

GENÉTICA MENDELIANA

Profesoras

Eunice Witschi y Melisa Suárez

I Lapso



TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

- Bases Físicas de la herencia
- Thomas Hunt Morgan
- Las bases cromosómicas de la recombinación
- Mapas cromosómicos
- Bases cromosómicas del sexo
- Herencia ligada al sexo
- Alteraciones cromosómicas
- Herencia extranuclear

Redescubrimiento del trabajo de Mendel (1900)



E. von
Tschermak-
Seysenegg



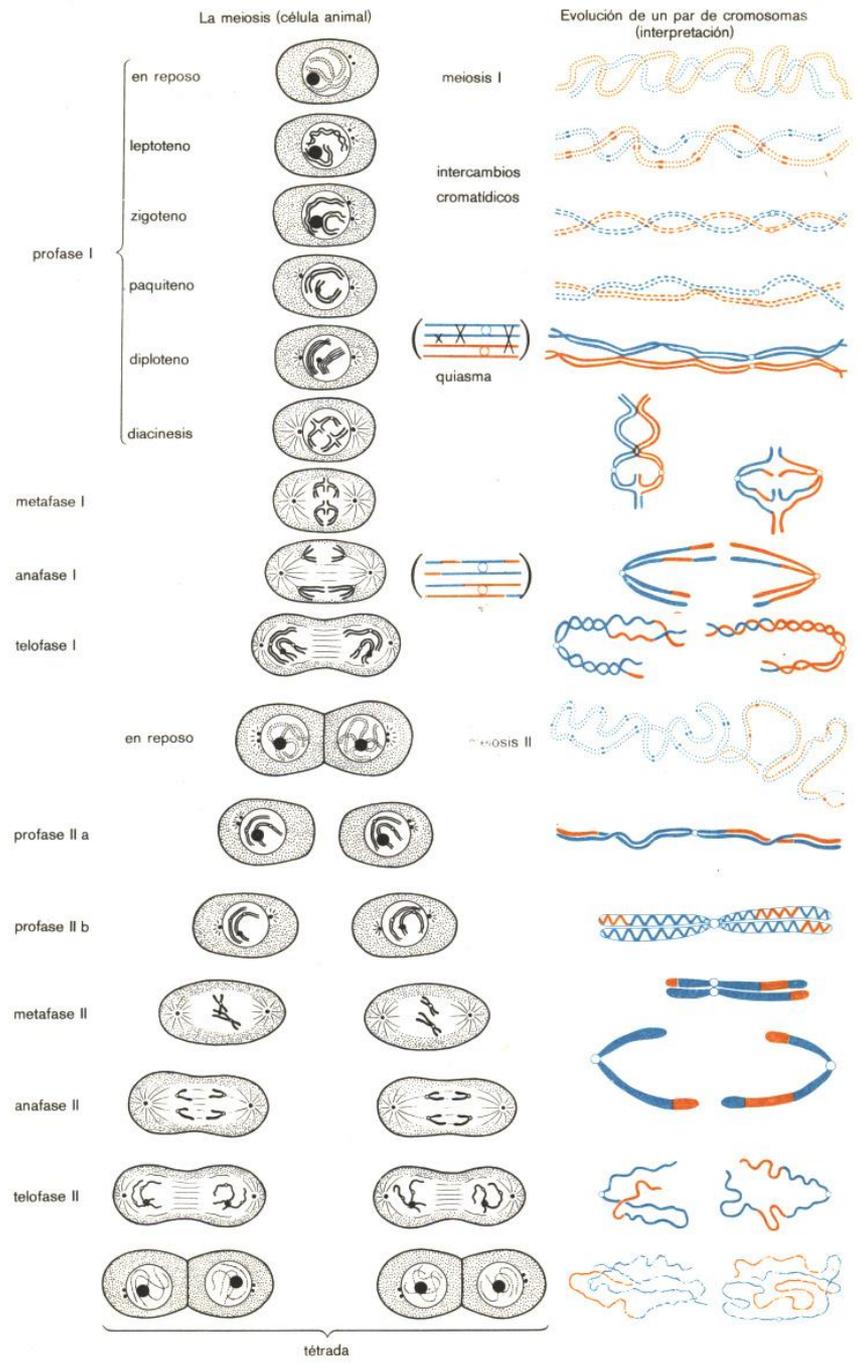
H. DeVries



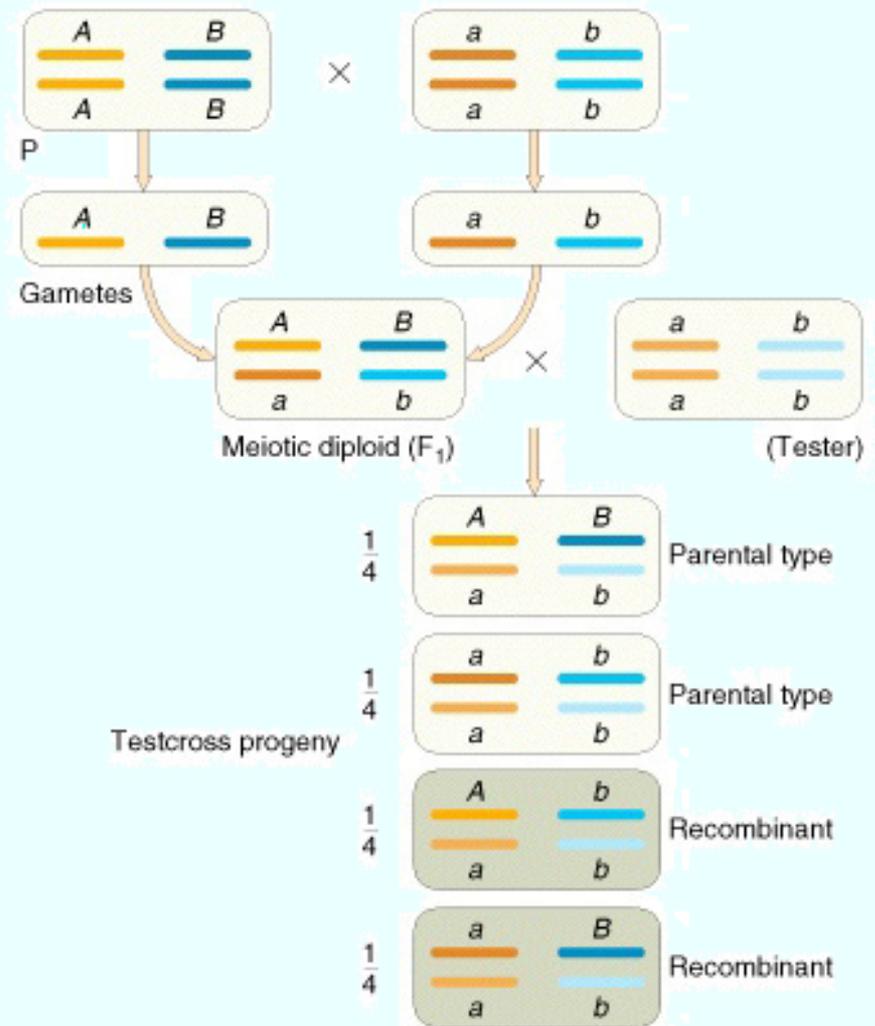
C. Correns

Redescubrimiento del trabajo de Mendel (1900)

El conocimiento de la meiosis permitió asociar el comportamiento de los genes durante el proceso de formación de gametos con el comportamiento de los factores mendelianos

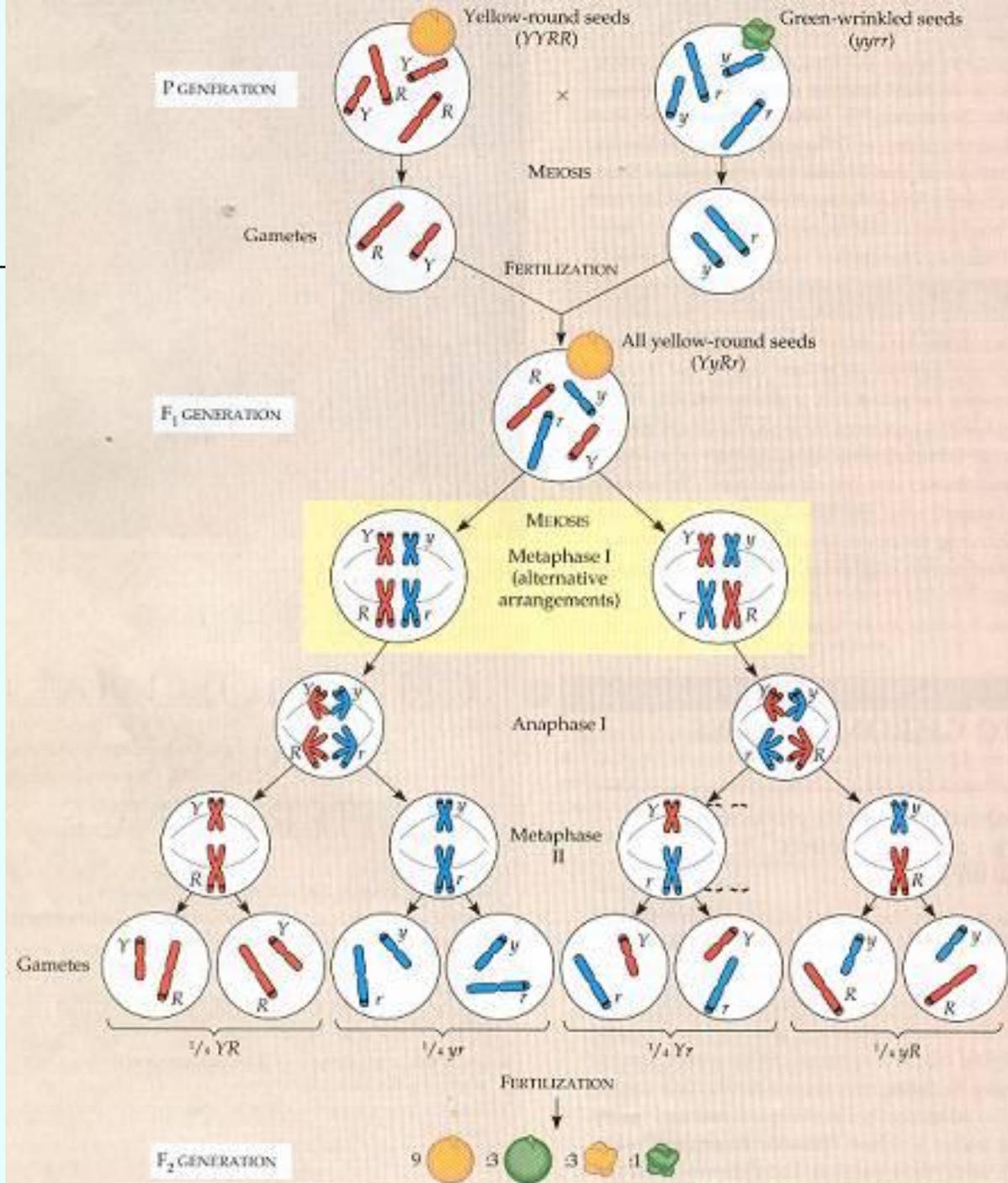


Las bases cromosómicas de la segunda ley de Mendel

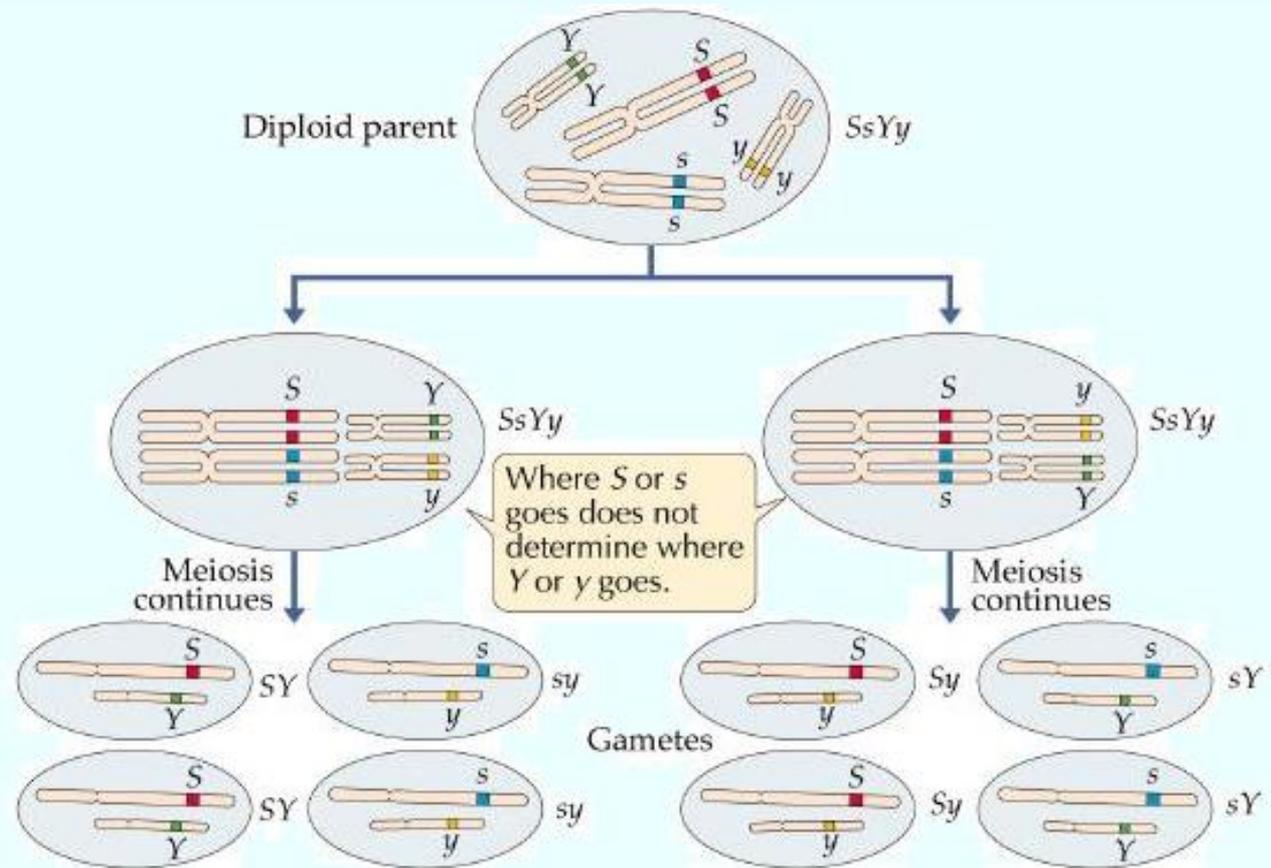


Relación entre los resultados de un cruce mendeliano dihíbrido con la conducta de los cromosomas. Los dos genes se encuentran en diferentes cromosomas.

Aquí se correlacionan los resultados de uno de los cruces mendelianos con la conducta de los cromosomas. Los dos genes están en diferentes cromosomas, y las bandas negras simbolizan los loci.



Las bases cromosómicas de la segunda ley de Mendel



Los movimientos de los cromosomas durante la metafase I de la meiosis y sus movimientos durante la anafase son los responsables de la distribución independiente de los alelos.

Teoría cromosómica de la herencia



Walter Sutton

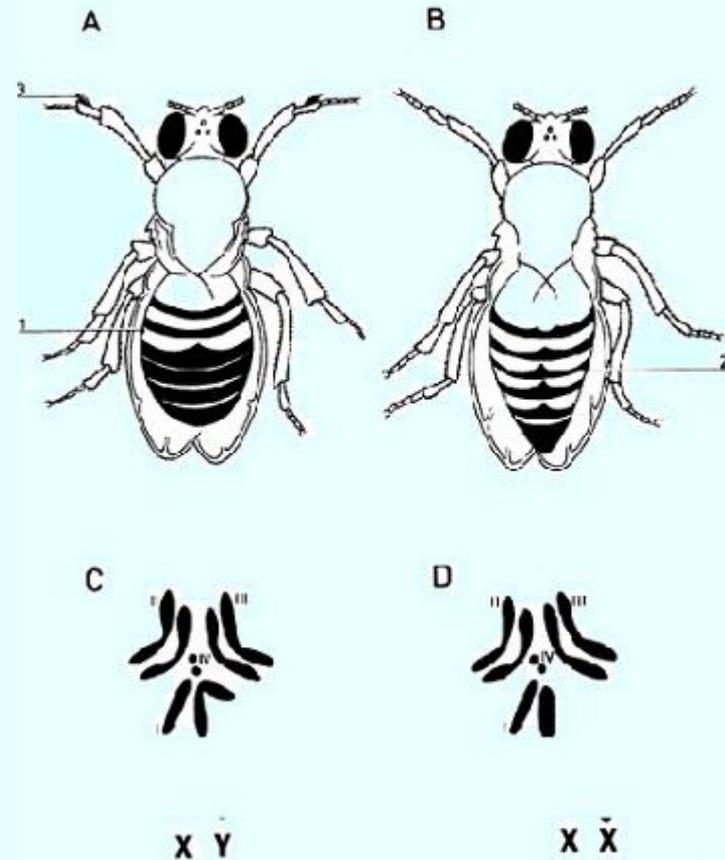


Theodor Boveri
Photo from History of Genetics
by Hans Stubbe

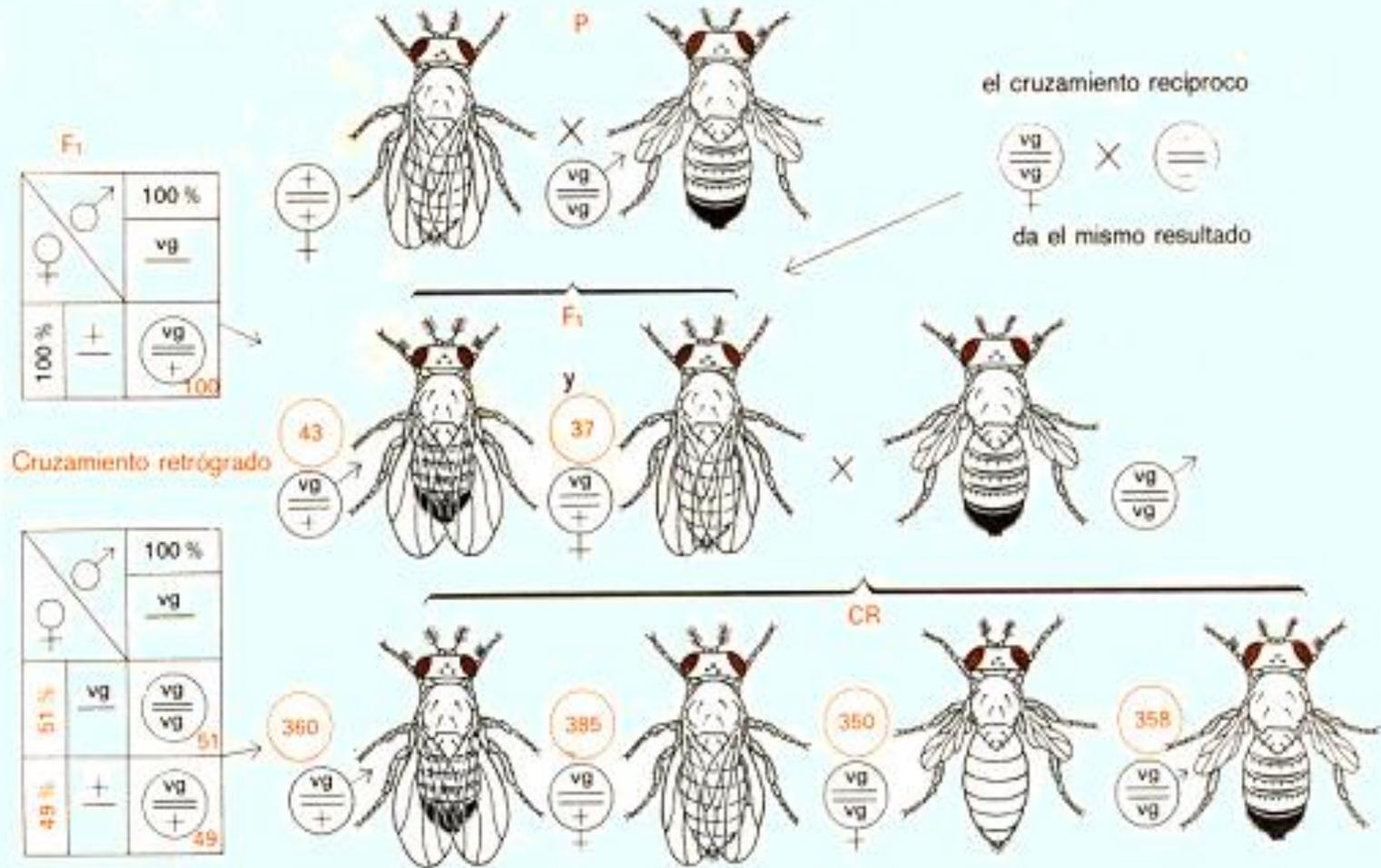
Walter Sutton y Theodore Boveri observaron la relación entre el comportamiento de los cromosomas con el de los factores mendelianos, proponiendo independientemente la localización de los genes en los cromosomas.

