cantidad de copias de sus cromosomas.

- Los genes de las organelas muestran **herencia uniparental**: sus genes son heredados exclusivamente por uno de los progenitores → las organelas residen en el citoplasma y el óvulo contribuye con la mayoría del citoplasma (y sus organelas) a la célula cigota.

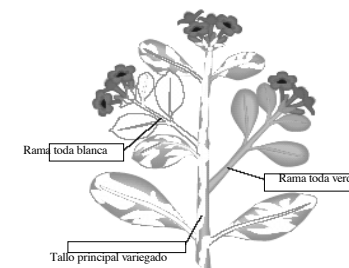
Patrón de herencia citoplásmica:

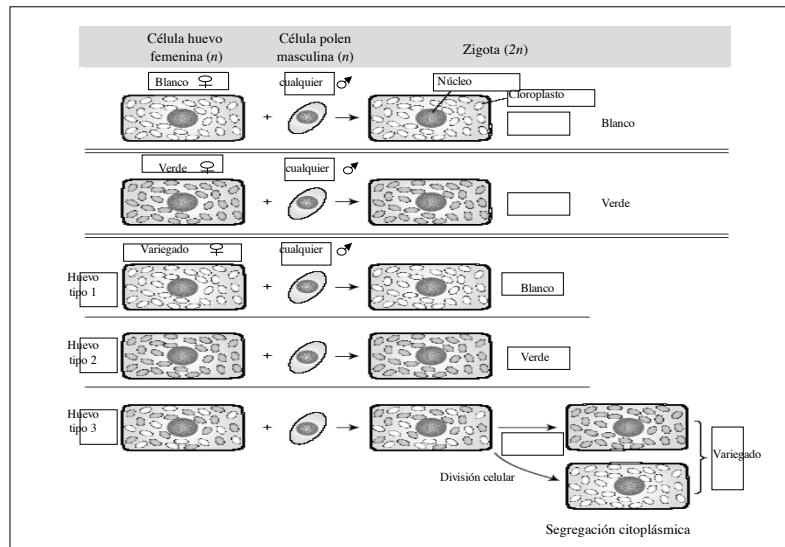
Mutante ♀ x wild-type ♂ → toda la progenie es mutante
Wild-type ♀ x mutante ♂ → toda la progenie es wild-type

Excepción:

Heteroplasmonte: célula que posee dos tipos genéticos de organelas (normales y mutantes). En estas células generalmente ocurre una **segregación citoplásmica** de cada tipo de organela en las diferentes células hijas.

Ej. Mutación en alelo que controla la producción de clorofila en los cloroplastos → hojas blancas





Mutaciones citoplásmicas en humanos

- La transmisión de fenotipos raros sólo ocurre a través de mujeres y nunca de hombres.

Ej 1. Enfermedad causada por una mutación simple en DNA mitocondrial.

MERRF (myoclonic epilepsy and ragged red fiber), enfermedad muscular con desórdenes auditivos y visuales.

Ej 2. Enfermedad causada por una pérdida de parte del DNA mitocondrial.

Síndrome de Kearns-Sayre, constelación de síndromes afectando ojos, corazón, músculos y cerebro. En algunos casos las células del paciente presentan una mezcla de cromosomas normales y mutantes (provenientes de mitocondrias distintas) y las proporciones de cada uno pasados a la progenie puede variar como resultado de la segregación citoplásmica. Incluso las proporciones de cromosomas mitocondriales normales y mutantes en un mismo individuo enfermo pueden variar en los distintos tejidos o con el tiempo.