

LIGAMIENTO Y RECOMBINACIÓN

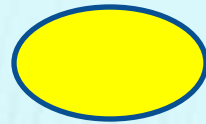
*Dra. María Teresa Lemus Valdés
Especialista de I y II Grado en Genética Clínica
Profesora e Investigadora Auxiliar*

En la clase de hoy vamos a ver:

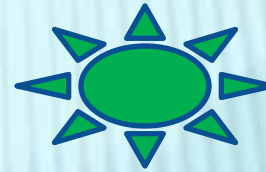
¿Cómo se puede conocer la distancia entre genes vecinos en la misma molécula de ADN o en un cromosoma específico?

Ley de la Segregación Independiente y al azar: Profase Meiosis I

P1



Amarilla
y Lisa

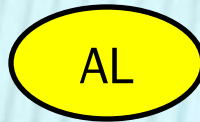


Verde y
Rugosa

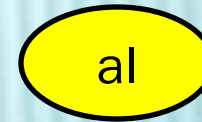
AALL

aall

**Gametos
Posibles**



AL



al

F1



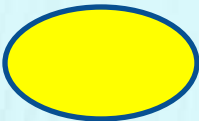
Amarilla
y Lisa

AaLl

100%

Lo esperado en este retrocruce:

F1



Amarilla
y Lisa

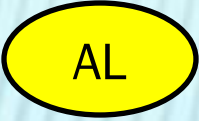
AaLl



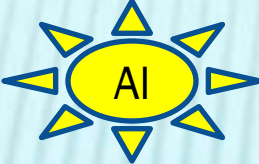
Verde y
Rugosa

aall

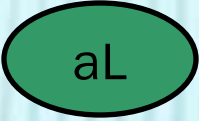
**Gametos
Posibles**



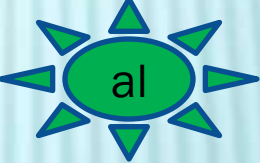
AL



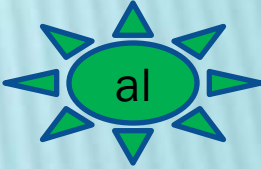
Al



aL



al



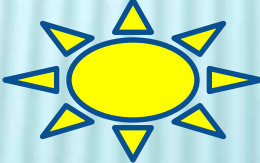
al

Descendencia



AaLl

25%



AaLl

25%



aaLl

25%



aall

25%

Lo observado en este Retrocruce:

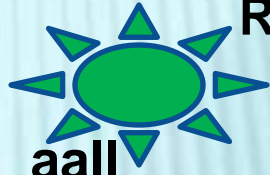
F1

Amarilla
y Lisa



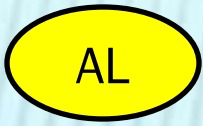
AaLl

Verde y
Rugosa

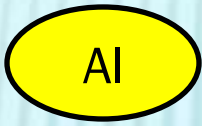


aall

**Gametos
Posibles**



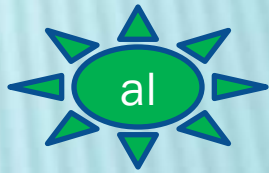
AL



Al



aL

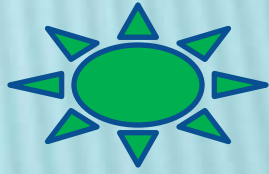


al

Descendencia



50%



50%

OBJETIVOS:

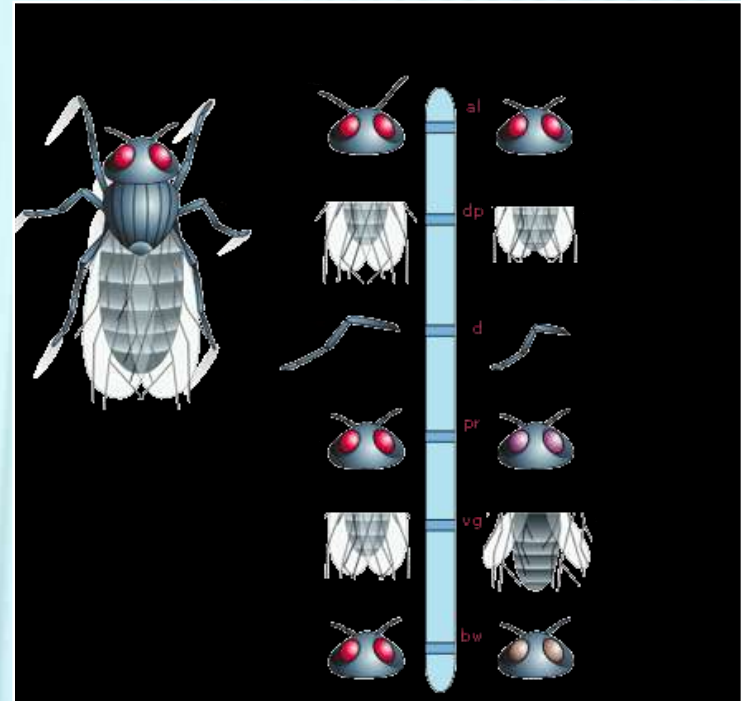
- Definir los conceptos de ligamiento y ligamiento completo e incompleto, haplotipos y de genes en acoplamiento y en repulsión.
- Expresar los fenómenos de entrecruzamiento y recombinación.
- Definir el concepto de frecuencia de recombinación.
- Mencionar el ligamiento en humanos en ejemplos en los que se apliquen métodos indirectos del ADN recombinante.

CONTENIDOS:

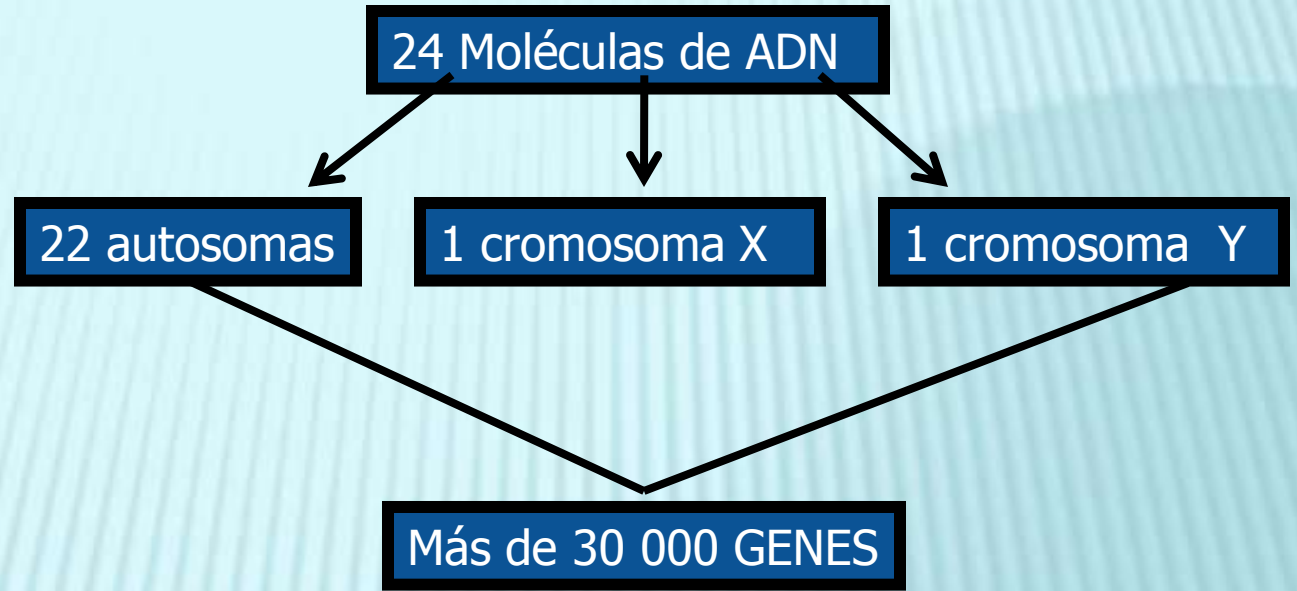
- Ligamiento y ligamiento completo e incompleto.
- Concepto de haplotipos.
- Genotipos en acoplamiento y en repulsión.
- Entrecruzamiento y recombinación.
- Análisis matemático en humanos.
- Concepto de “lod score”
- Estudios de ligamiento y su importancia en genética y en la práctica médica.