Thomas Hunt Morgan

Drosophila

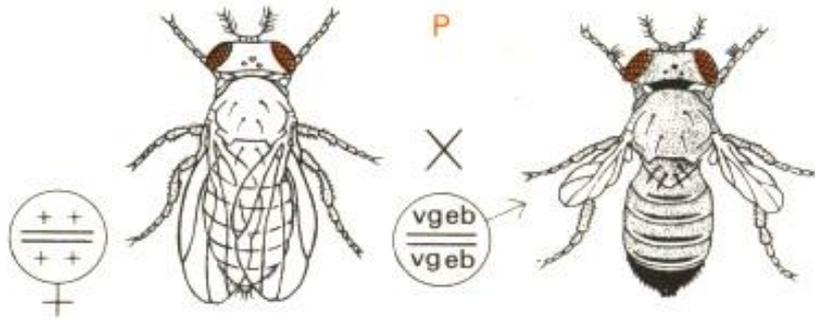


Cruces



F₁

♀ \ ♂		100 % vg eb
		++
100 %	++	vg eb ++



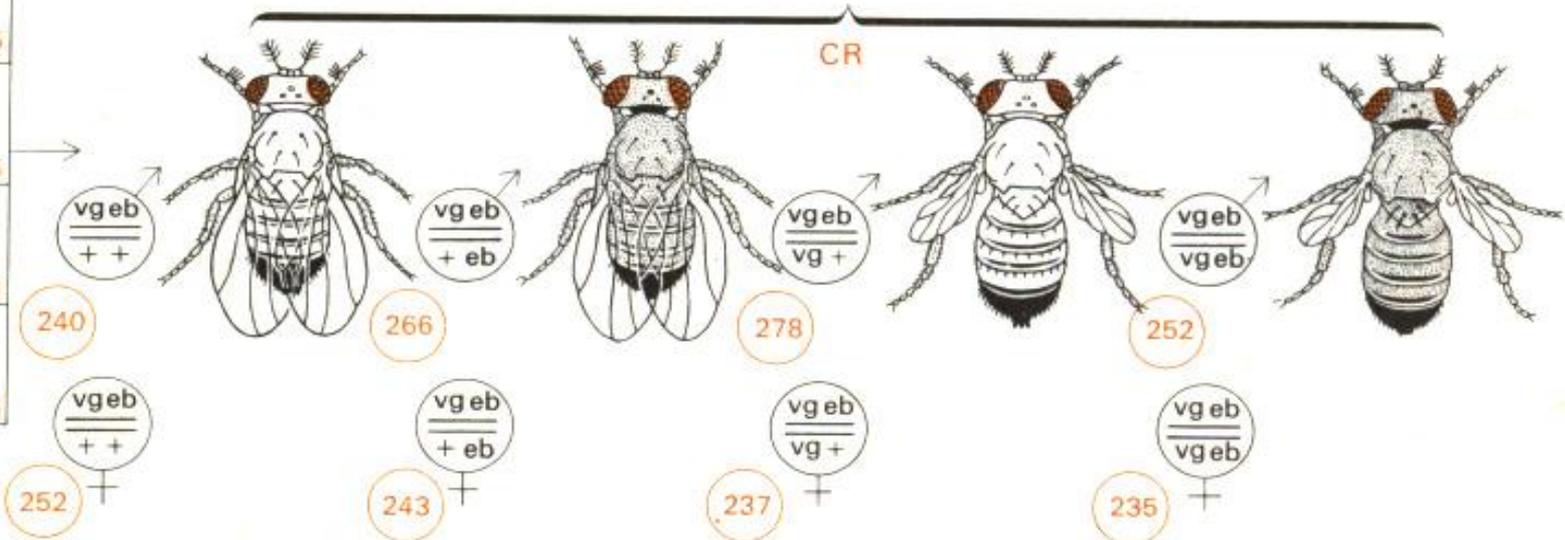
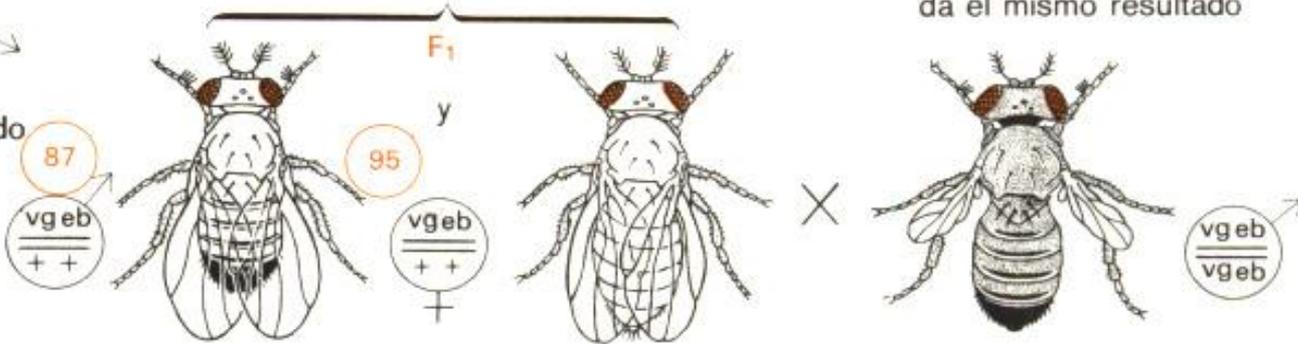
el cruzamiento recíproco



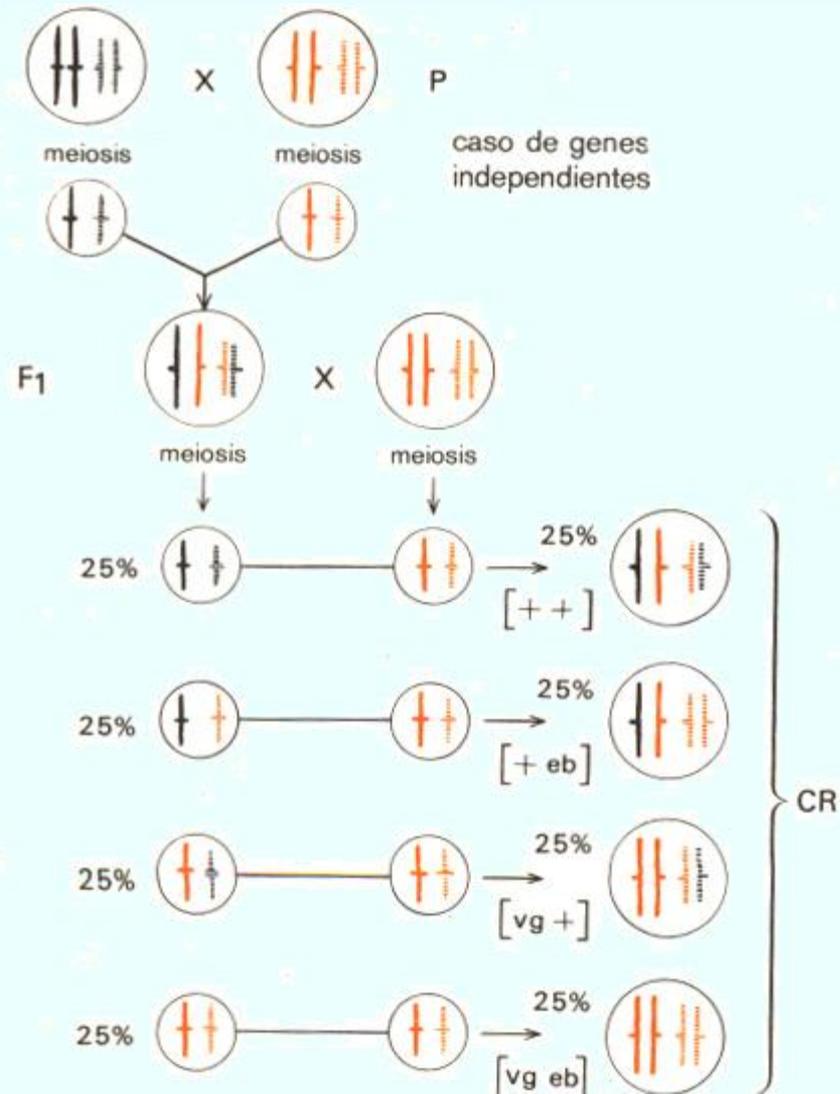
da el mismo resultado

Cruzamiento retrógrado

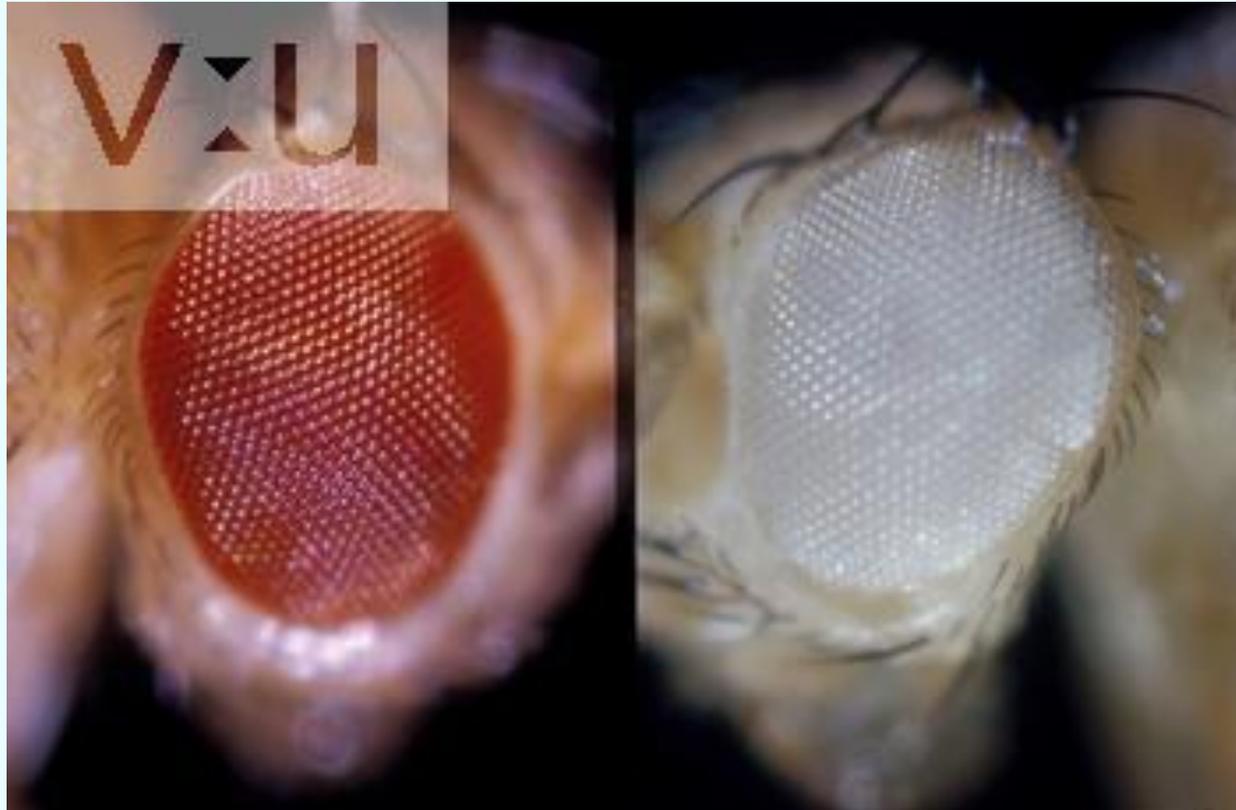
♀ \ ♂		100 % vg eb
		++
24,5 %	++	vg eb ++ 24,5
25,5 %	+ eb	vg eb + eb 25,5
25,5 %	vg +	vg eb vg + 25,5
24,5 %	vg eb	vg eb vg eb 24,5



Cruces: Distribución independiente

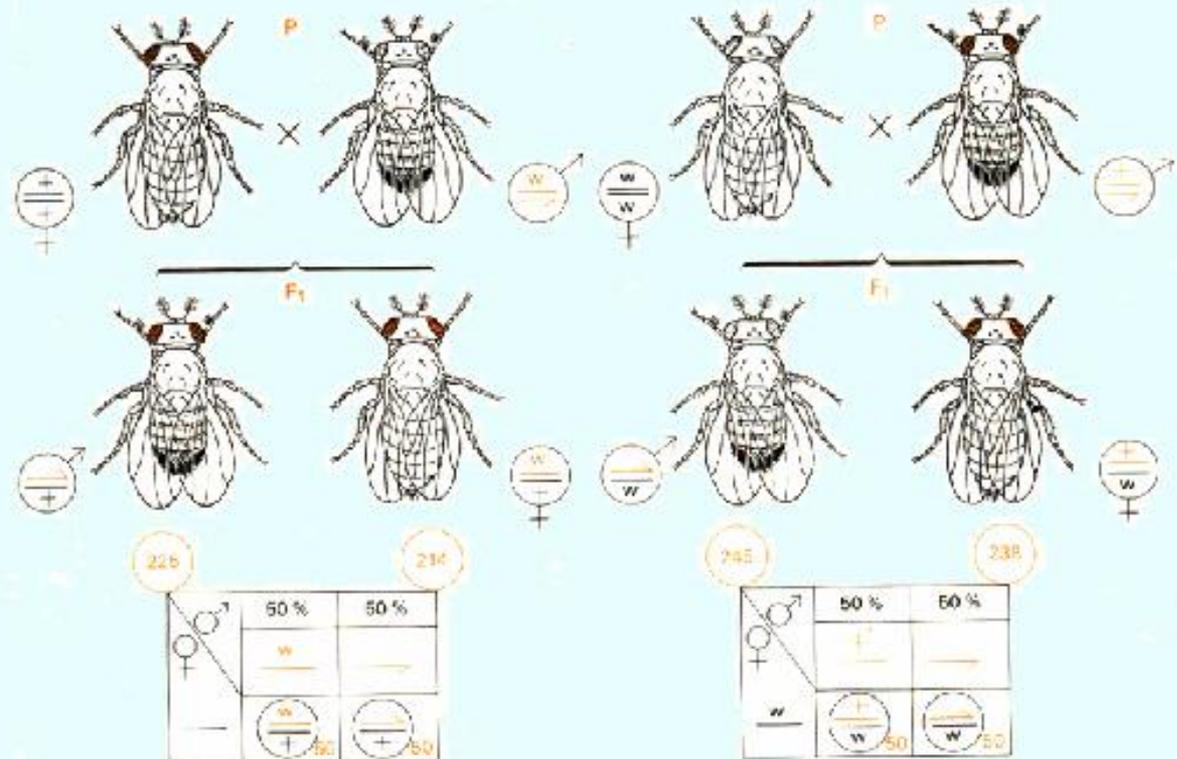


Drosophila melanogaster



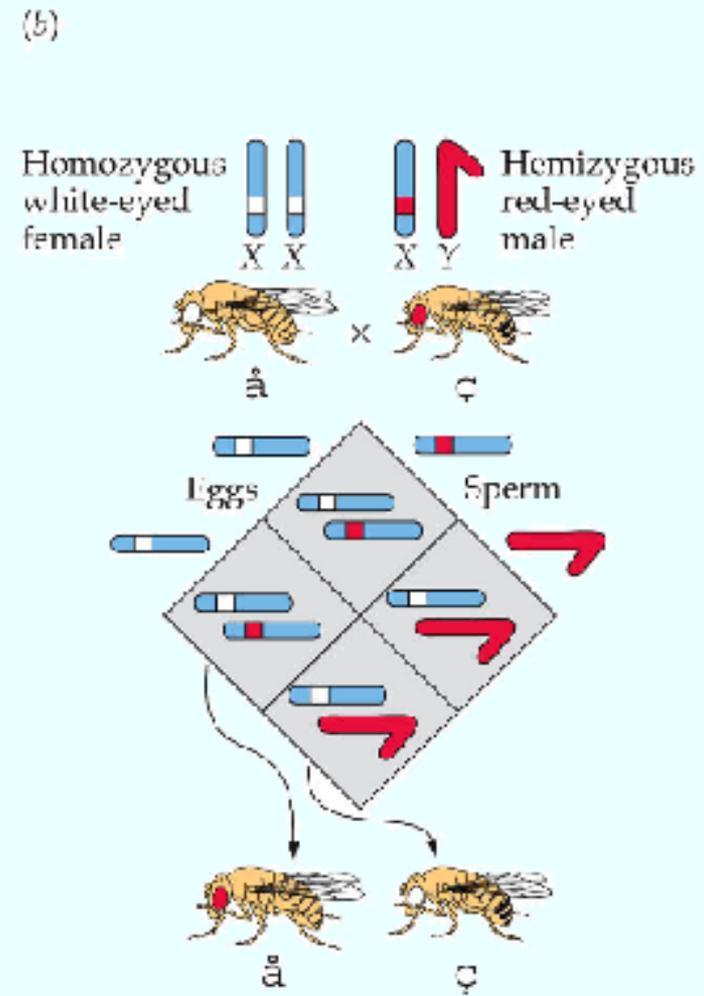
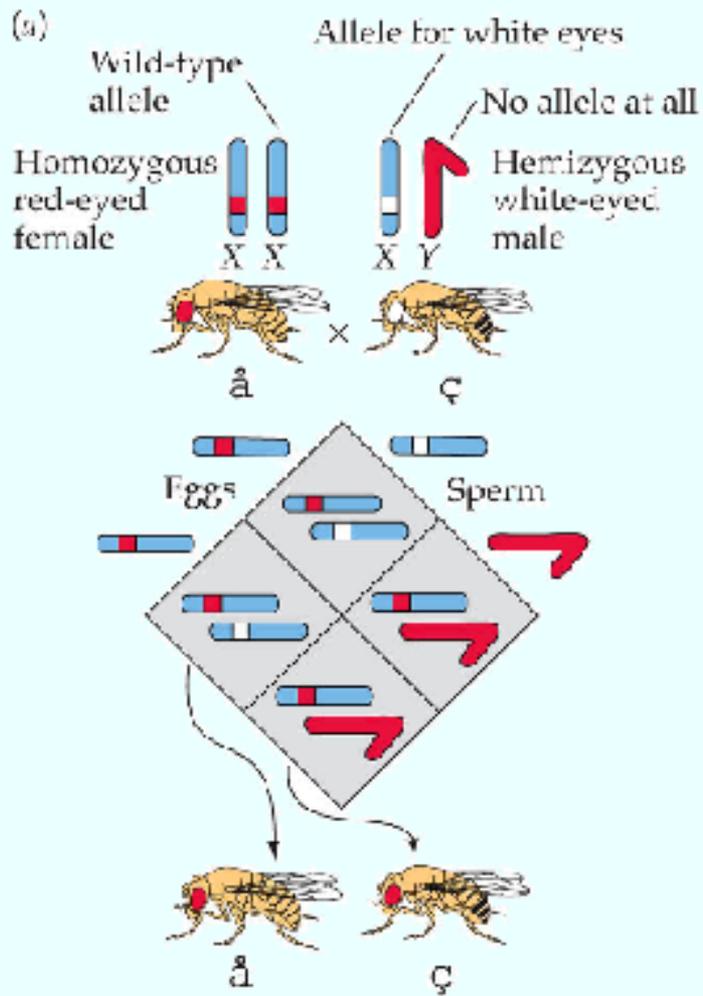
Mutantes de ojos *white*, contrastada con la mosca normal de ojos rojos

Herencia ligada al sexo

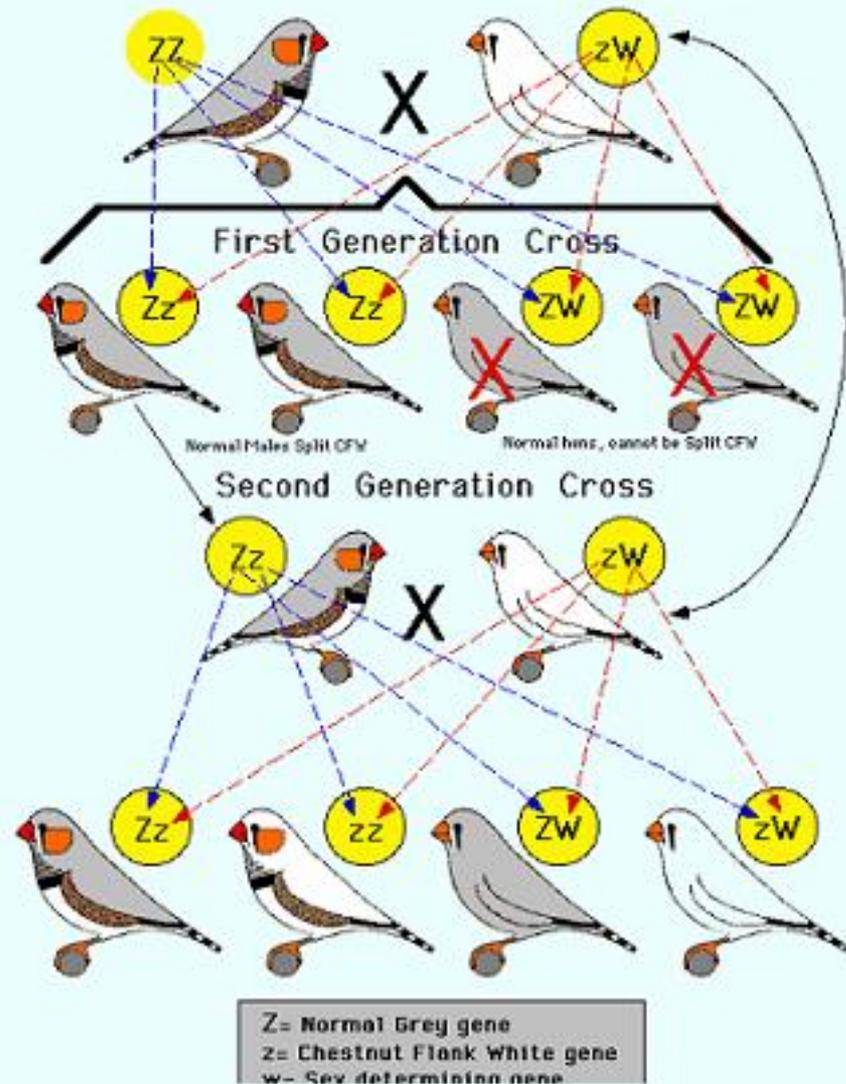


Quando Morgan cruzó sus moscas de ojos *white* con el tipo salvaje obtuvo resultados diferentes al hacer los cruces recíprocos.

Herencia ligada al sexo



Herencia ligada al sexo



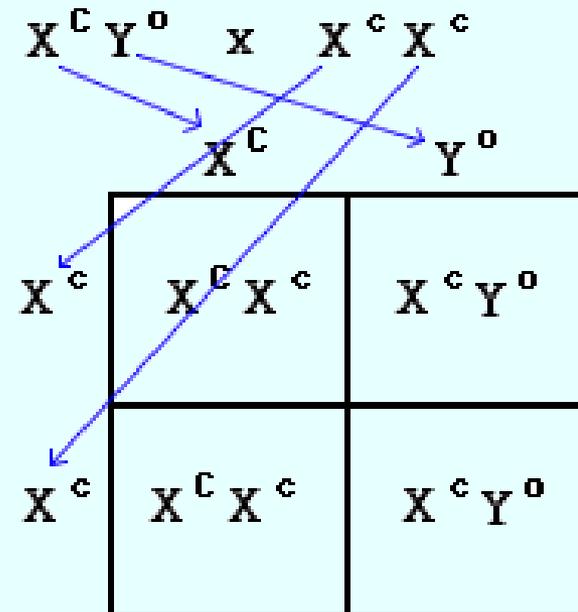
En aves la herencia ligada al sexo se muestra con cromosomas cuya denominación es distinta a al de la mosca *Drosophila*: ZZ para el macho y ZW para las hembras.

Herencia ligada al sexo en humanos

Parents' Phenotypes:

Normal Vision Father **X** Colorblind Mother

Parents' Genotypes:



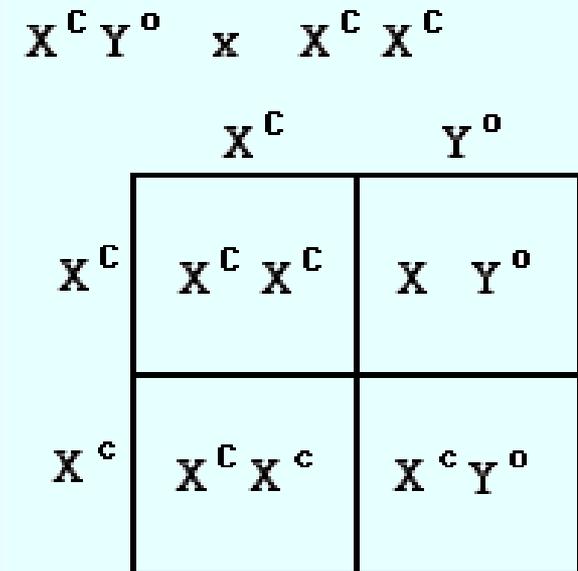
Phenotypes of Offspring:

100% Normal Vision Daughters
100% Colorblind Sons

Parents' Phenotypes:

Normal Vision Father **X** Normal Vision Mother (no colorblindness in her big family)

Parents' Genotypes:



Phenotypes of Offspring:

100% Females Normal Vision
50% Males Normal Vision
50% Males w/ Colorblindness

Herencia ligada al sexo en humanos

hemophilia A

	X^H	X^h
X^H	$X^H X^H$ ○ Normal daughter	$X^H X^h$ ◐ Carrier daughter
Y	$X^H Y$ □ Normal son	$X^h Y$ ■ Son with hemophilia

○ Noncarrier female

◐ Carrier (heterozygous) female

◑ Possible carrier female

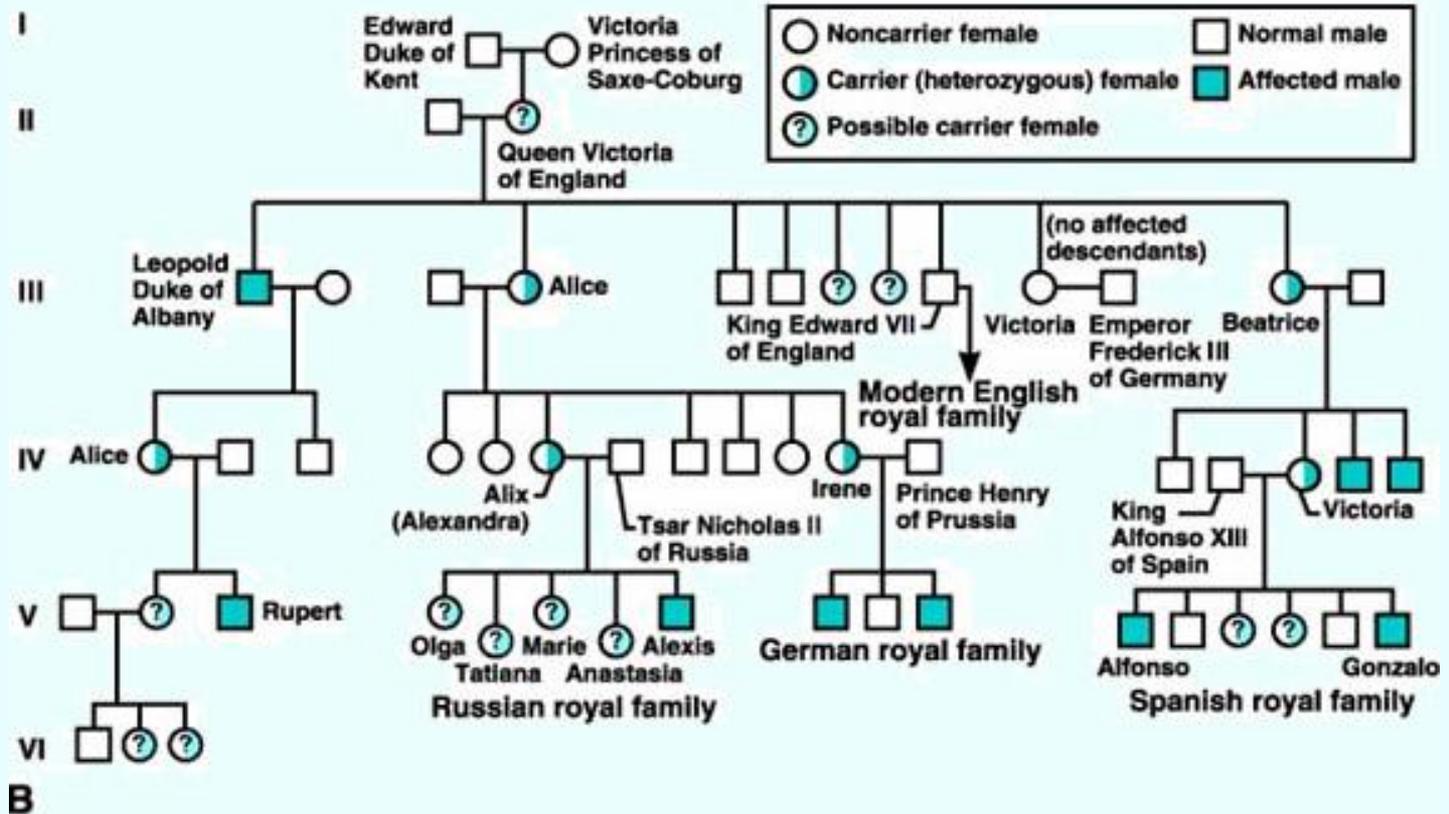
□ Normal male

■ Affected male

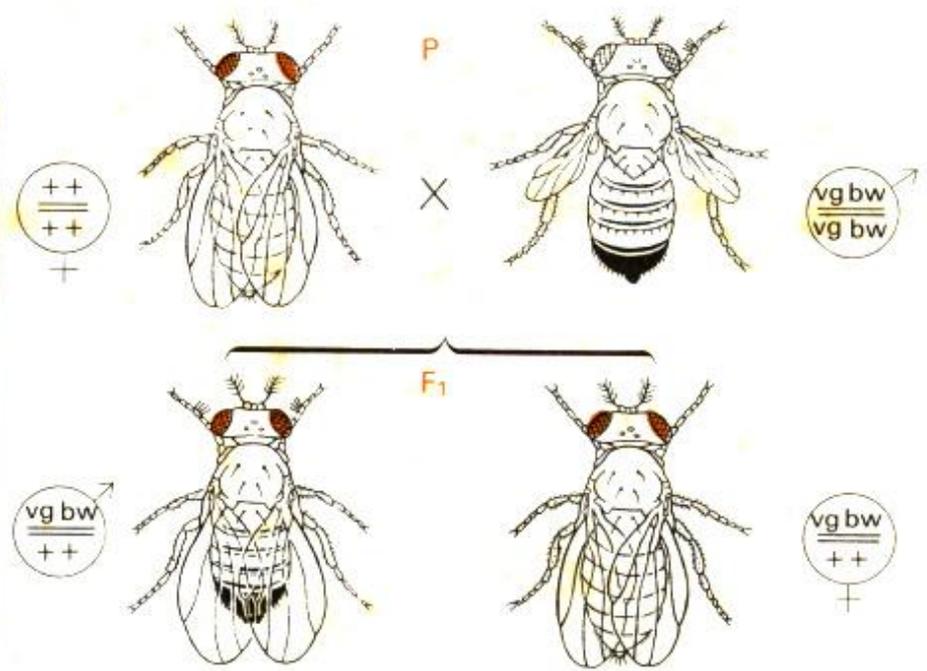
A

Herencia ligada al sexo en humanos

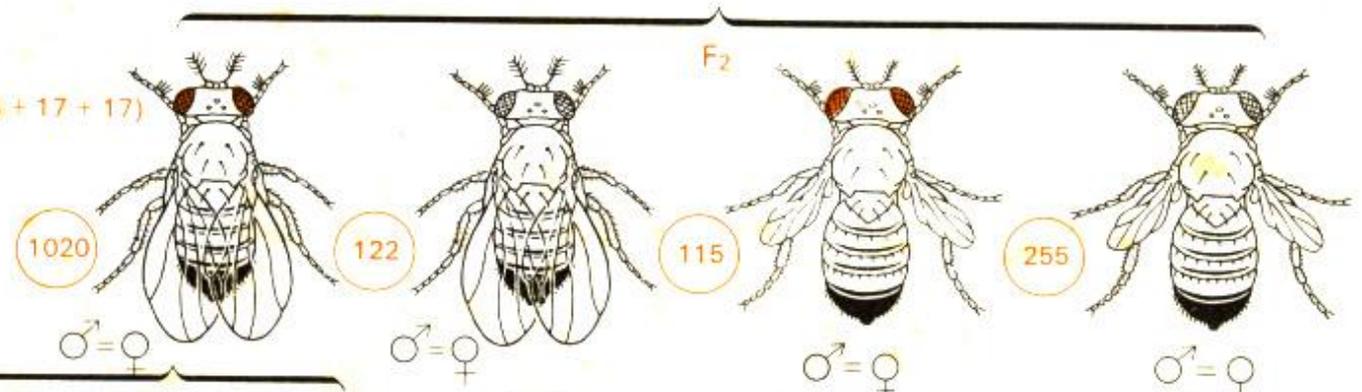
hemophilia A



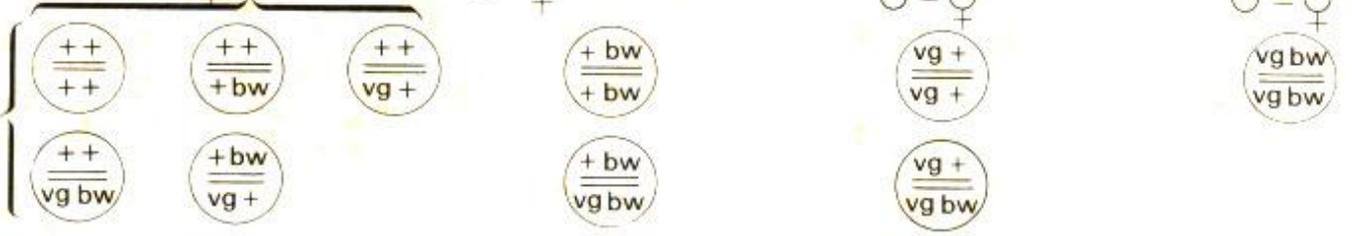
		F ₂			
		50 %	0 %	0 %	50 %
♀ \ ♂	+	<u>++</u>	<u>+ bw</u>	<u>vg +</u>	<u>vg bw</u>
	34 %	<u>++</u>	$\frac{++}{++}$ 17	$\frac{+ bw}{++}$ 0	$\frac{vg +}{++}$ 0
16 %	<u>+ bw</u>	$\frac{++}{+ bw}$ 8	$\frac{+ bw}{+ bw}$ 0	$\frac{vg +}{+ bw}$ 0	$\frac{vg bw}{+ bw}$ 8
16 %	<u>vg +</u>	$\frac{++}{vg +}$ 8	$\frac{+ bw}{vg +}$ 0	$\frac{vg +}{vg +}$ 0	$\frac{vg bw}{vg +}$ 8
34 %	<u>vg bw</u>	$\frac{++}{vg bw}$ 17	$\frac{+ bw}{vg bw}$ 0	$\frac{vg +}{vg bw}$ 0	$\frac{vg bw}{vg bw}$ 17



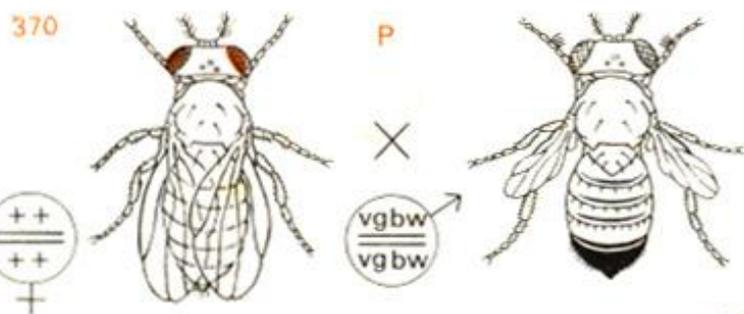
- [++] 67 %
(17 + 8 + 8 + 17)
- [+ bw] 8 %
- [vg +] 8 %
- [vg bw] 17 %



genotipos correspondientes a los fenotipos observados



75 82



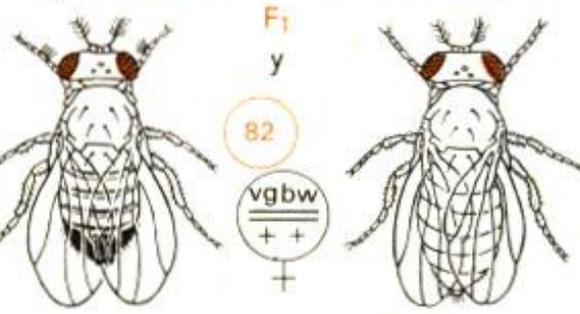
el cruzamiento recíproco



da el mismo resultado

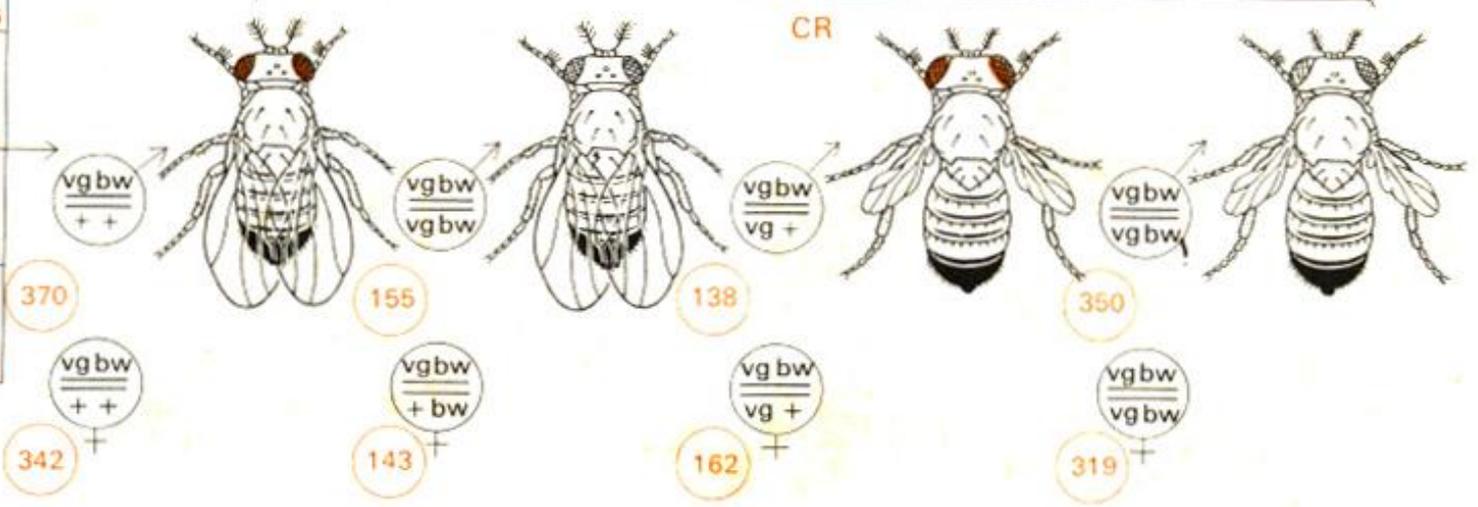
F₁

$\frac{++}{++}$ ♂	100 % vg bw
100 % ++ ♀	$\frac{vgbw}{++}$

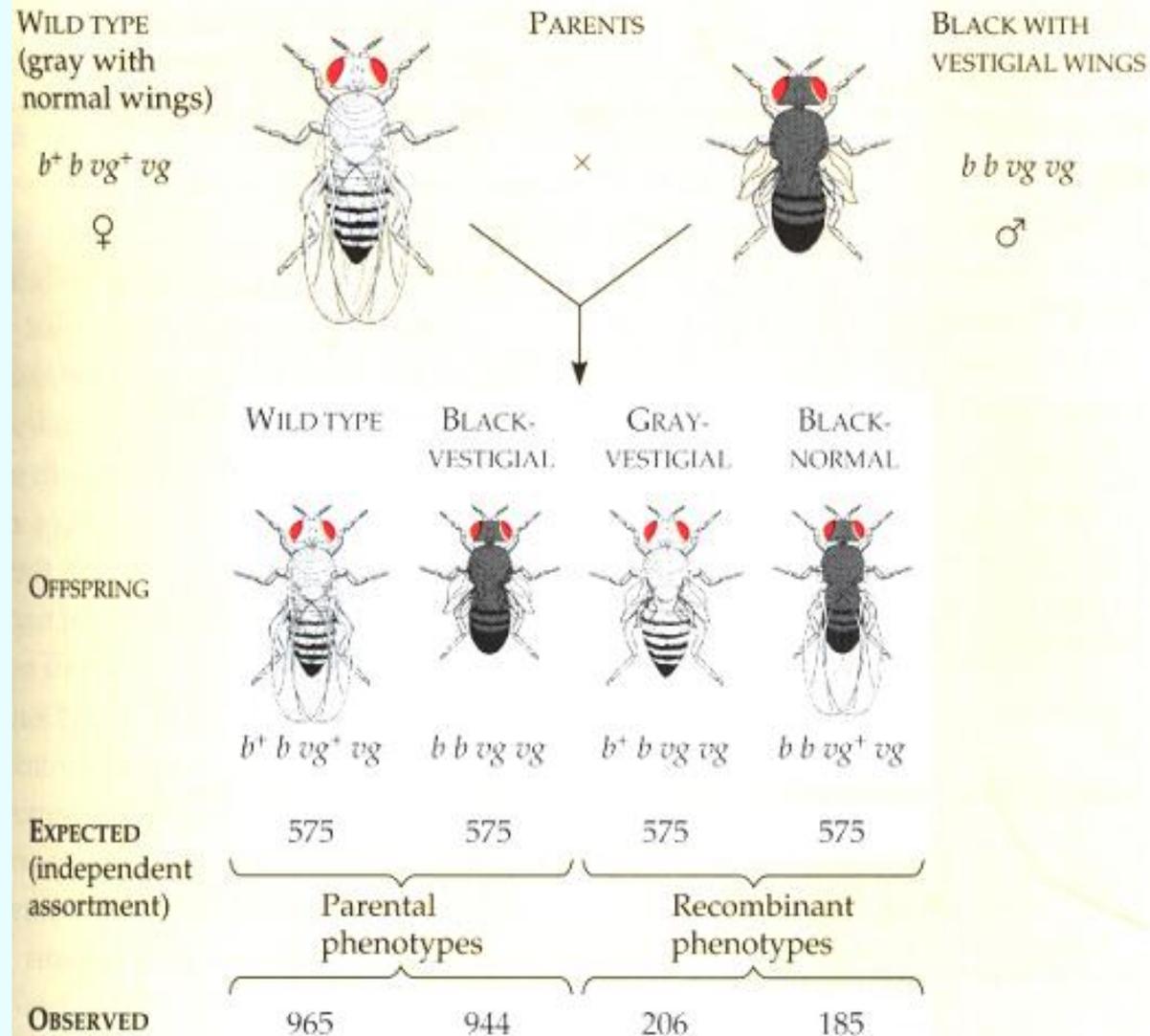


Cruzamiento retrógrado

$\frac{++}{++}$ ♂	100 % vg bw
36 % ++ ♀	$\frac{vgbw}{++}$ 36
15 % + bw ♀	$\frac{vgbw}{+bw}$ 15
15 % vg + ♀	$\frac{vgbw}{vg+}$ 15
34 % vg bw ♀	$\frac{vgbw}{vgbw}$ 34

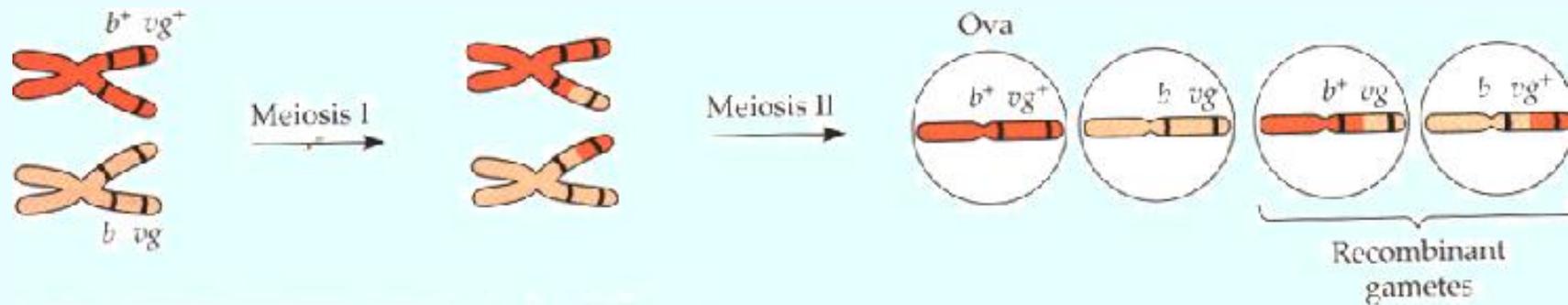


Ligamiento y recombinación



En este cruce de prueba las hembras son heterocigotas para ambos genes (cuerpo y alas) y su fenotipo es del tipo salvaje. Los machos son homocigotos recesivos y expresan ambos caracteres mutantes. Morgan contó 2300 descendientes de este tipo de cruce. La línea superior representa la proporción 1: 1: 1: 1 esperada si los dos genes se distribuyeran independientemente. La línea inferior muestra los resultados verdaderos. Los fenotipos parentales están desproporcionadamente representados.

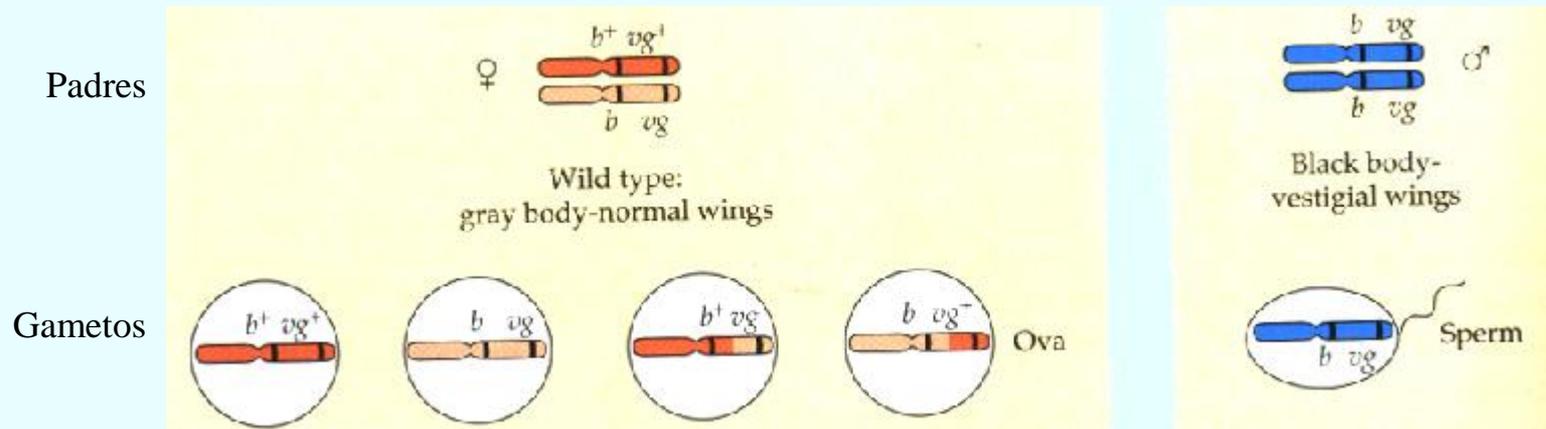
Ligamiento y recombinación



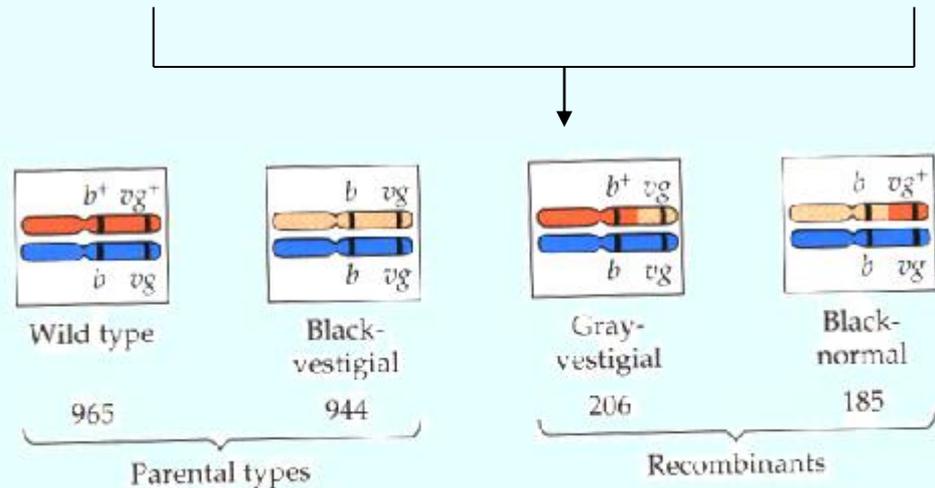
Este diagrama recrea el cruce de prueba de la diapositiva anterior. Se observan no sólo los genes sino también los cromosomas. Los loci b y vg están ligados. Están en el mismo cromosoma. Los cromosomas maternos están señalados en dos colores diferentes para distinguir un cromosoma homólogo del otro.