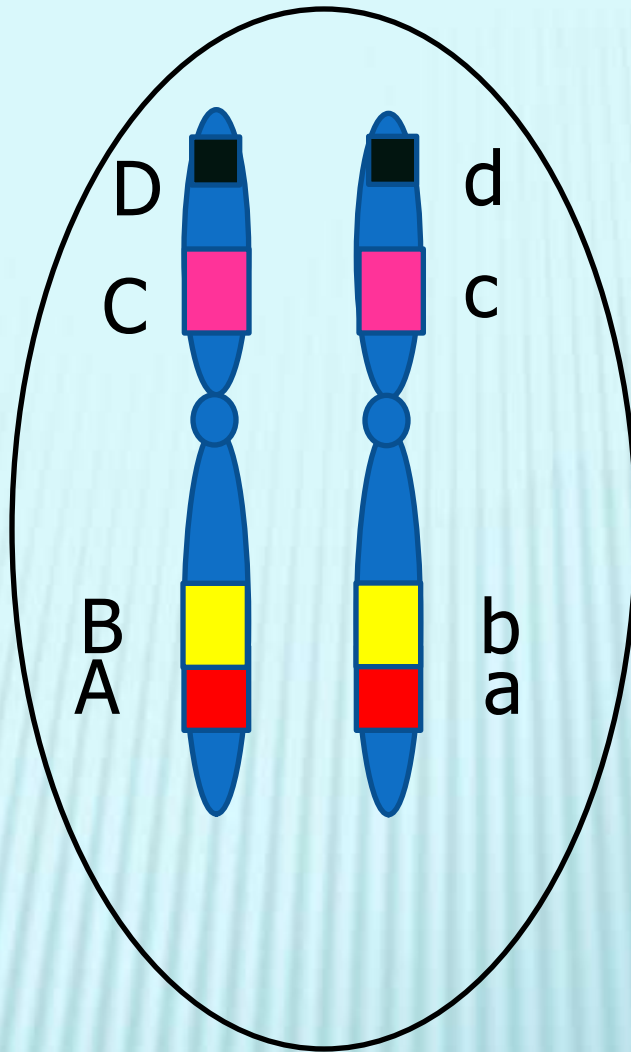


Tomás Morgan
(1866-1945)



Mosca Drosophila Megalonaster





Cromosoma 1

Vamos a ver lo relacionado con el origen de los alelos:

Gen A

5' AAT CCG CTA **TTC** TGA
3' TAA GGC GAT **AAG** ACT
5' AAU CCG GUA UUC UGA → ARM m
asp - pro - val - **phe** - "stop"

Gen B

5' AAT CCG CTA **TTG** TGA
3' TAA GGC GAT **AAC** ACT
5' AAU CCG GUA UUG UGA → ARM
m
asp - pro - val - **leu** - "stop"

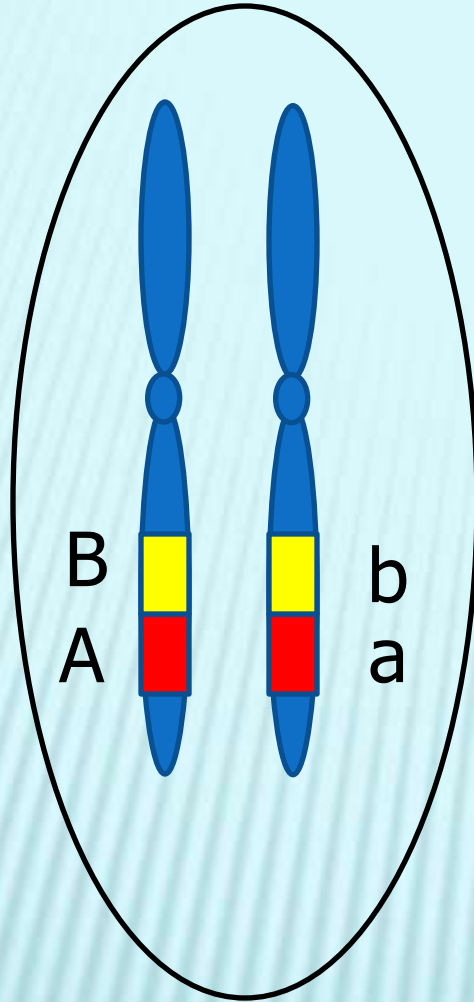
Vamos a ver lo relacionado con el origen de los alelos:

Gen B

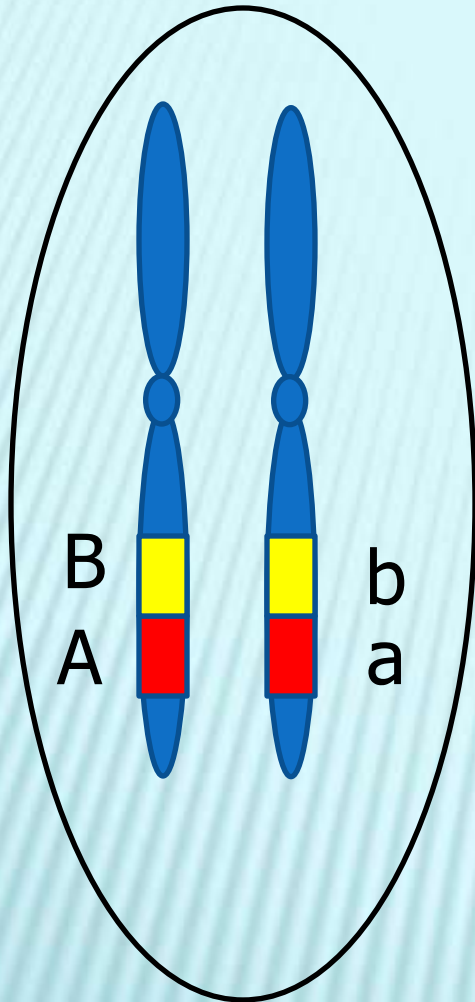
5' TTA GGC GAT GAT ACT
3' AAT CGG GTA CTA TGA
5' UUA GGC GAU GUA ACU → ARM m
leu - gly - asp - asp - thr

Gen b

5' TTA GGC GAT GAT CCT
3' AAT CGG GTA CTA GGA
5' UUA GGC GAU GUA CCU → ARM m
leu - gly - asp - asp - pro



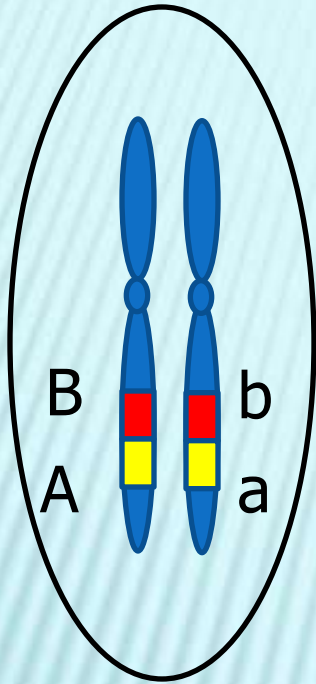
Los genes están los dos en el Cromosoma 1 y son **muy vecinos.**



LIGAMIENTO:

Cuando entre dos genes ubicados en un mismo cromosoma existe una distancia que **no permite que ocurra entrecruzamiento** de forma libre o al azar se dice que estos **genes están ligados**.

Ligamiento Completo:



Como la distancia entre los genes A y B es tan pequeña, se anula el entrecruzamiento y todos los hijos son

No Recombinantes.

Entre estos genes se cumple una relación de **Ligamiento Completo**

Frecuencia de Recombinación = 0

Ligamiento Completo:

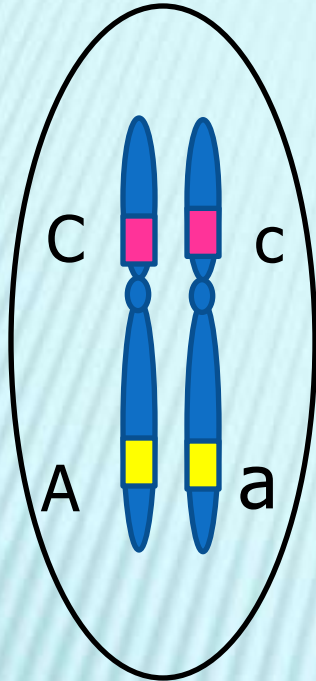
Nomenclatura para expresar que dos locis están ligados:

Locus 1 (alelos A y a)

Locus 2 (alelos B y b)

$$\frac{A B}{a b}$$

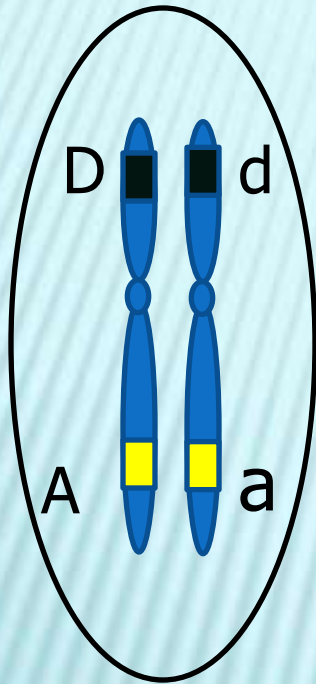
Ligamiento Incompleto:



Como la distancia entre los genes A y C no es tan pequeña para anular el entrecruzamiento aparecen gametos **recombinantes** pero en número restringido, se dice que entre estos genes se cumple una relación de Ligamiento Incompleto

Frecuencia de Recombinación $> 0 < 50$

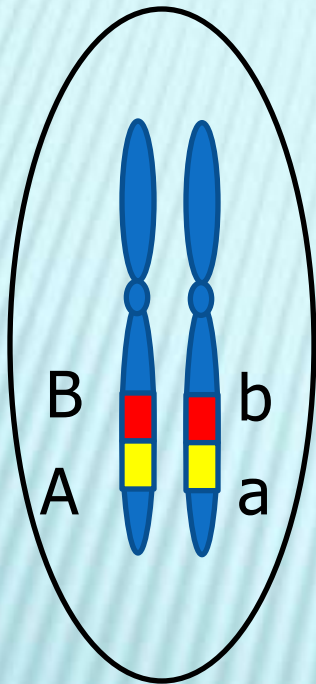
2da Ley de Segregación independiente:



Los genes A y D, están tan separados en el mismo cromosoma que cumplen la ley de la segregación independiente, como si estuvieran ubicados en cromosomas diferentes.

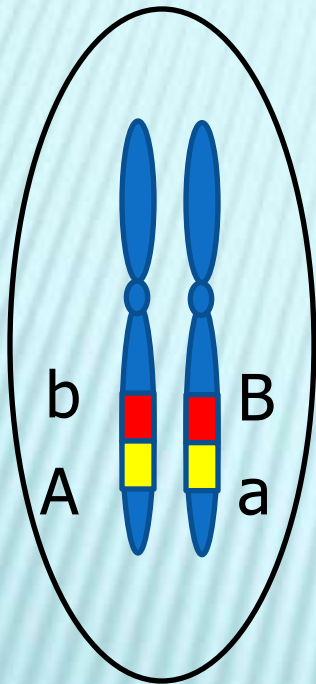
Frecuencia de Recombinación = 50

Fase genotípica de los genes que expresan el carácter dominante:



Cuando los 2 genes que expresan el carácter dominante están en el mismo cromosoma, se dice que en ese genotipo esos genes están en Fase de Acoplamiento o(Cis)

Fase genotípica de los genes que expresan el carácter dominante:



Cuando los 2 genes que expresan el carácter dominante están en cromosomas diferentes o alternos se dice que en ese genotipo esos genes están en Fase de repulsión o(Trans)

Cálculo de Frecuencia de Recombinación:

Cuando los genes situados en un cromosoma están ligados se puede calcular las distancias aproximadas entre los genes , mediante lo que se llama;

**FRECUENCIA DE RECOMBINACIÓN
(FR)**

Se calcula:

$$FR = \frac{\text{No. hijos Recombinantes}}{\text{No. Total hijos}}$$

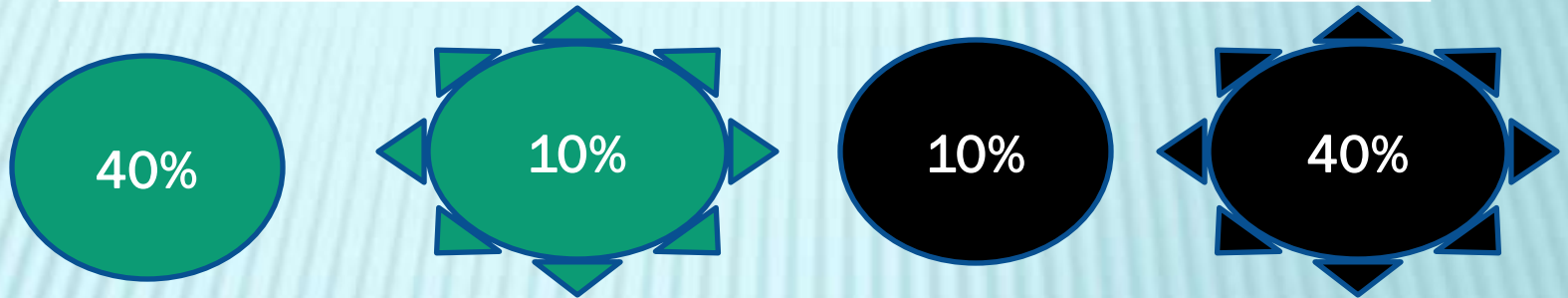
Frecuencia de Recombinación:

Se refiere a :

- **Las veces que aparecen fenotipos recombinantes en relación con el total de descendientes.**
- **Indica posible distancia física entre 2 genes marcadores en el mismo cromosoma.**
- **Se mide en centimorgan de modo que :**
 - $1\text{cM} = 1\%$**
 - 1cM tiene un valor $\sim 1\text{Mb}$ (Megabase) 1 millón de pares de bases.**

Ejemplo de cálculo de la Frecuencia de Recombinación:

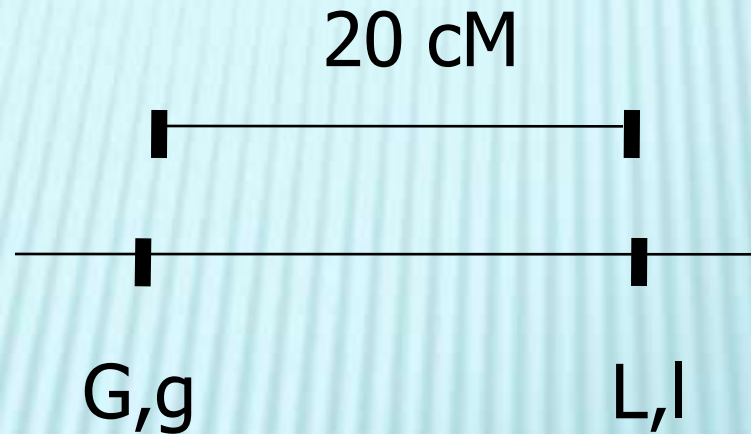
Retrocruce de ratones con genes en acoplamiento: G y L



$$FR = 20 / 100 = 0.20 \times 100 = 20\%$$

Luego los loci G y L con sus respectivos alelos se encuentran a 20 cM de distancia física en el mismo cromosoma

Representación gráfica del cálculo de la Frecuencia de Recombinación:



Análisis de Ligamiento en Humanos:

Cuando dos o más locis están en ligamiento completo, se les denomina:

HAPLOTIPOS

(2 genes que estén estrechamente ligados)

Lod Score:

- Método estadístico que permite el análisis en familias para determinar si dos o más loci están ligados.
- Es la probabilidad a favor de ligamiento.
- Por convención se acepta que: valores mayores significan ligamiento ($+ 3.00$) los loci están ligados.
- Valores negativos ausencia de ligamiento entre los loci estudiados.
- Permite sumar varias familias al estudio.

Lod Score: Es un instrumento matemático.

$$Z = \log_{10} \frac{P_1(\theta)}{P_2(Y_2)} = \frac{\text{Fracción de recomb.}}{\text{Prob. de no ligamiento}}$$

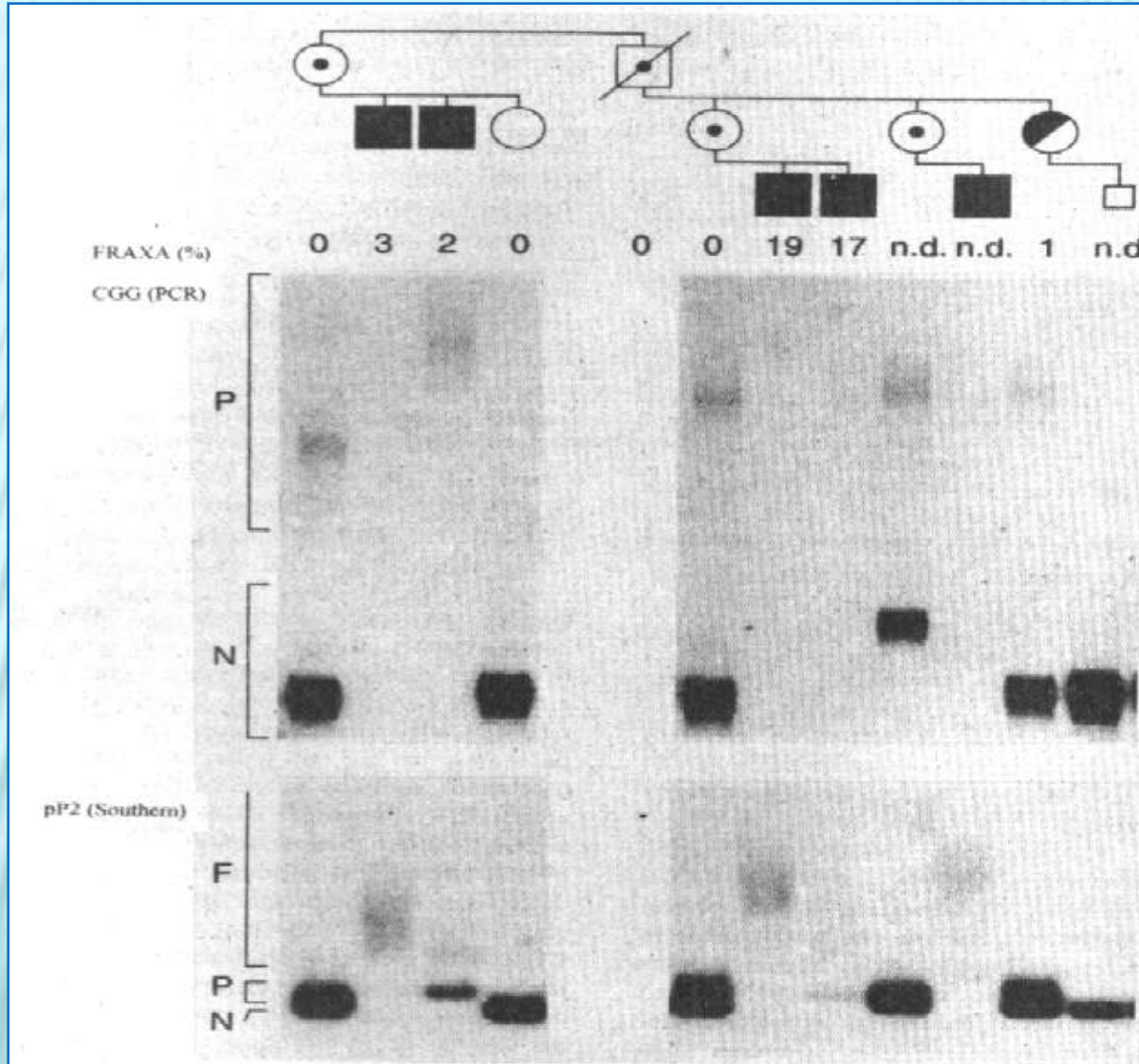
P_1 = Prob. de ligamiento

P_2 = Prob. De segregación para locis no ligados.

$\theta = 0.0$ e inferior a 0.5 (ligamiento)

$\theta = 0.5$ segregación al azar.

Estudios de genotipos de fragmentos de ADN



CONCLUSIONES:

- Los fundamentos biológicos del ligamiento basados en experimentos en animales y plantas han proporcionado conocimientos que permiten el análisis de este fenómeno en humanos.
- La posibilidad de la aplicación de tecnología del ADN recombinante y los métodos indirectos de estudios han facilitado el análisis del ligamiento en humanos y con ello las posibilidades de conocer la cartografía de un gen en un determinado cromosoma, sino de clonarlo, definir su estructura molecular, su expresión, así como analizar la fisiopatología y el efecto pleiotrópico de una simple mutación.

CONCLUSIONES:

Aún cuando no se conoce la estructura y función de un gen específico, el análisis de ligamiento permite identificar precozmente la mutación causante de una enfermedad genética determinada y con ello proponer conductas preventivas, incluso tan tempranas como en la etapa prenatal de la vida.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1. Introducción a la Genética Médica. Lantigua A. 1ra. Ed. 2011**
- 2. Introducción a la Genética Médica Guía de Clases Prácticas y seminarios. Colectivo autores. 2011**
- 3. Bioquímica Médica. Tomo II. Cardellá-Hernández. 2da Edición. 2014**
- 4. Genética Médica. Emery's. Muller and Young, 10ma. Ed.**
- 5. Catálogo de Genes Humanos y Enfermedades Genéticas: OMIM: <http://www.omim.org/>**