El entrecruzamiento ocurre cuando los cromosomas homólogos se aparean durante la meiosis I. Las cromátidas no hermanas se rompen y se unen al cromosoma homólogo. En este caso el entrecruzamiento ocurre entre los loci b y vg

Ligamiento y recombinación



Si se sigue a los cromosomas recombinados a través de la fertilización del óvulo por el espermatozoide, se observa la aparición de descendientes recombinados con fenotipos y genotipos diferentes a los de los padres. Resumiendo, mucha de la descendencia tiene fenotipos parentales porque los genes para el color del cuerpo y el tamaño del ala están ligados, pero algunos tienen fenotipos recombinados debido al entrecruzamiento.



$$\text{Recombination frequency} = \frac{391 \text{ recombinants}}{2300 \text{ total offspring}} \times 100 = 17\%$$

Mapas cromosómicos

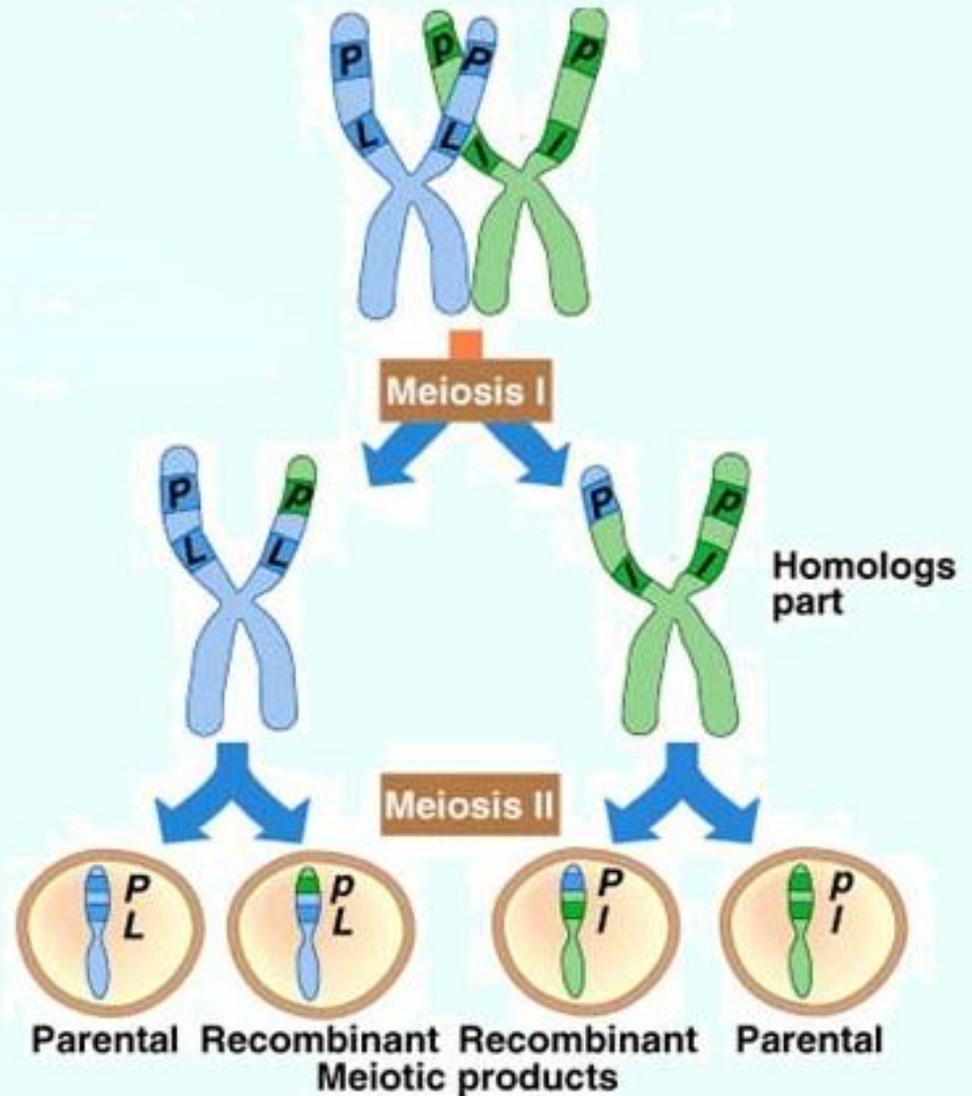
Mapas cromosómicos

- Un mapa describe el orden de los genes y de los marcadores genéticos a lo largo de un cromosoma señalando las distancias relativas o reales entre ellos.
- El cromosoma 1 es el más largo en humanos y tiene el mayor número de genes (2968); el más pequeño es el cromosoma Y con sólo 231 genes
- Existen dos tipos de mapas: los físicos y los de ligamiento.

Mapas de ligamiento

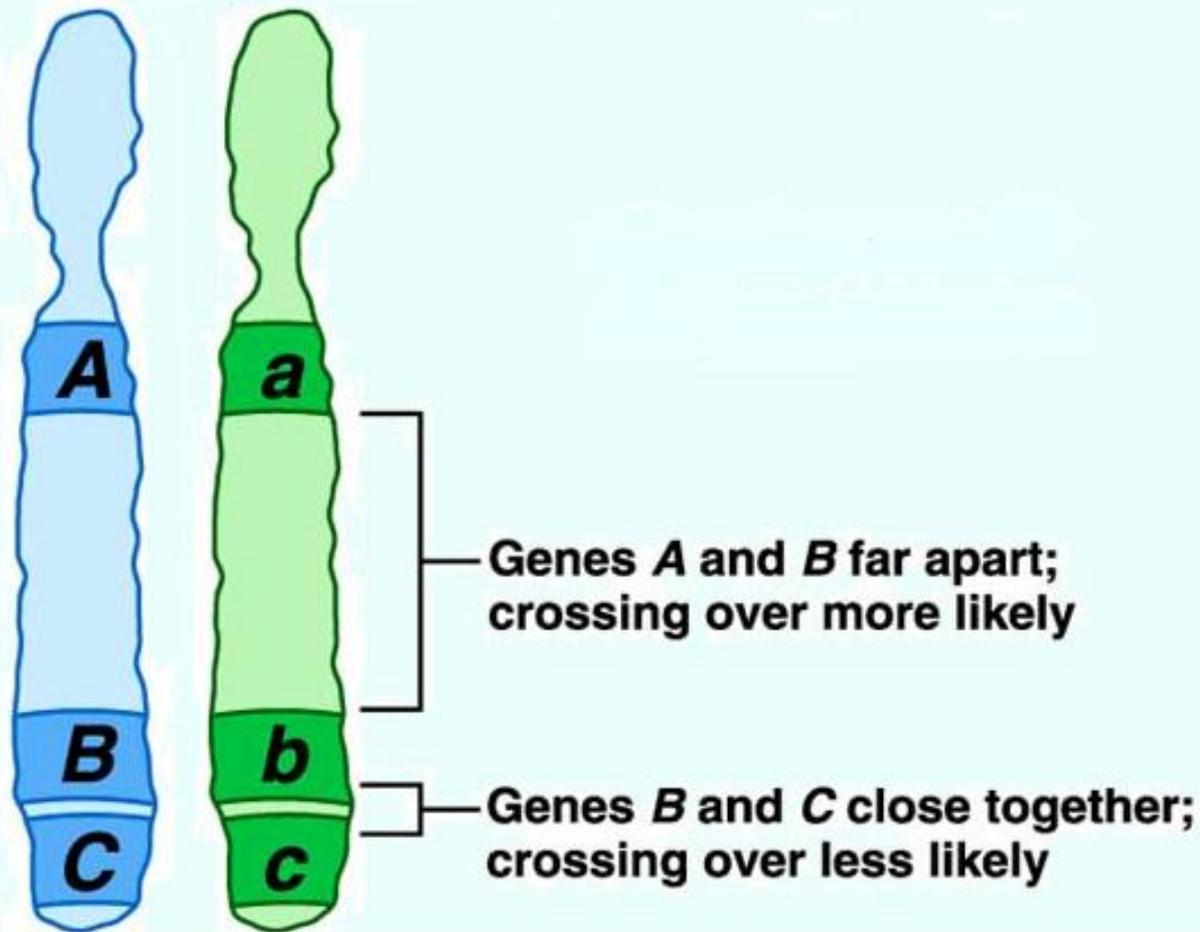
- Describen la frecuencia (%) con la cual cualquiera de dos genes ligados u otros marcadores sufren recombinación durante la división celular (meiosis) que precede a la formación de gametos.
- Mientras más separados se encuentren los locus, mayor la probabilidad de recombinación, al entrecruzarse los cromosomas homólogos.
- Los mapas de ligamiento son medidos en unidades de mapa (algunas veces llamadas centimorgans)

Ligamiento y recombinación

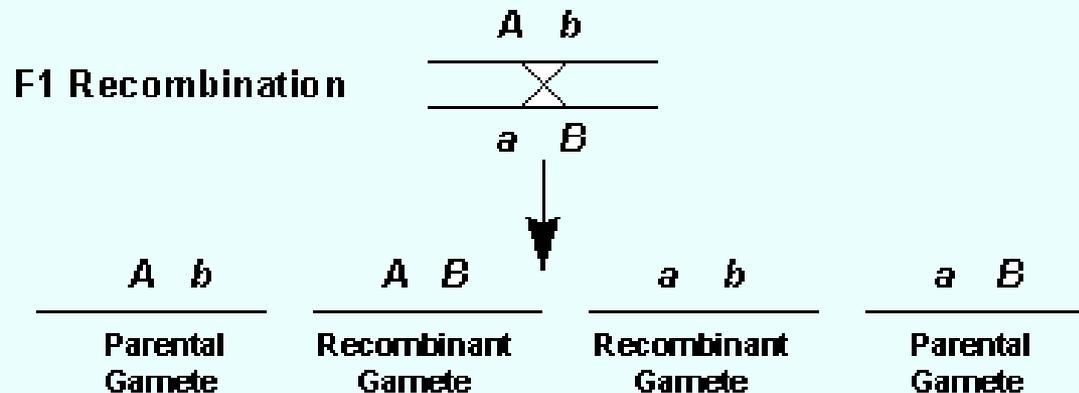
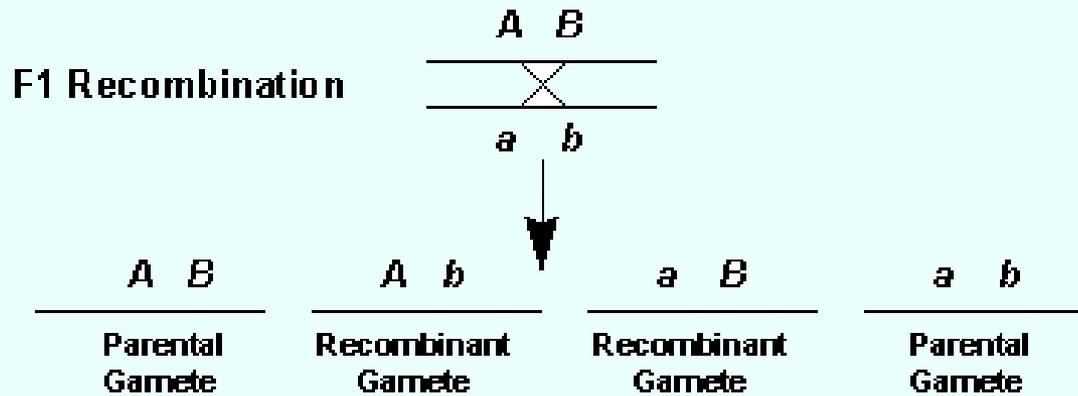


El intercambio de segmentos (entrecruzamiento) durante la meiosis en los cromosomas homólogos produce nuevos genotipos llamados recombinantes.

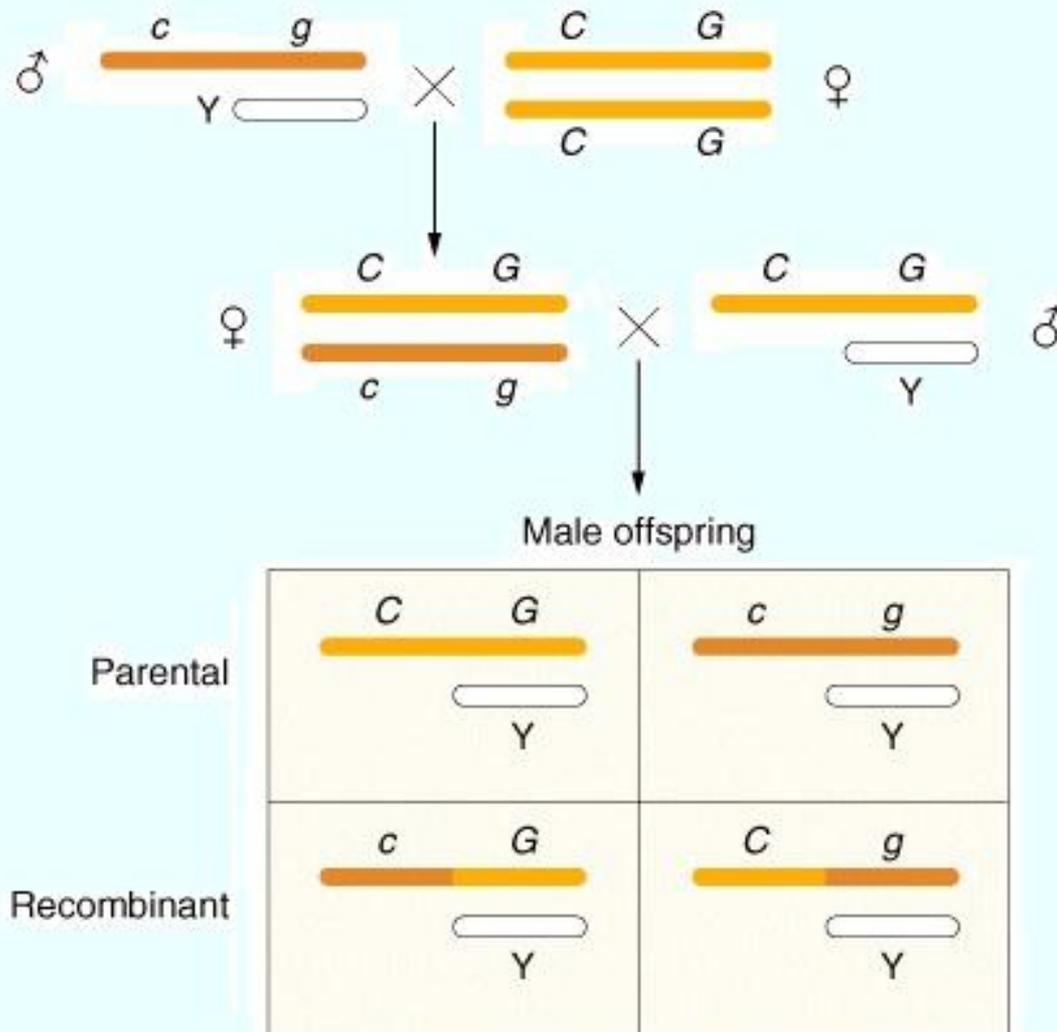
Ligamiento y recombinación



Ligamiento y recombinación



Herencia ligada al sexo

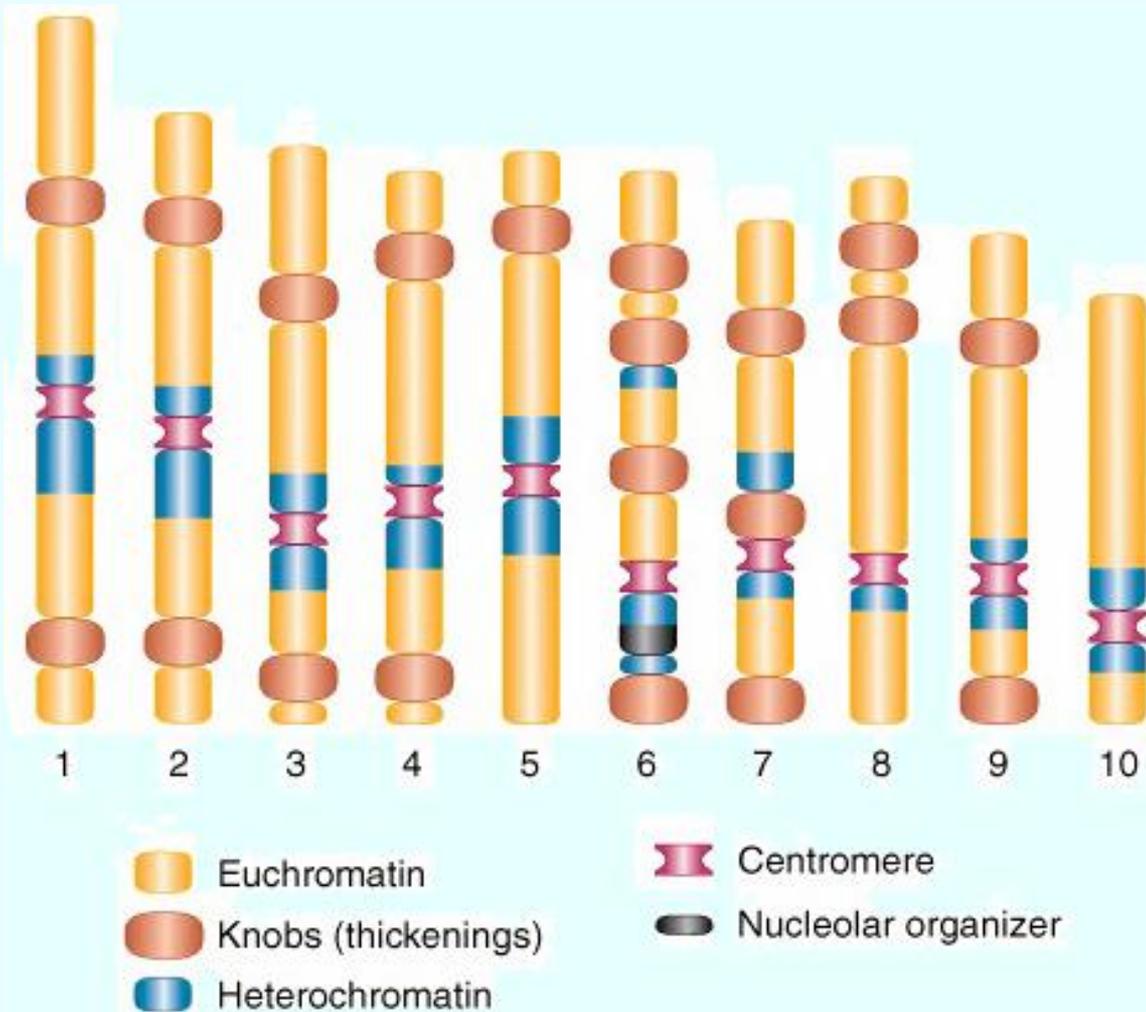


Mapas cromosómicos

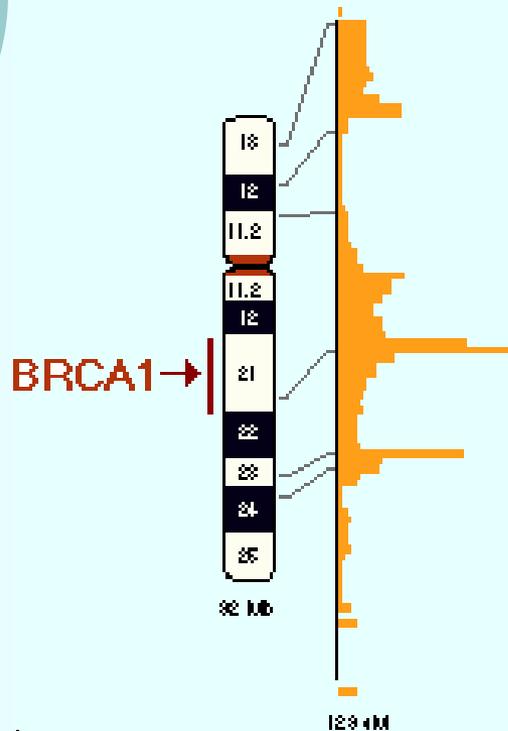


Mapas cromosómicos

maíz



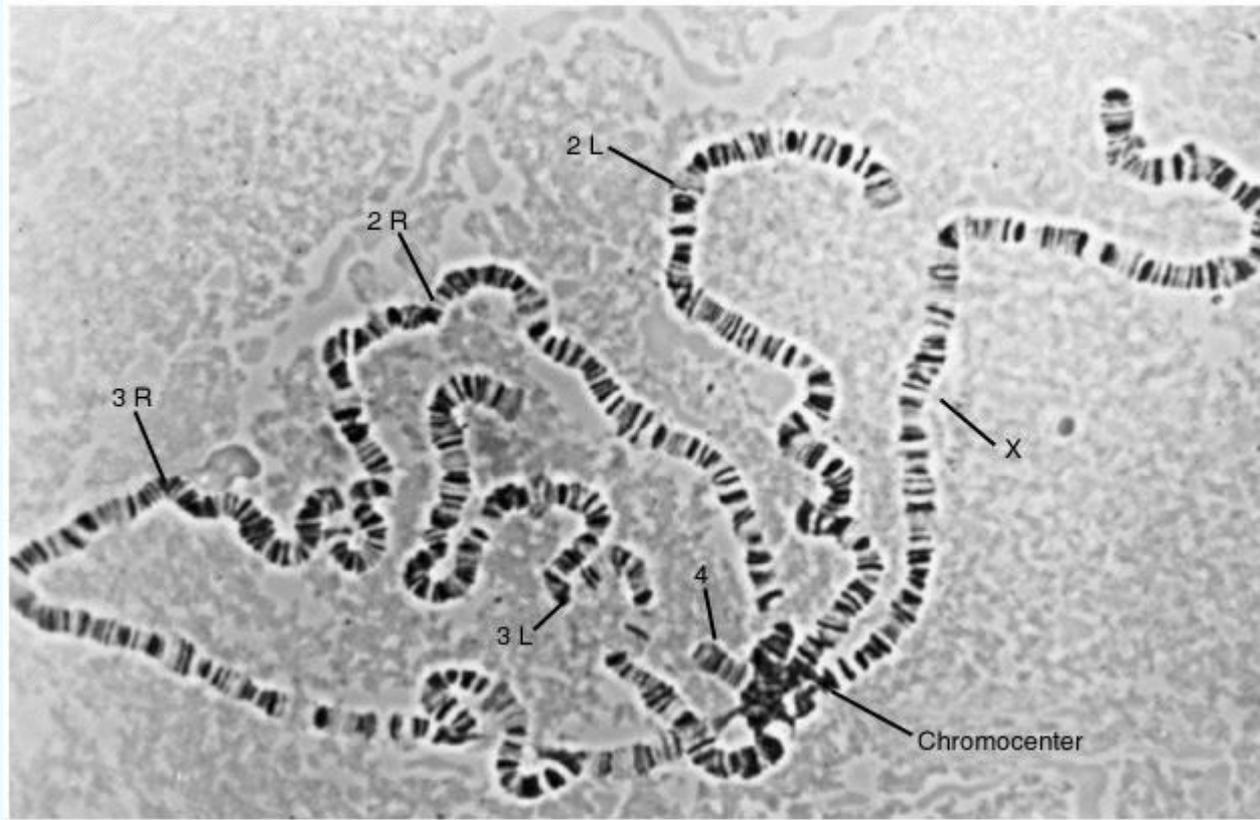
Mapas cromosómicos



Mapas físicos

- Describen puntos en el material genético verdadero (el cromosoma)
- Incluyen
 - a) patrones de bandas resultado de teñir los cromosomas (a baja resolución); b) mapas de restricción detallando los sitios cortados por las enzimas (resolución media) y c) la secuencia de bases del ADN (resolución alta) obtenida de fragmentos clonados y secuenciados.

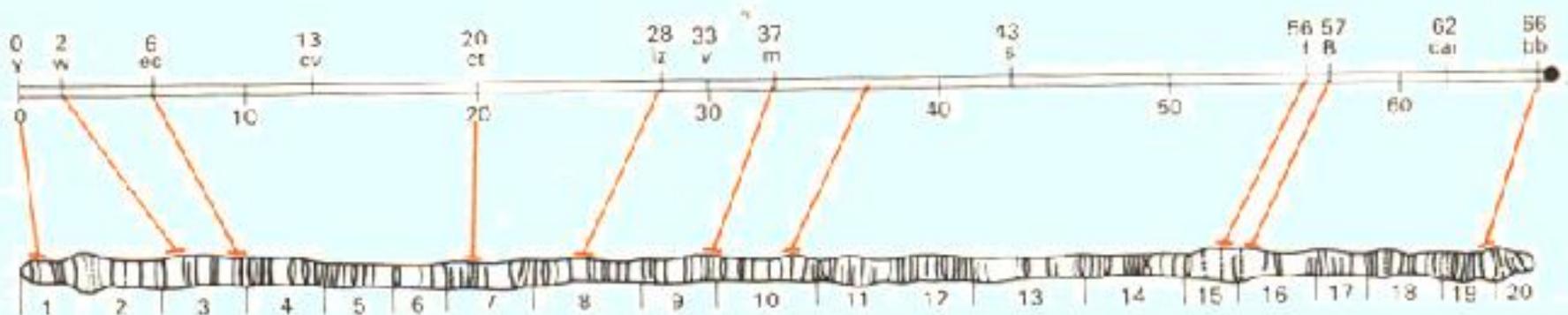
Mapas cromosómicos



Mapas cromosómicos

The Human Genome Project

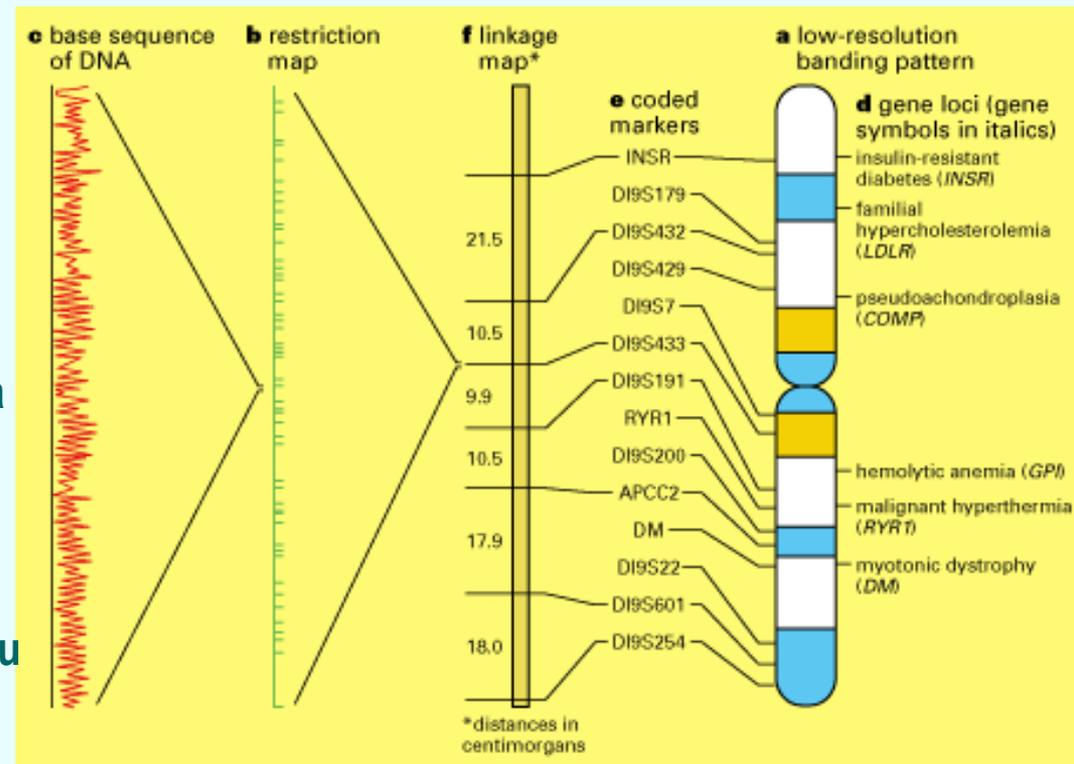
- This is an international project, started in 1989, aimed at identifying all human genes and determining the base sequence of the genome.
- It involves 16 sequencing centers worldwide, and much of the information is freely available via the internet.
- The first draft sequence, covering 90% of coding regions, was published in February 2001.
- A full high-quality sequence had been completed by 2003.



Mapas cromosómicos

Cromosoma humano 19

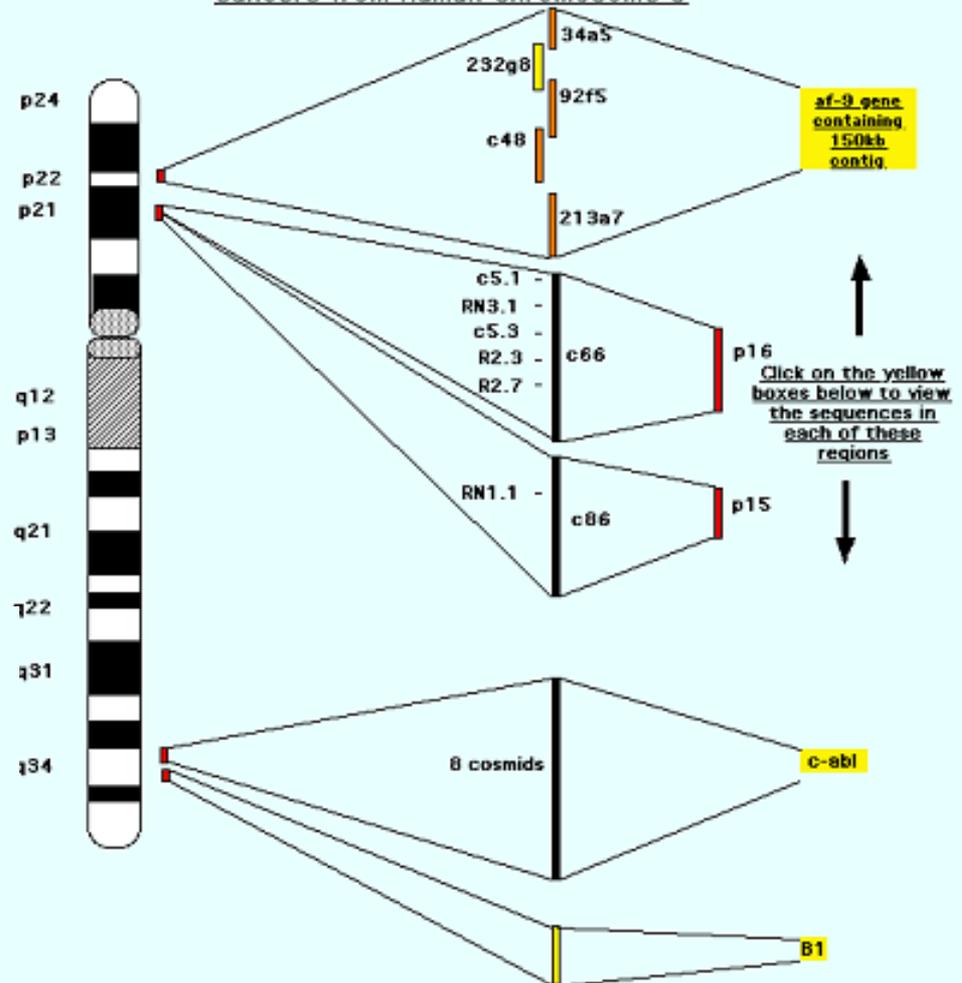
- Entre los cientos de genes mapeados en este cromosoma están aquellos responsables de la diabetes resistente a la insulina y la hipercolesterolemia familiar.
- Numerosos marcadores genéticos codificados han sido mapeados en uno u otro de los brazos del cromosoma.
- Algunos de esos marcadores también forman parte del mapa de ligamiento.



Mapas cromosómicos

Cosmids, and P1's Implicated in Leukemia, Melanoma, and Other Cancers from Human Chromosome 9

11449



Markers Cosmids Genes

Notes:

C48 encodes the portion of the *af-9* gene involved in leukemogenic t(9:11) translocations. At least six breakpoints have been mapped to C48.

C66 and C86 encode all of p16 (CDK-INK4) and p15 (CDK-INK4b), respectively, which, when deleted, are involved in melanomas and other cancers.

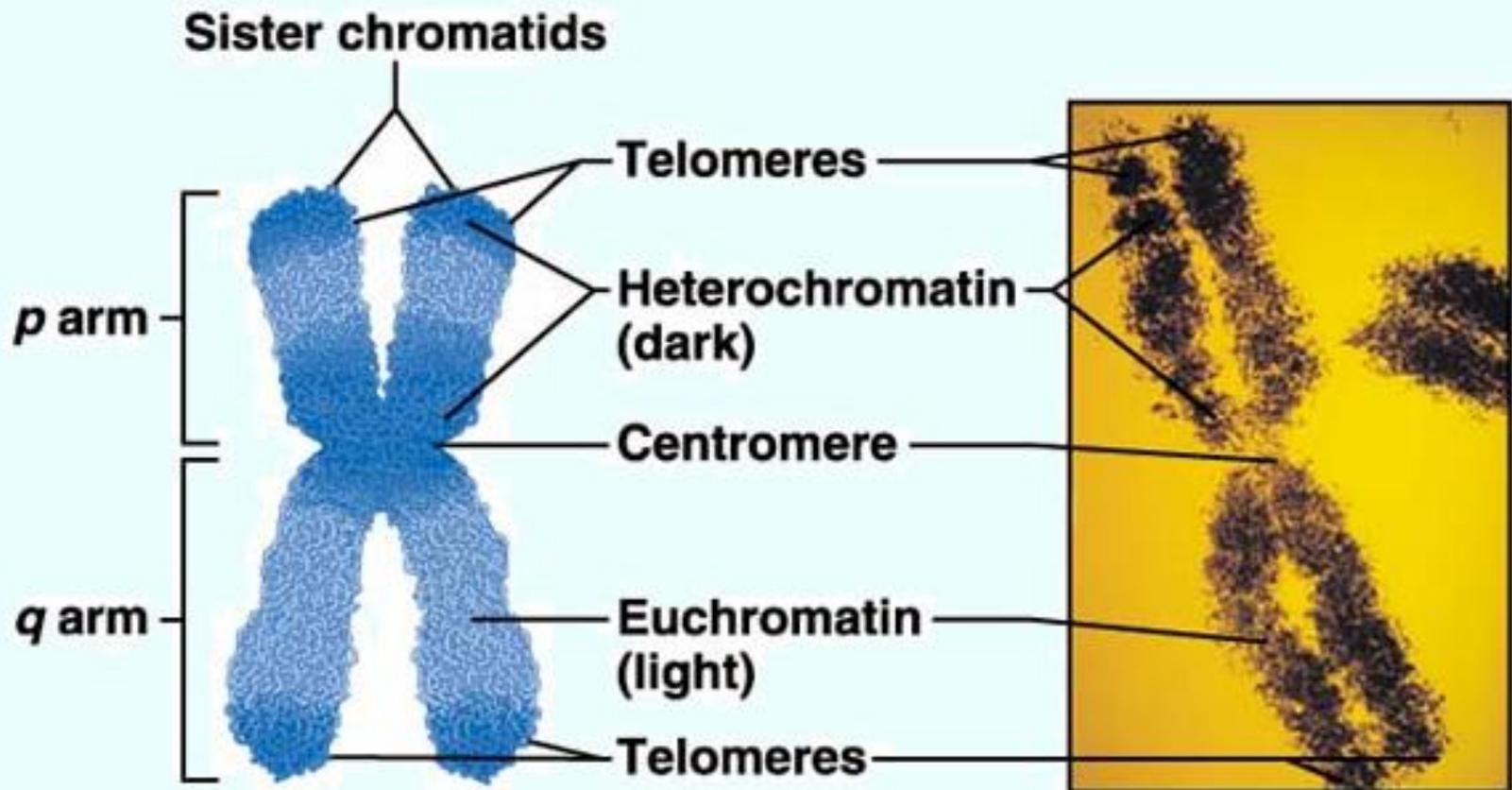
Key:

Archived	
Submitted	
Annotated	
Finished	
Closure in progress	
Shotgun complete	
Shotgun in progress	
DNA made	
Bacterial Clone	

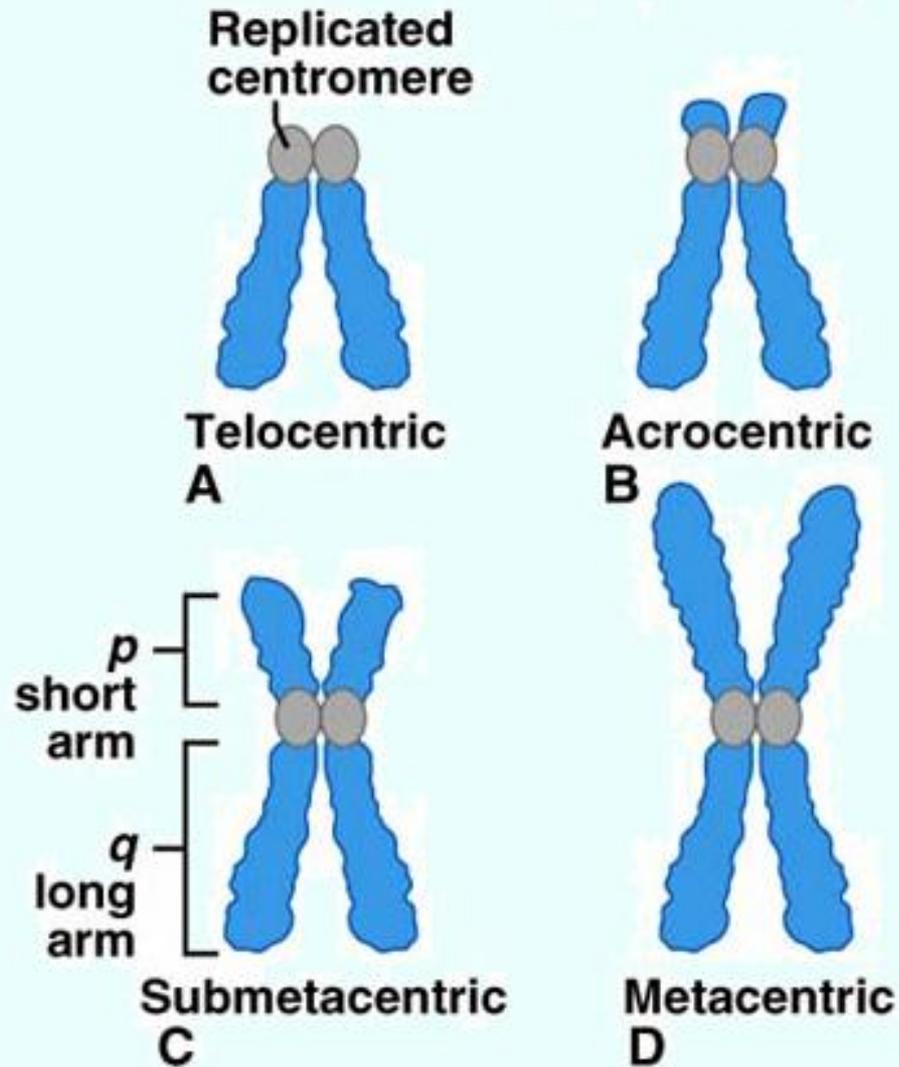
Algunas enfermedades genéticas humanas

Disorder	Symptom	Defect	Pattern of inheritance	Frequency among human births
Huntington's disease	gradual deterioration of brain tissue in middle age; shortened life expectancy	production of an inhibitor of brain cell metabolism	autosomal dominant	1/10,000
Cystic fibrosis	mucus clogs lungs, liver, and pancreas; victims usually don't survive to adulthood	failure of chloride ion transport mechanism	autosomal recessive	1/2,080 (whites)
Sickle cell anemia	impaired blood circulation, organ damage	abnormal hemoglobin molecules	autosomal recessive	1/500 (African Americans)
Tay-Sachs disease	deterioration of central nervous system in infancy; death occurs in early childhood	defective form of enzyme hexosaminidase A	autosomal recessive	1/1,600 (Jews of European descent)
Phenylketonuria	failure of brain to develop in infancy; if untreated, causes death in childhood	defective form of enzyme phenylalanine hydroxylase	autosomal recessive	1/18,000
Hemophilia	failure of blood to clot	defective form of blood-clotting factor	X-linked recessive	1/7,000
Muscular dystrophy	wasting away of muscles; shortened life expectancy	muscle fibers degenerate	X-linked recessive	1/10,000

Anatomía de un cromosoma

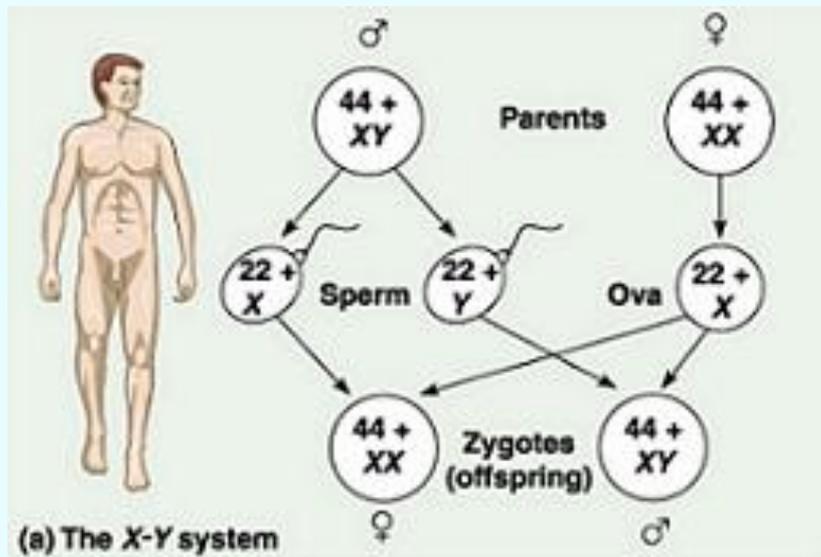


Posición de los centrómeros



Determinación del sexo

Algunos organismos como los grillos y cucarachas, así como otros insectos, sólo existe un cromosoma sexual, el X. El sexo se determina por el número de cromosomas X (uno las hembras, dos el macho).



Determinación del sexo

Determinación del sexo de los animales

sistemas sencillos

XX - XY

♂ heterogamético

X = Y
X > Y

X < Y

♀ heterogamética

X = Y (?)
X > Y

XX - XO

♂ heterogamético

♀ heterogamética

sistemas complejos

(XX)ⁿ - XⁿY

n = 2 6

(XX)ⁿ - XⁿYⁿ

n = 2 7

(XX)ⁿ - XⁿO

n = 2 6

Hyla (anuri)

numerosos

la mayor parte de los
mamíferos

algunos crustáceos

Drosophila melanogaster

tritones (urodelos)

la mayor parte de los lepidópteros; algunas libélulas

galina

la mayor parte de los peces

Cyclops (Copepodo)

la mayor parte de los
nematodos

la mayor parte de las libélulas
ortópteros

algunos lepidópteros

(en general ♂ heterogamético)

algunos insectos (Mantis,
tjeretas, cucarachas...)

Cypris (ostrácodo)

algunos mamíferos
marsupiales, roedores, insectívoros

Jaera (isópodos)

Cydocypris (ostrácodos)

la mayor parte de las arañas

Ascaris

MAMÍFEROS

CRUSTÁCEOS

INSECTO

ANFIBIOS

INSECTOS

AVES

PECES

CRUSTÁCEOS

NEMATODOS

INSECTOS

INSECTOS

INSECTOS

CRUSTÁCEOS

MAMÍFEROS

CRUSTÁCEOS

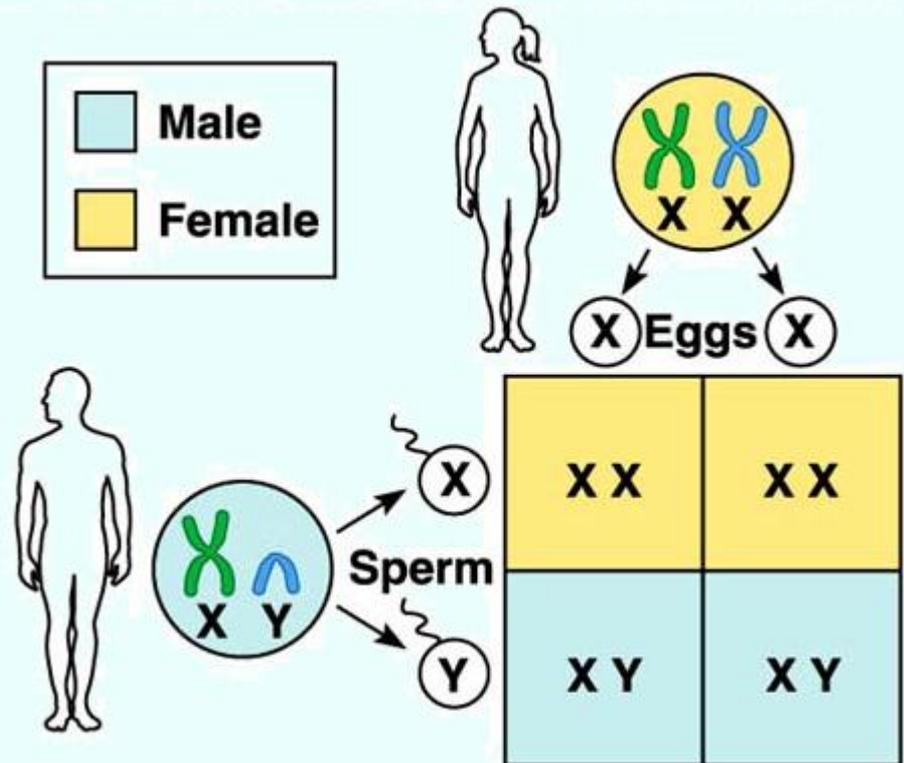
ARÁCNIDOS

NEMATODOS

En pájaros, algunos peces y otros insectos (como las mariposas y polillas), la variable que determina el sexo es el cromosoma sexual presente en el óvulo, no en el espermatozoide. Los cromosomas se designan Z y W para evitar confusiones con el sistema XY. En abejas y hormigas no existen cromosomas sexuales, sólo las reinas son diploides, los machos surgen de huevos no fertilizados y son haploides

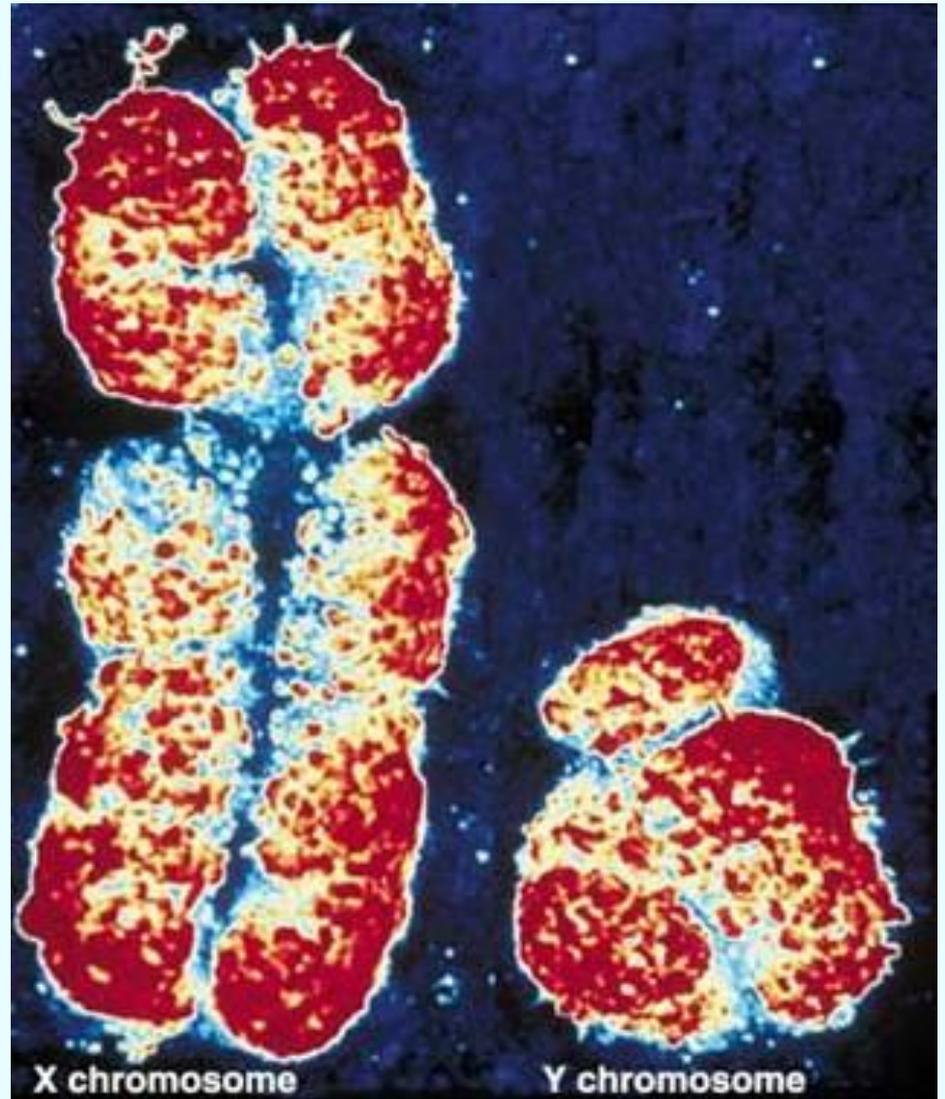
Determinación del sexo en humanos

En humanos y otros mamíferos así como en las *Drosophilas* el sexo de la descendencia depende de cromosoma que porte el espermatozoide.

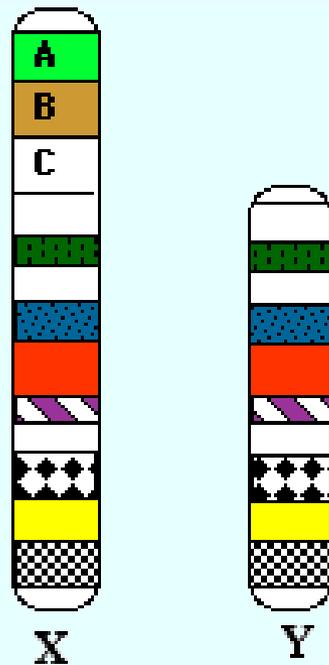


Cromosomas X y Y

Nuestro sexo es uno de los caracteres fenotípicos más obvios. Aunque las diferencias entre géneros son obvias y numerosas, su base cromosómica es muy simple: si una persona hereda dos cromosomas X es hembra, si hereda un cromosoma X y uno Y, es macho



Cromosomas X y Y

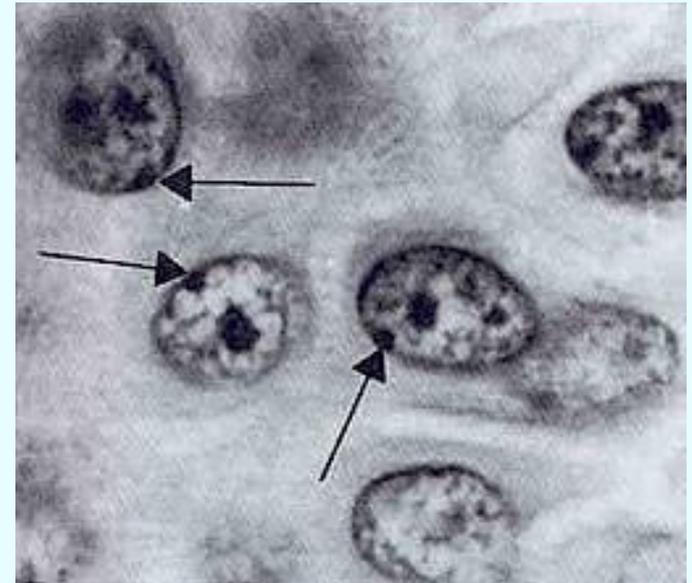


El cromosoma Y pierde una parte. Las secciones inferiores contienen los genes para los mismos rasgos.

En humanos, las diferencias anatómicas del sexo comienzan a aparecer cuando el embrión tiene apenas dos meses de edad. Antes de ello las gónadas son genéricas. En 1990 un grupo de investigadores británicos identificó al gen necesario para la aparición de los testículos: SRY. En su ausencia se producen ovarios.

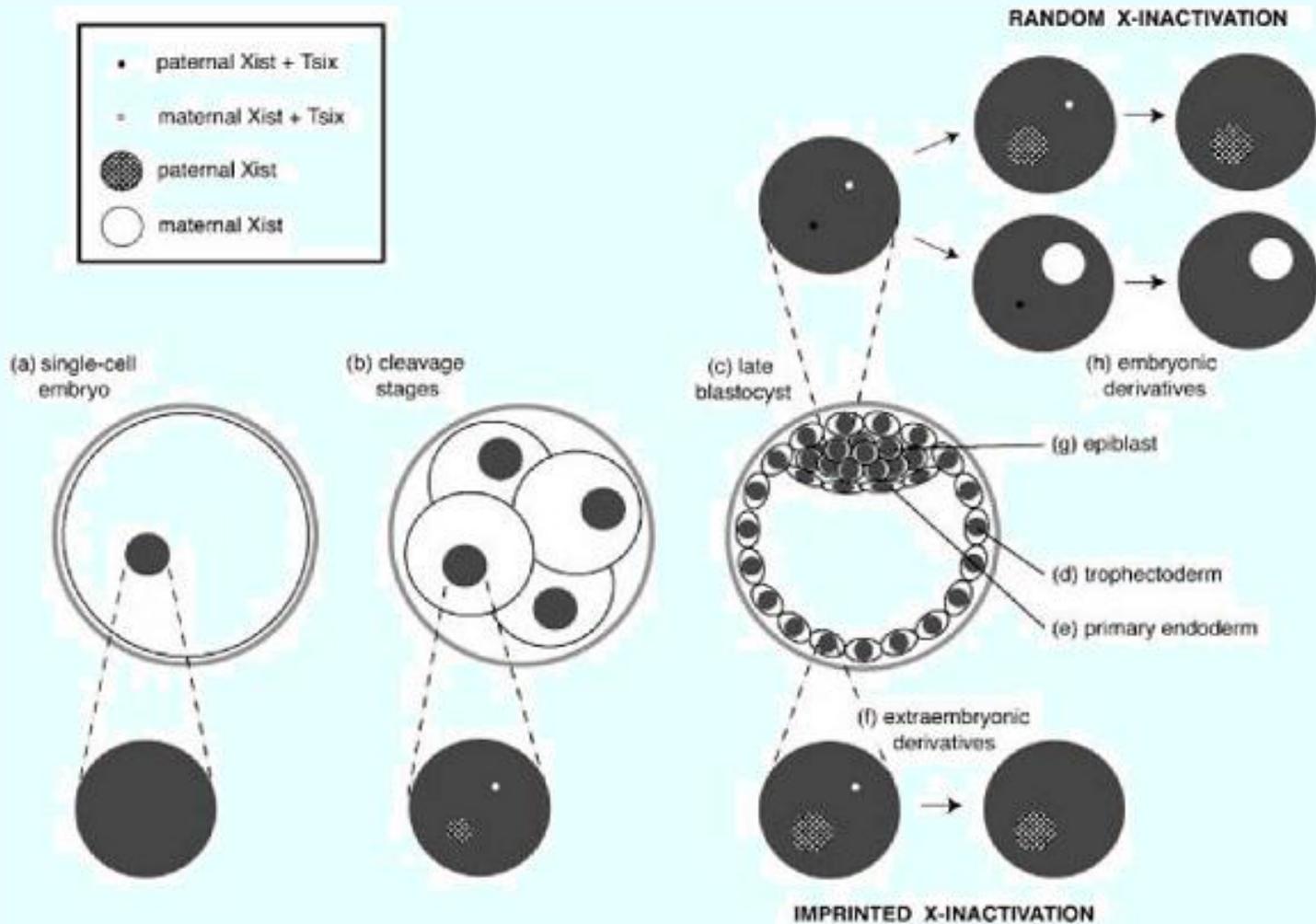
Hipótesis de Mary Lyon

Aunque las hembras de mamífero, incluyendo a los humanos, heredan dos cromosomas X, uno de ellos en cada célula se inactiva completamente durante el desarrollo embrionario. Como resultado de ello tanto machos como hembras resultan con el mismo número de cromosomas sexuales efectivos. El cromosoma inactivado se condensa en forma compacta visible unido a la membrana nuclear de las células femeninas: el cuerpo de Barr.



Cuerpos de Barr

Hipótesis de Mary Lyon

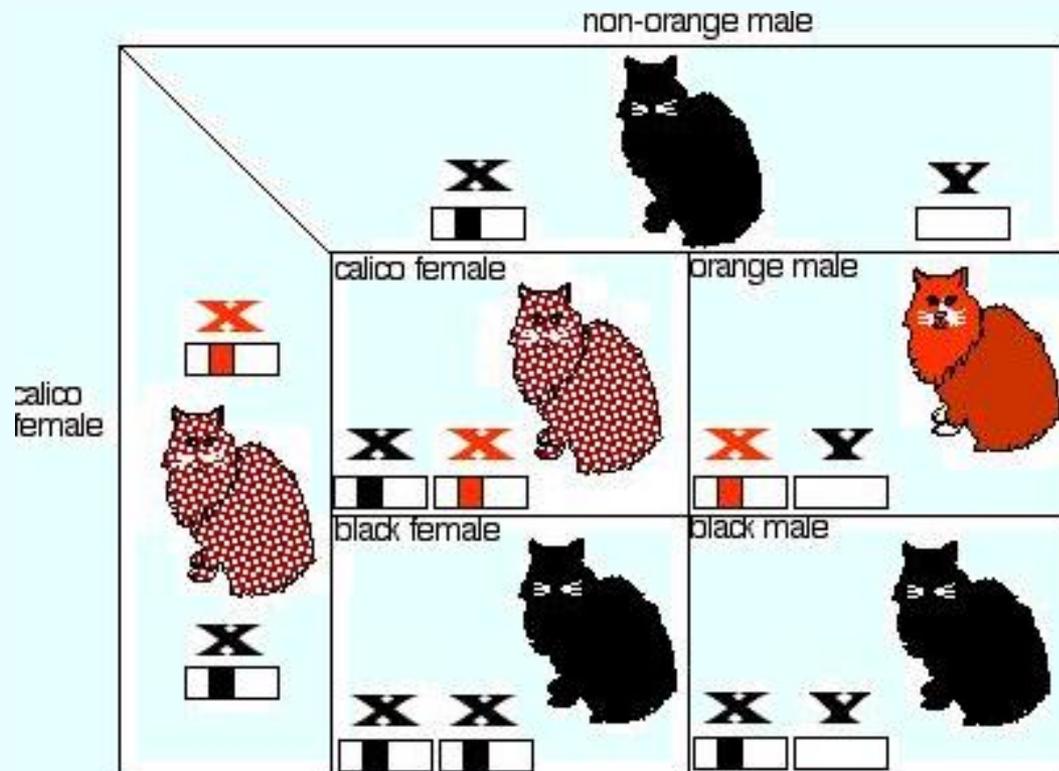


Hipótesis de Mary Lyon



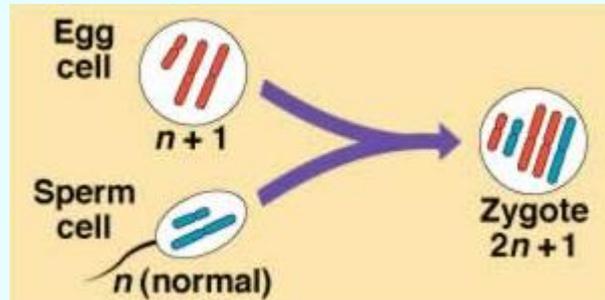
En el cromosoma X está el gen que controla el color, con uno produciendo pelaje negro y el otro el pelaje naranja. El macho puede heredar uno de esos alelos pero no los dos. Los gatos calicos son siempre hembras porque ellas pueden ser heterocigotas para el color. Durante el desarrollo embrionario se inactivan algunos cromosomas al azar, a veces el negro y a veces el naranja. Cuando la mitosis produce células con uno u otro tipo de cromosoma el patrón de pelo calico aparece.

Hipótesis de Mary Lyon

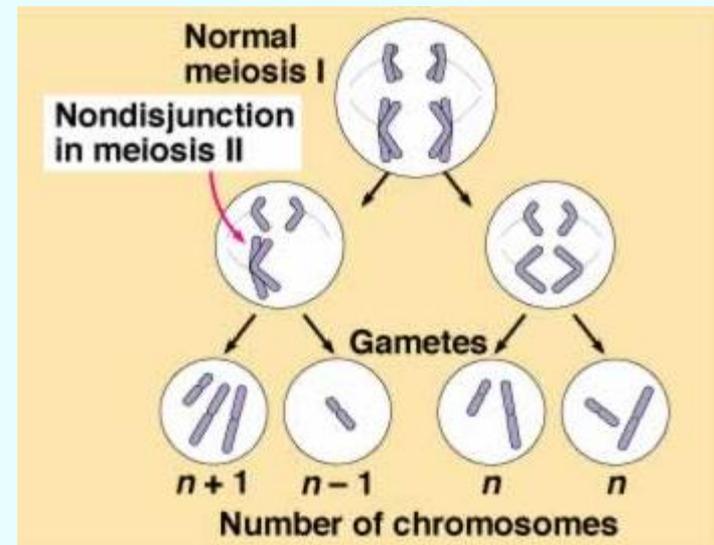
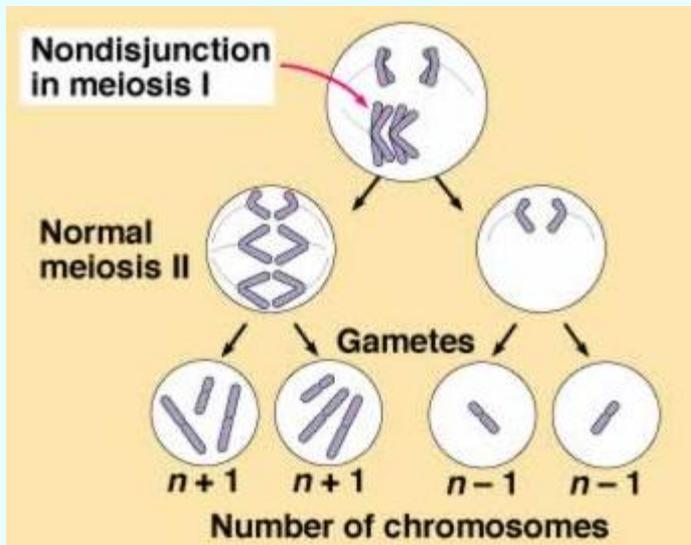


-   no color genes
-   chromosome with orange gene
-   chromosome with non-orange gene

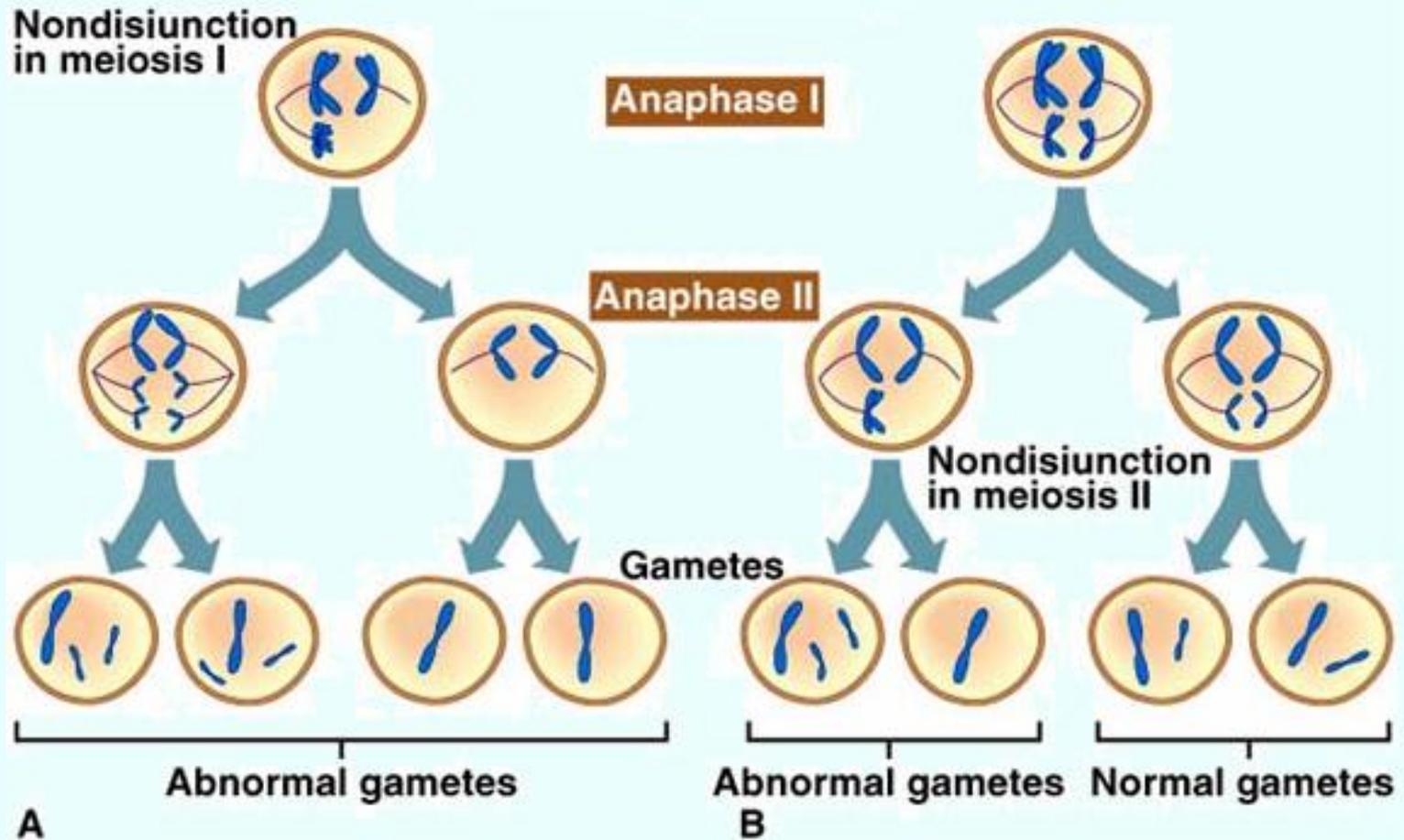
No disyunción



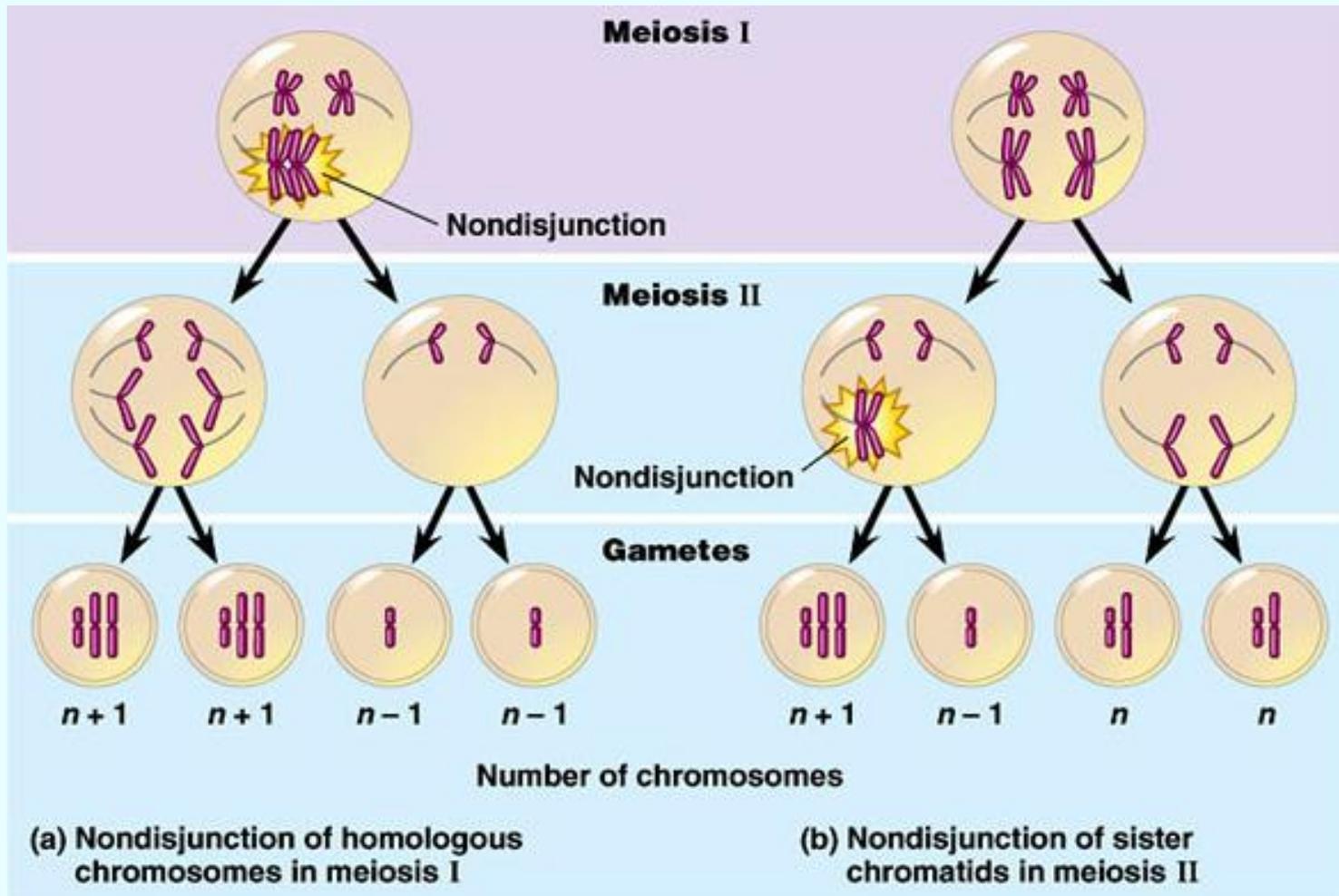
El fallo en la distribución equitativa de los cromosomas durante la meiosis es llamada, no disyunción



Aneuploidía



Aneuploidía



Cambios en la estructura de los cromosomas

La rotura de los cromosomas puede llevar a distintos cambios en sus estructura.



Normal



Deletion



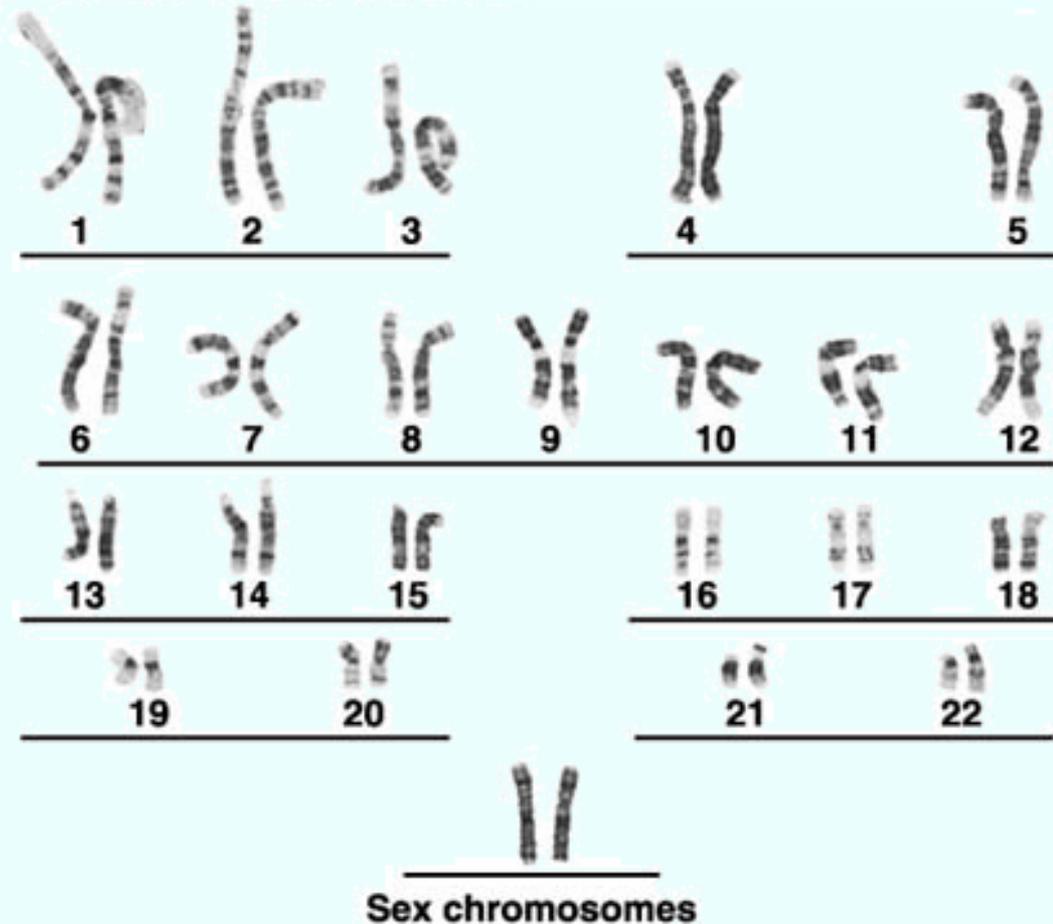
Duplication



Inversion

Una *delección* ocurre cuando se pierde un fragmento del cromosoma. Algunas veces ese fragmento perdido puede unirse a un cromosoma homólogo produciendo una *duplicación*. Si se une al cromosoma original pero en posición inversa, es una *inversión*. Si se une a un cromosoma no homólogo el nuevo arreglo se llama *traslocación*.

Cariotipo

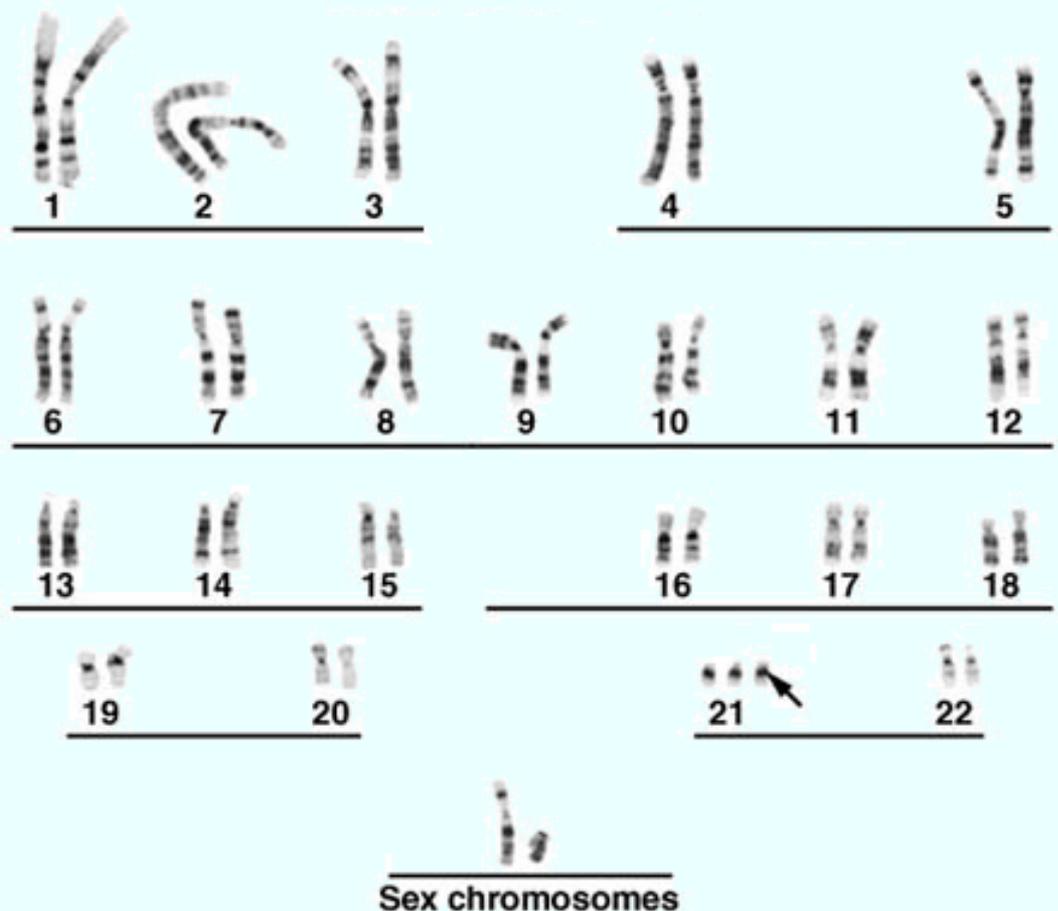


D Fetal karyotype (normal female)

Las alteraciones en el número y forma de los cromosomas están asociados a varios síndromes humanos que pueden ser diagnosticados con cariotipos realizados a fetos antes del nacimiento.

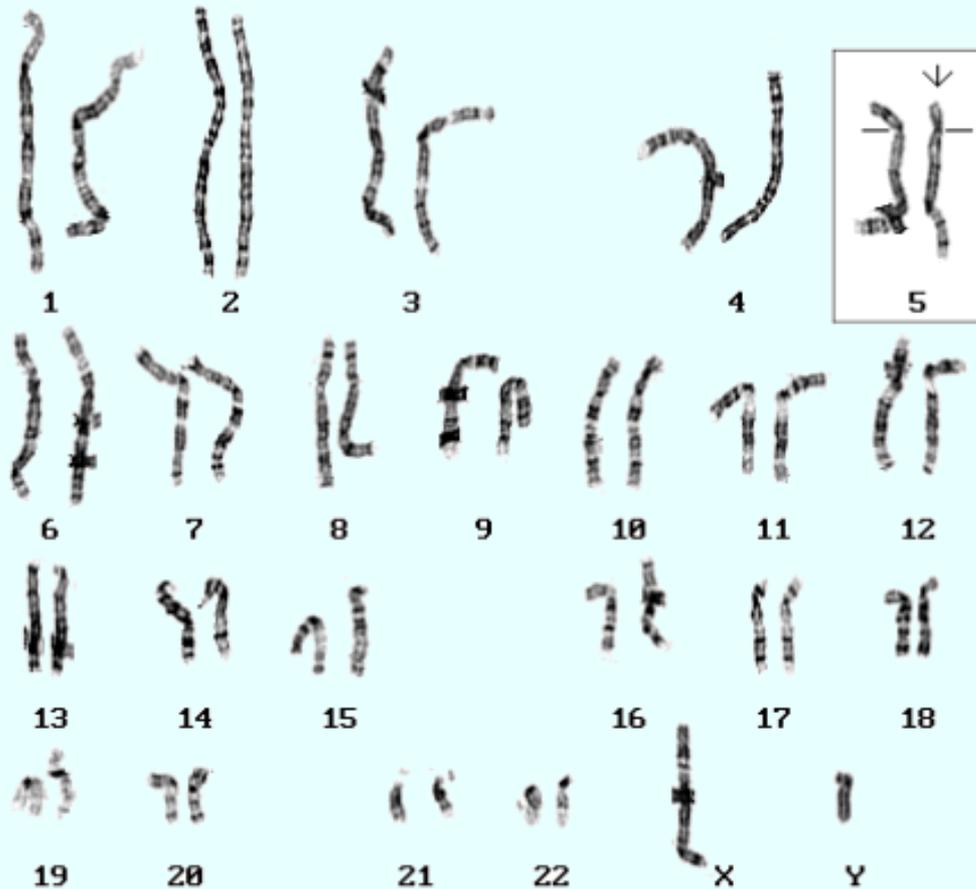
Desórdenes genéticos más comunes

TRISOMÍA 21



Uno de cada 700 niños nacidos en USA presentan este síndrome. Términos cromosómicos, son trisomías. La frecuencia de nacimientos está relacionada con la edad de la madre, por debajo de 30 años es del 0,04%. El riesgo sube a 1,45 % pasada esa edad y aumenta significativamente para madres aún mayores.

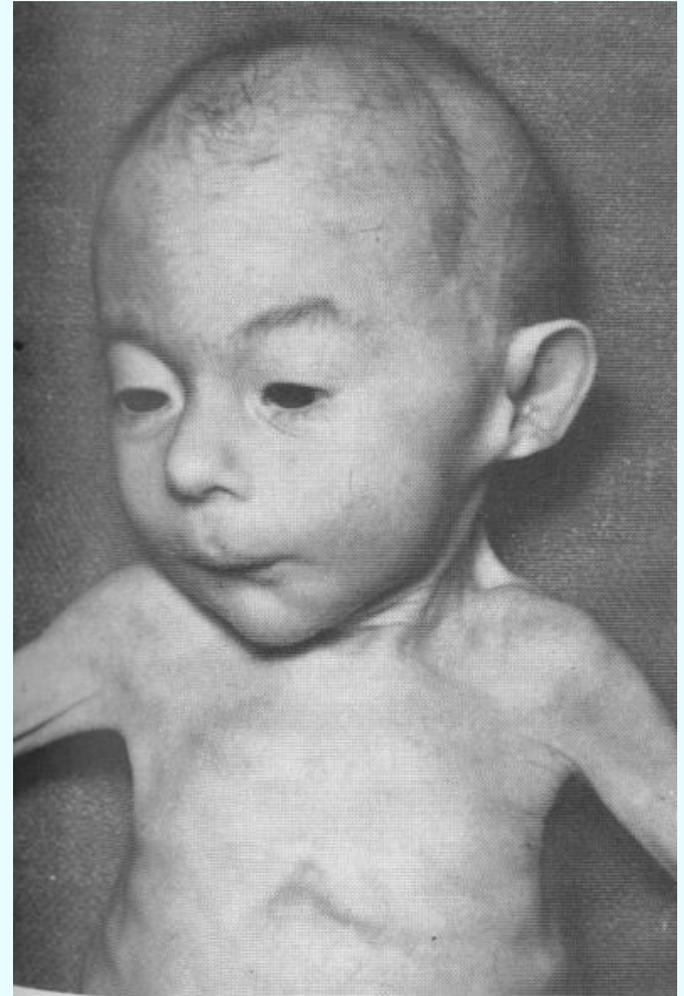
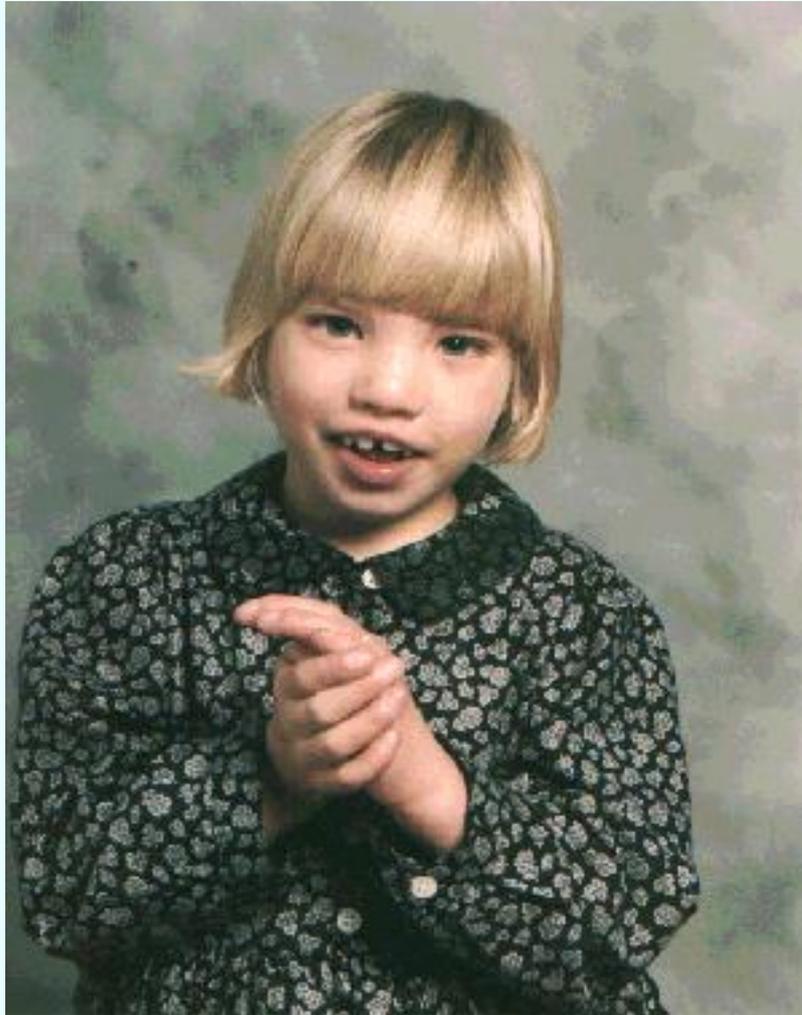
Síndromes en autosomas



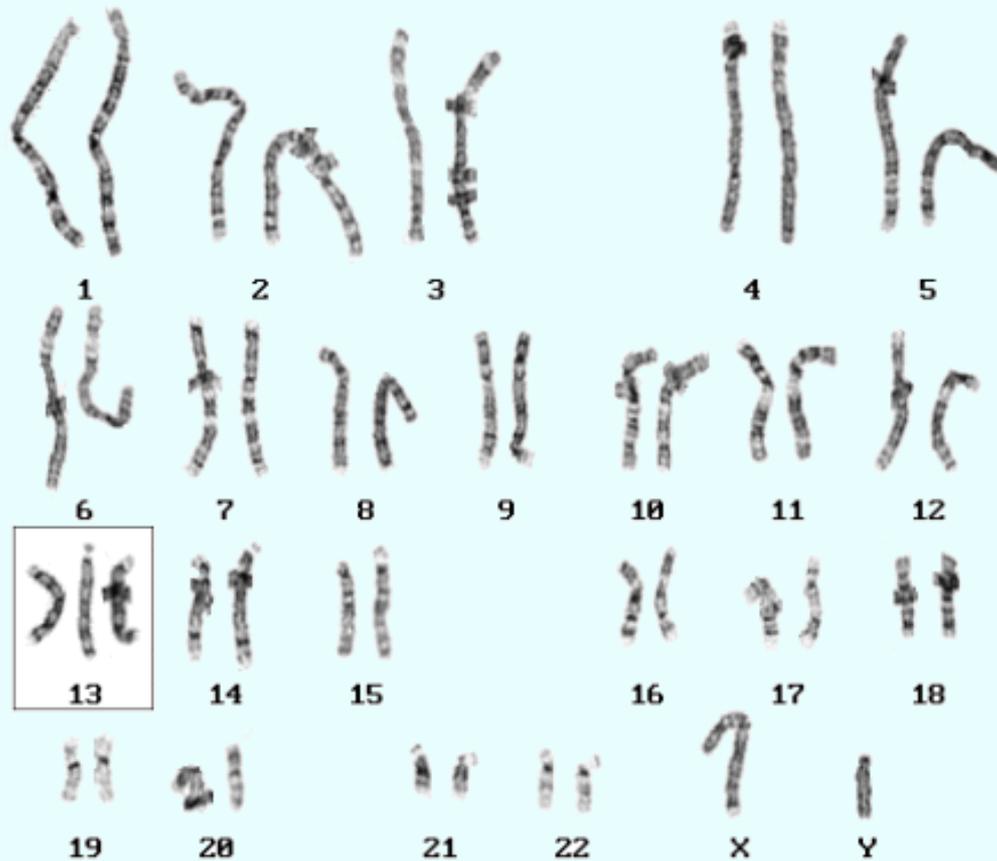
Karyotype: 46,XY,del[5](p14.2)

Cri du chat (grito de gato): una pequeña parte del cromosoma 5 se pierde. Los niños tienen retardo mental severo, cabeza pequeña y lloran en forma tal que pareciera un gato.

Cri du chat



Síndromes en autosomas



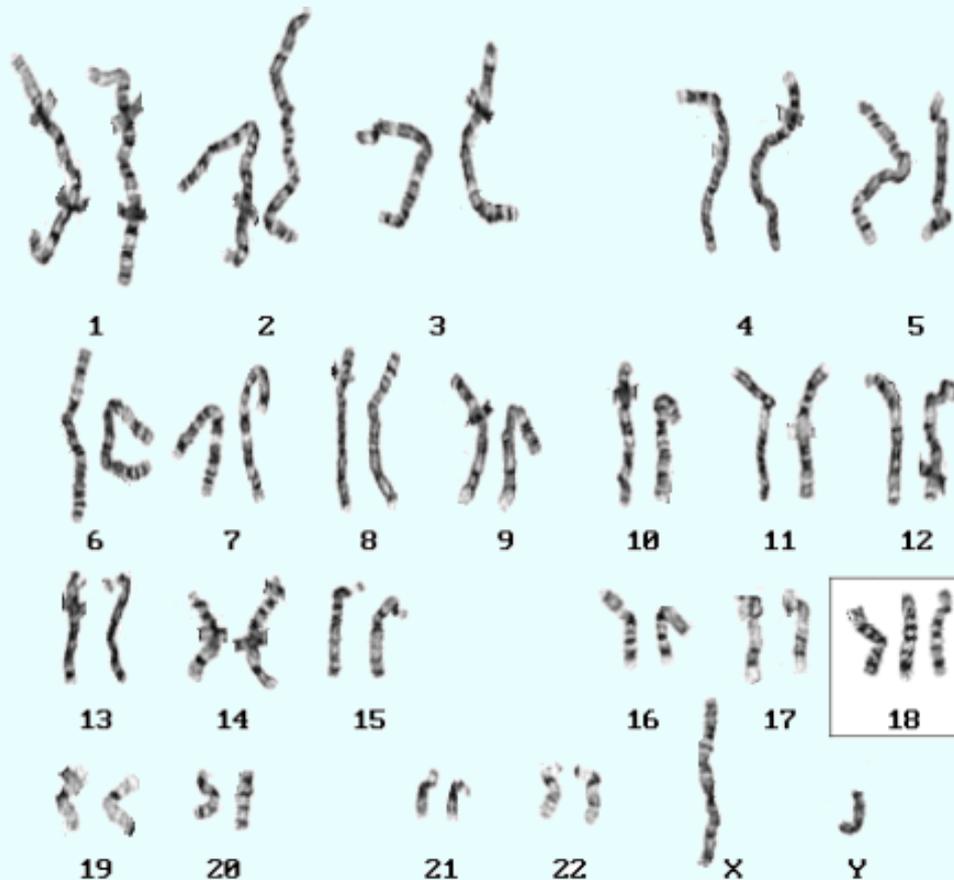
Karyotype: 47,XY,+13

Síndrome de Patau (trisomía 13):
serios defectos
oculares, circulatorios
y del cerebro, así como
labio leporino. 1:5000
nacimientos vivos. Los
niños rara vez
sobreviven más que
unos pocos meses.

Síndrome de Patau



Síndromes en autosomas



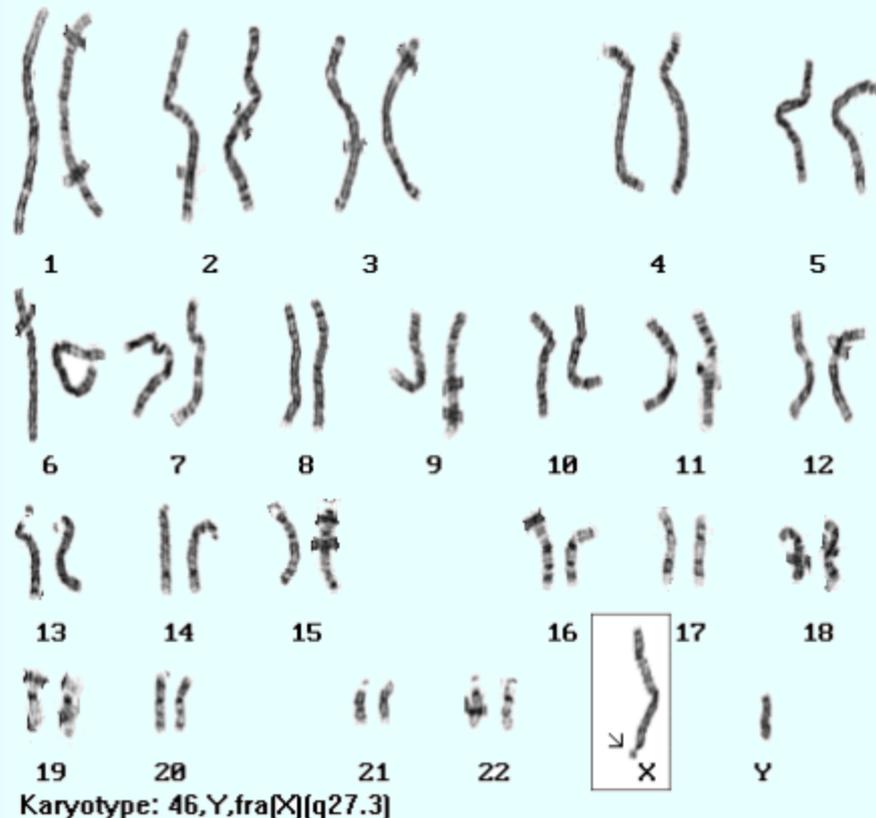
Karyotype: 47,XY,+18

Síndrome de Eduards (trisomía 18): tiene casi todos los sistemas afectados. 1:10.000 nacimientos vivos. Los que poseen la trisomía completa viven pocos meses.

Síndrome de Eduards

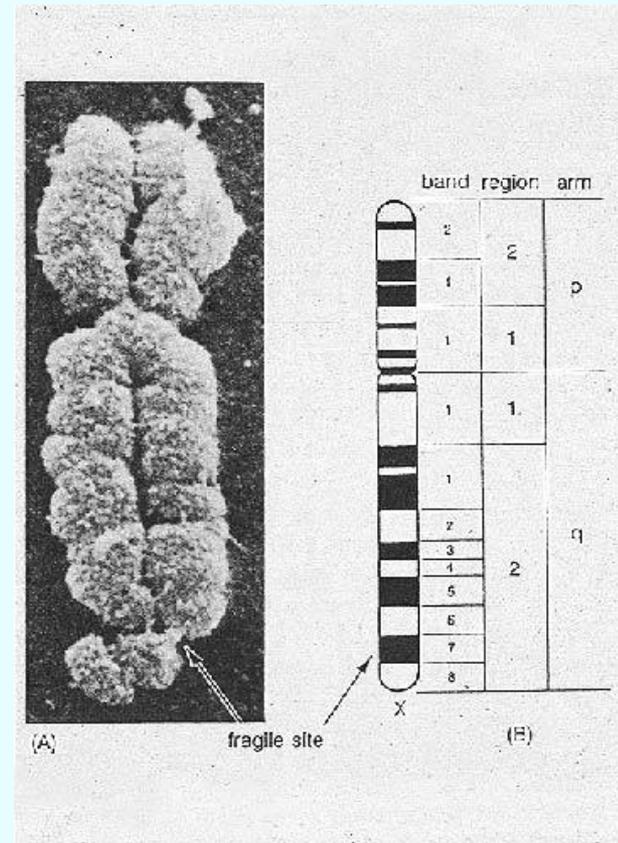


Desórdenes genéticos más comunes



X frágil: el tipo más común de retardo mental. El cromosoma X de algunas personas es frágil en una punta, se ve como colgando de un hilo. Muchas personas tienen hasta 29 repeticiones en el extremo de su cromosoma X. Aquellos con cromosoma X frágil pueden llegar a tener hasta 700. En hombres 1:1500. Mujeres 1:2500 nacidos vivos

X frágil

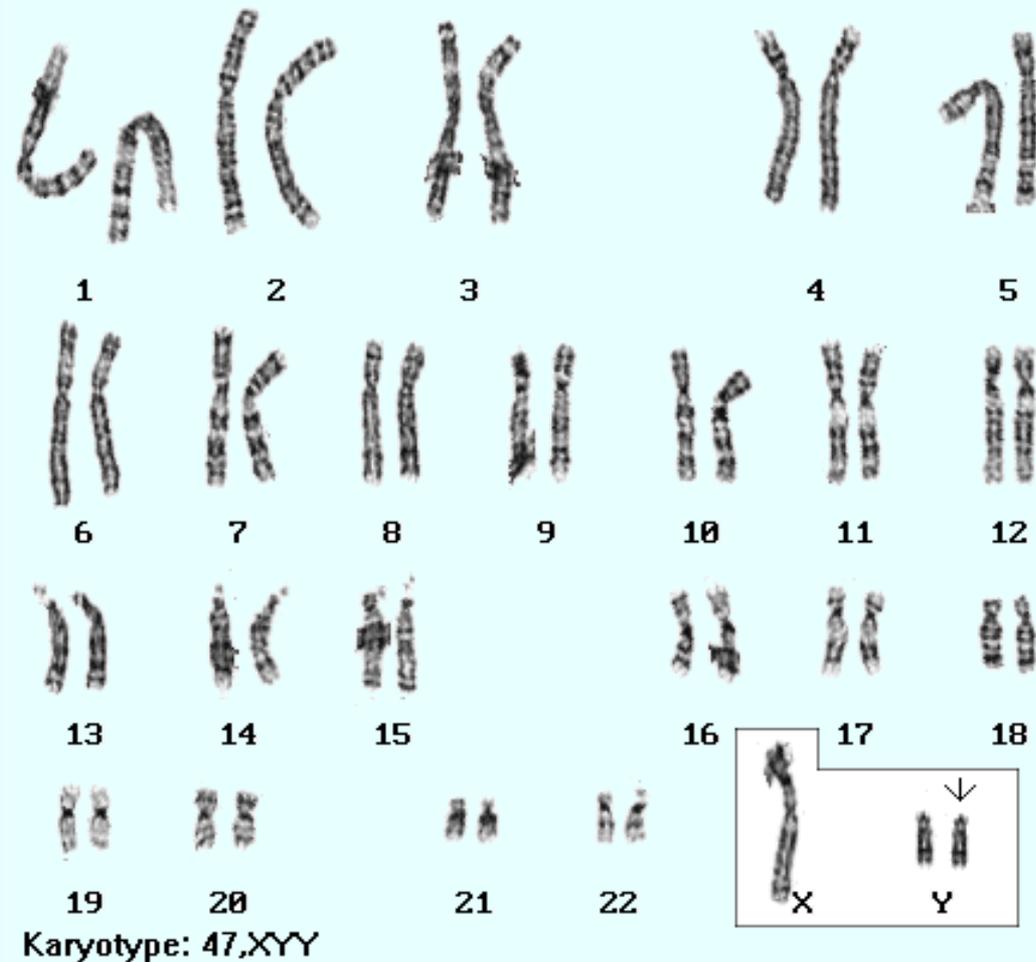


Síndromes en cromosomas sexuales

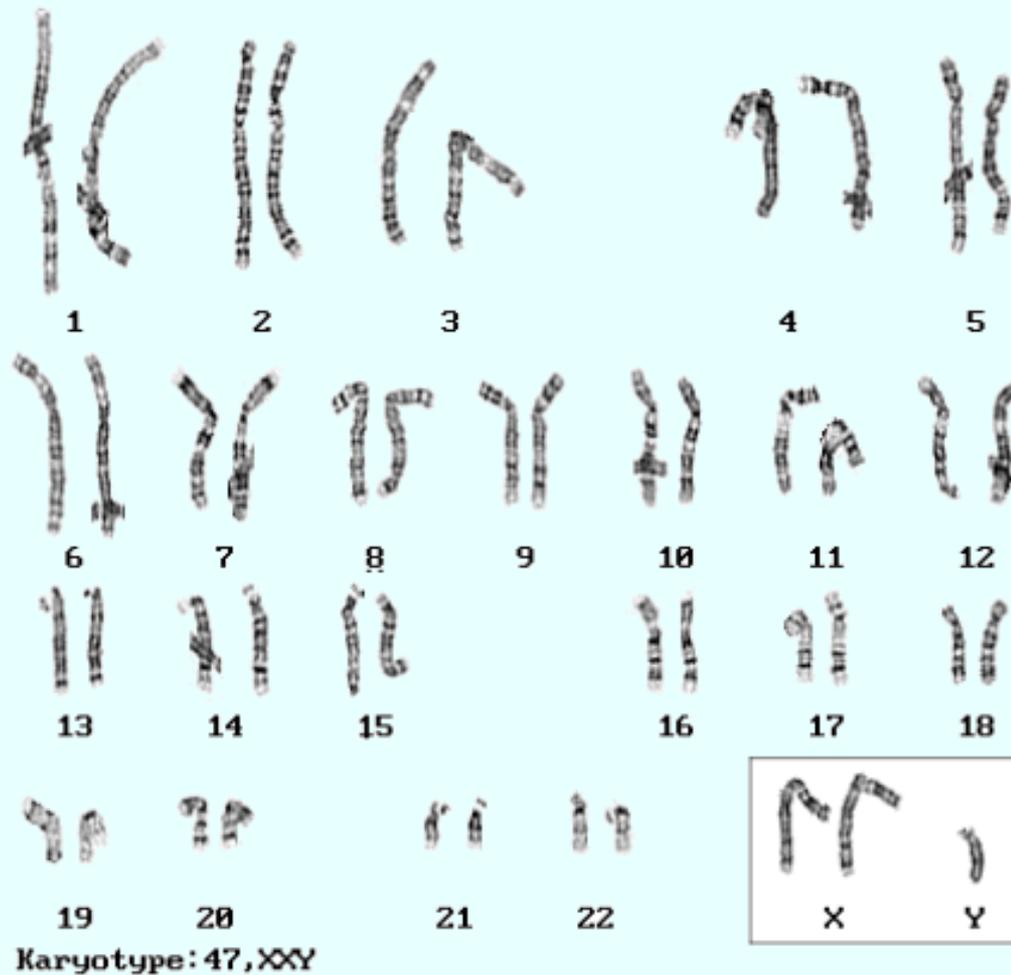
Anormalidades de los cromosomas sexuales

Genotipo	Género	Síndrome	Rasgos físicos
XXY, XXYY, XXXY	macho	Klinefelter	esterilidad, testículos pequeños, aumento del tamaño del pecho. Uno de cada 2000 nacimientos vivos
XYY	macho	XYY	Rasgos normales masculinos, aunque más altos que lo normal.
XO	hembra	Turner	Los órganos sexuales no maduran en la adolescencia, esterilidad, baja estatura. Inteligencia normal. Uno de cada 5000 nacimientos vivos
XXX	hembra	<u>Trisomía X</u>	Alta estatura, problemas de aprendizaje en algunos casos, fertilidad limitada. Uno de cada 1000 nacimientos vivos.

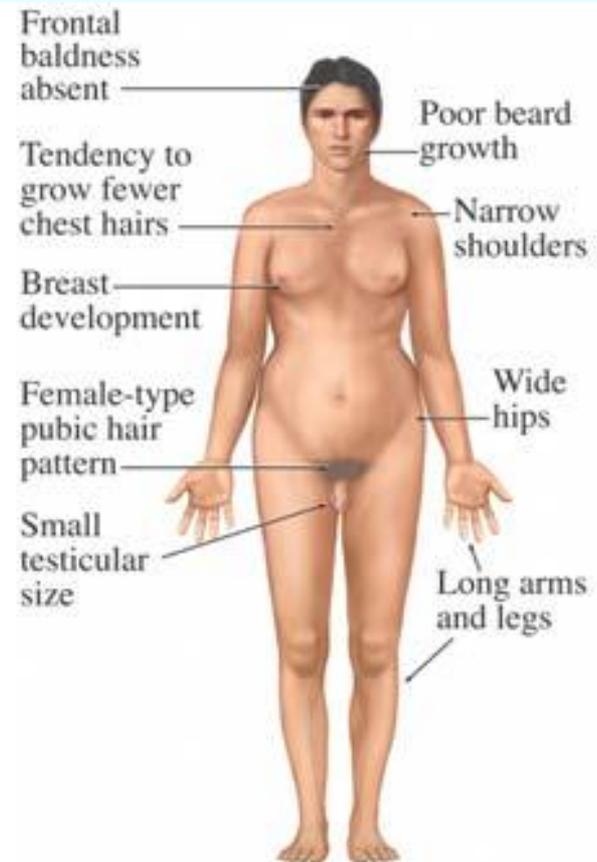
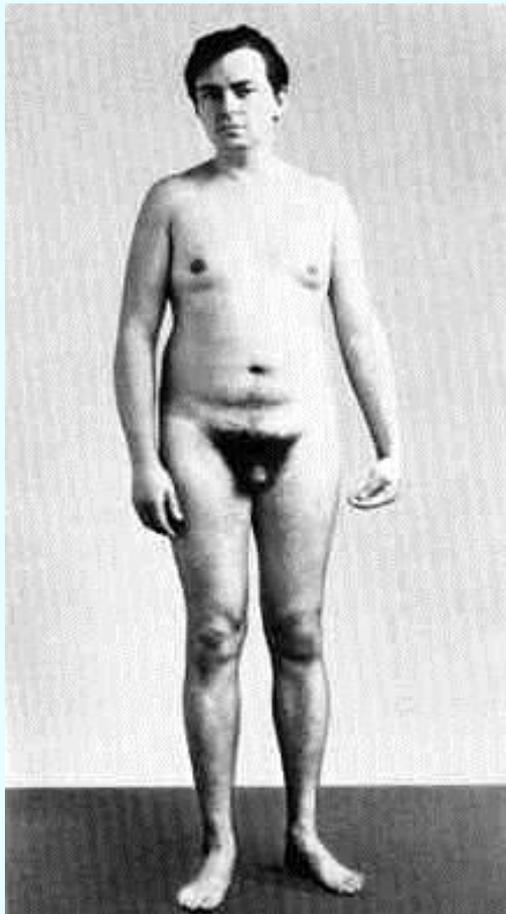
Síndromes en cromosomas sexuales



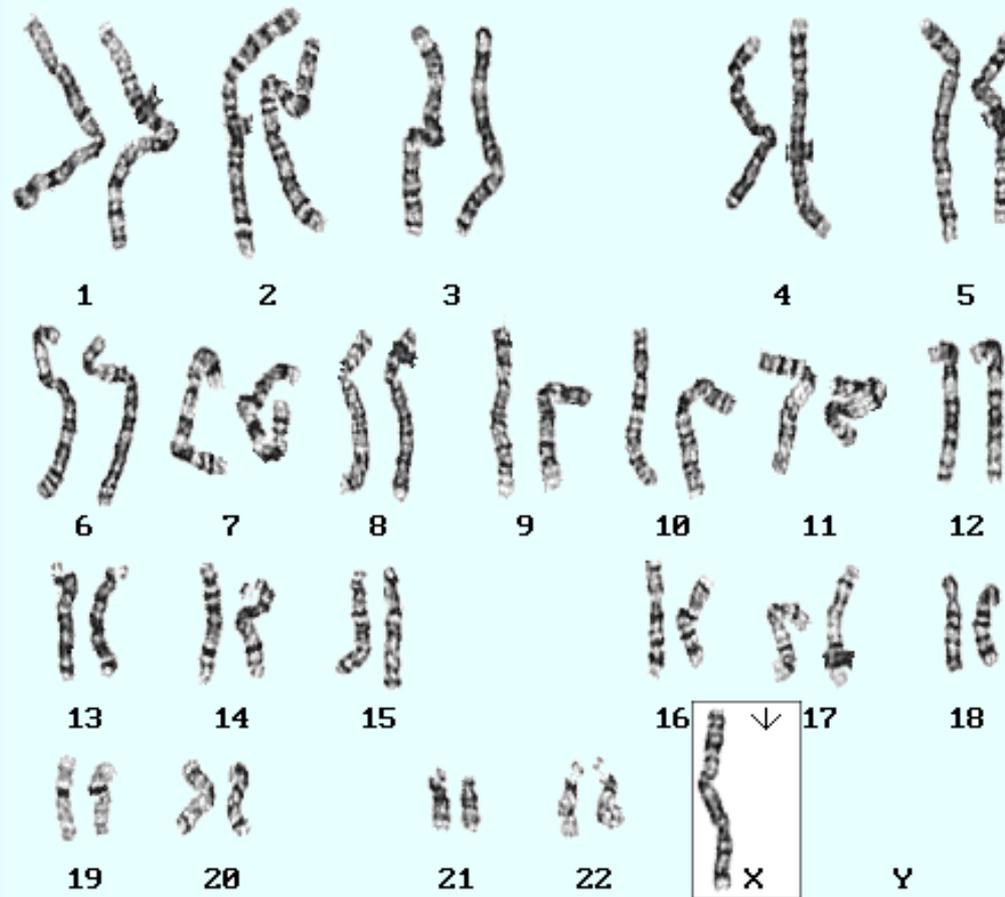
Síndromes en cromosomas sexuales



Síndrome de Klinefelter

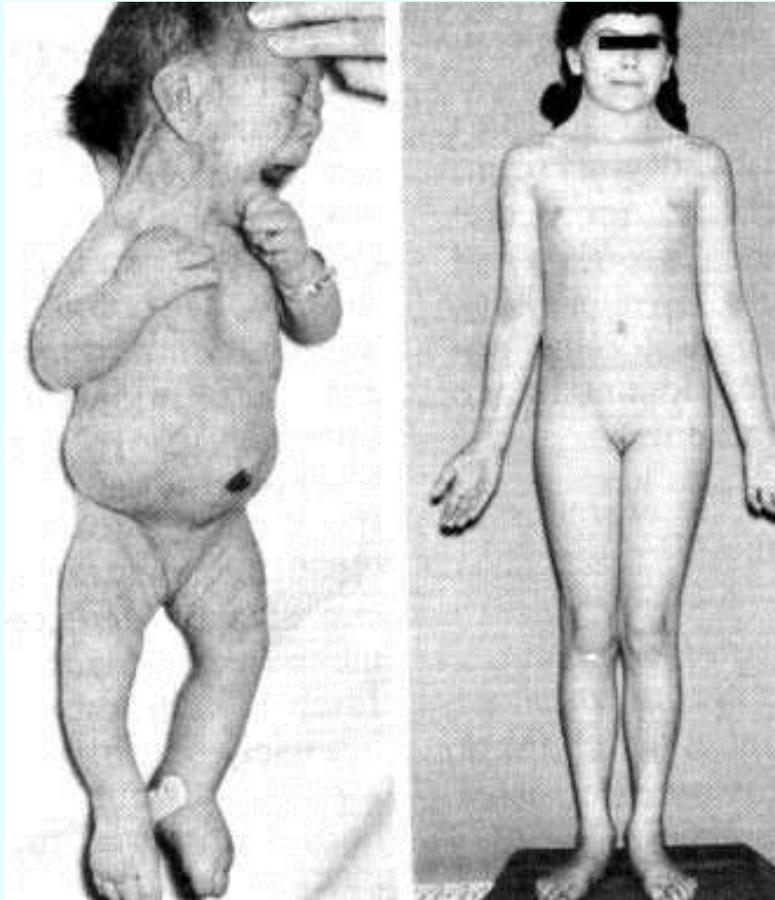


Síndromes en cromosomas sexuales



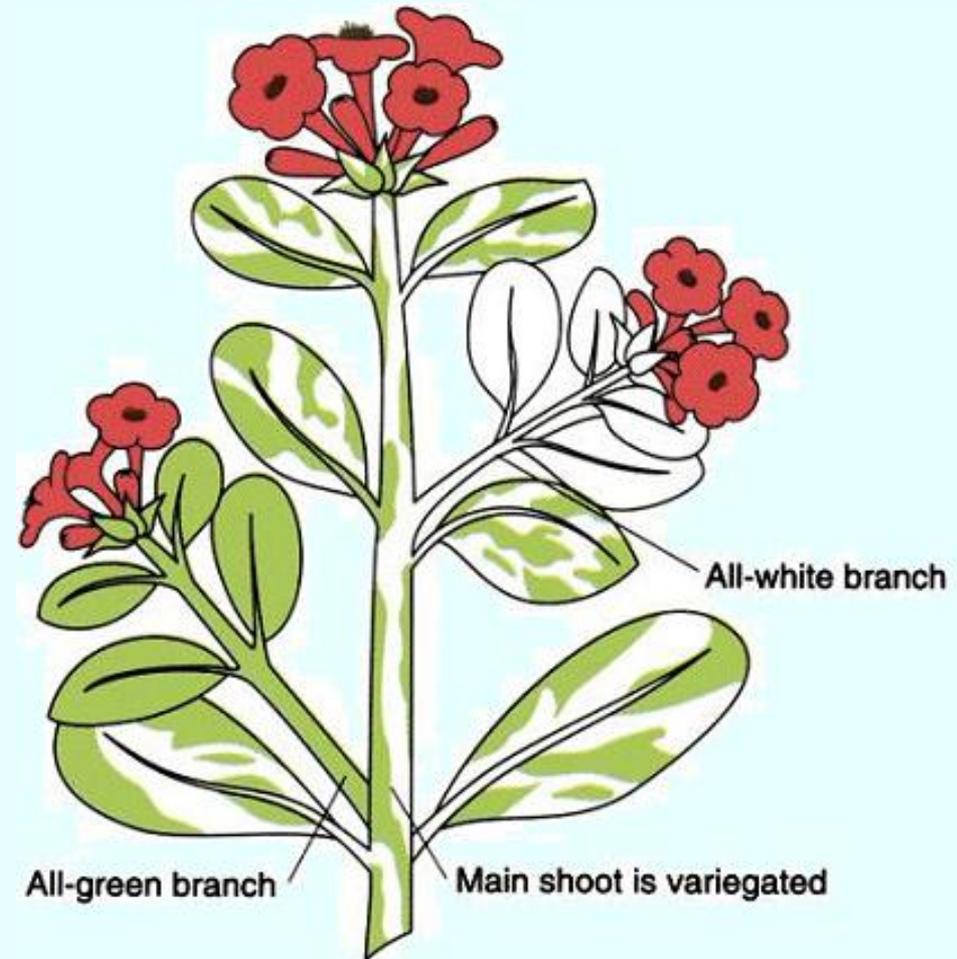
Karyotype: 45,X

Síndrome de Turner

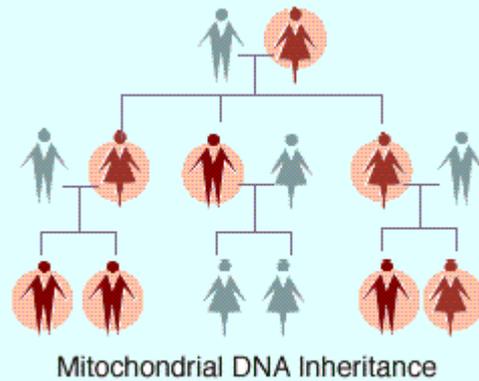


Herencia citoplasmática

No todos los genes eucariotas están localizados en el núcleo. Es posible encontrar ADN en las mitocondrias y en los cloroplastos. Estos genes no muestran herencia mendeliana porque no se distribuyen en la descendencia de acuerdo a esas reglas. Por ejemplo en muchas plantas la coloración de las hojas se debe a la posibilidad de heredar los cloroplastos del óvulo o del polen.



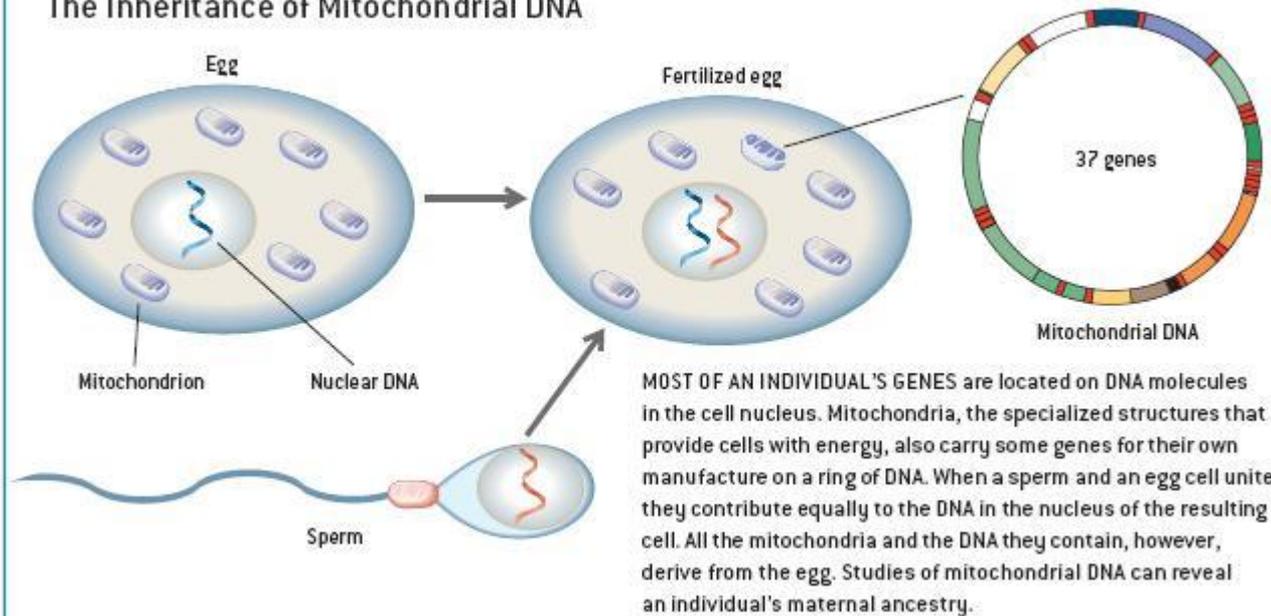
Herencia citoplasmática



mtDNA Haplogroup Migration Patterns



The Inheritance of Mitochondrial DNA



MOST OF AN INDIVIDUAL'S GENES are located on DNA molecules in the cell nucleus. Mitochondria, the specialized structures that provide cells with energy, also carry some genes for their own manufacture on a ring of DNA. When a sperm and an egg cell unite, they contribute equally to the DNA in the nucleus of the resulting cell. All the mitochondria and the DNA they contain, however, derive from the egg. Studies of mitochondrial DNA can reveal an individual's maternal ancestry.

