

IV. RECOMBINACIÓN, LIGAMIENTO Y CARTOGRAFÍA

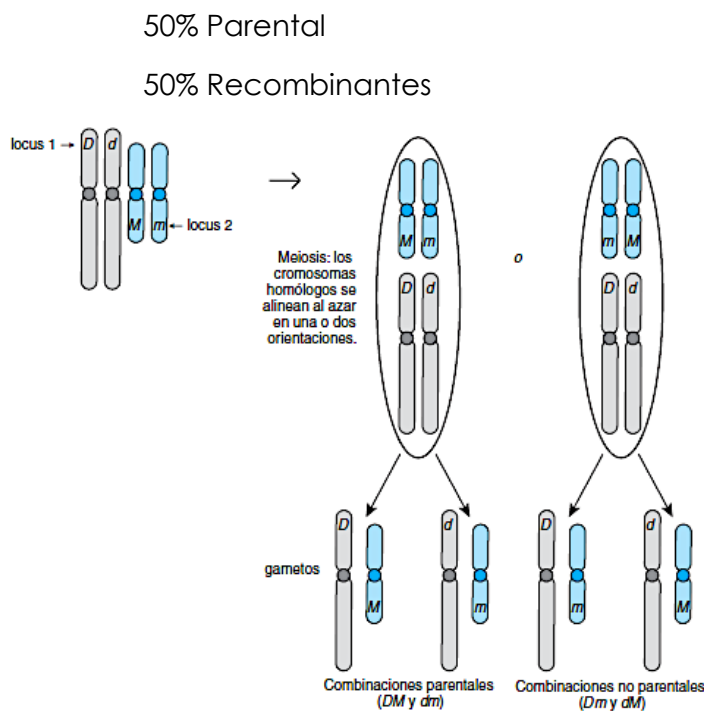
TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Enunciada por Walter Sutton en 1903, dice que el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis explica las leyes de Mendel. Los genes, por consiguiente, deben estar localizados en los cromosomas. Como consecuencia, los genes que están en el mismo cromosoma tienden a heredarse juntos y se denominan por ello genes ligados. Los genes se disponen linealmente en los cromosomas y se pueden entrecruzar (sobrecruzamiento) o intercambiar fragmentos (recombinación genética).

La **recombinación** es el fenómeno por el cual aparecen en la descendencia combinaciones alélicas que no existían en los parentales. Es un proceso de rotura y reunión de zonas homólogas de los cromosomas que entran en yuxtaposición, momento en el cual se rompen las dos cadenas y se conectan de nuevo de modo cruzado.

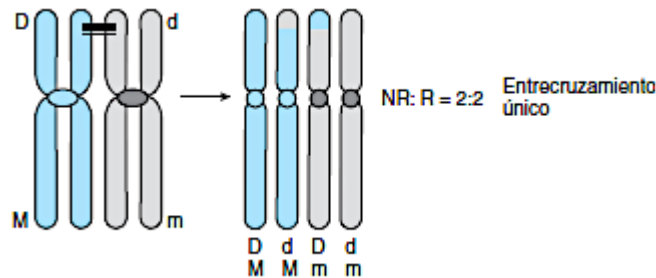
RECOMBINACIÓN INTERCROMOSÓMICA

En la anafase I de la meiosis los alelos en los loci de diferentes cromosomas se distribuyen de forma independiente. Asumamos que existen dos loci polimórficos, 1 y 2, en dos cromosomas diferentes, con los alelos D y d en el locus 1 y los alelos M y m en el locus 2. Supongamos que el genotipo de un individuo en esos loci es Dd y Mm, es decir, que es heterocigoto en ambos loci, y que ha heredado los alelos D y M de su padre y los alelos d y m de su madre.



RECOMBINACIÓN INTRACROMOSÓMICA

Los alelos en loci de un mismo cromosoma se distribuyen independientemente si ocurre al menos un entrecruzamiento entre ellos en cada meiosis. La formación de quiasmas durante la Profase I permite la reunión en un mismo cromosoma de genes que antes estaban separados. Supongamos que un individuo es heterocigoto en dos loci 1 y 2, con los alelos D y M provenientes del padre y los alelos d y m provenientes de la madre, pero en este caso los loci están en el mismo cromosoma.



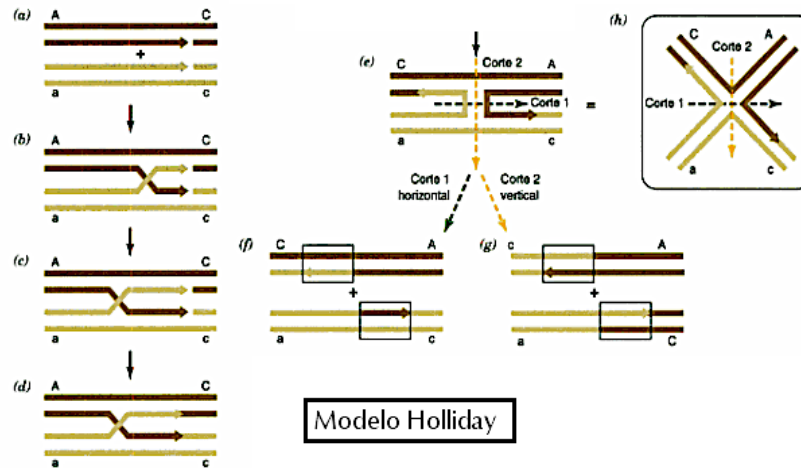
Los genes situados en el mismo cromosoma se denominan **sinténicos** "en la misma hebra", con independencia de lo cerca o lejos que estén el uno del otro en el cromosoma. En el caso del ejemplo, la proporción de genotipos recombinantes y no recombinantes será, como promedio, de 1 : 1, exactamente lo que ocurriría si los loci se encontraran en cromosomas separados y tuvieran una distribución independiente, debido a que la distancia entre los loci es grande y no forman parte del mismo grupo de ligamiento.

Base Molecular de la recombinación intracromosómica

La recombinación entre dos cromosomas homólogos durante la profase I se explica por diferentes modelos, los más importantes son:

- MODELO DE HOLLIDAY:

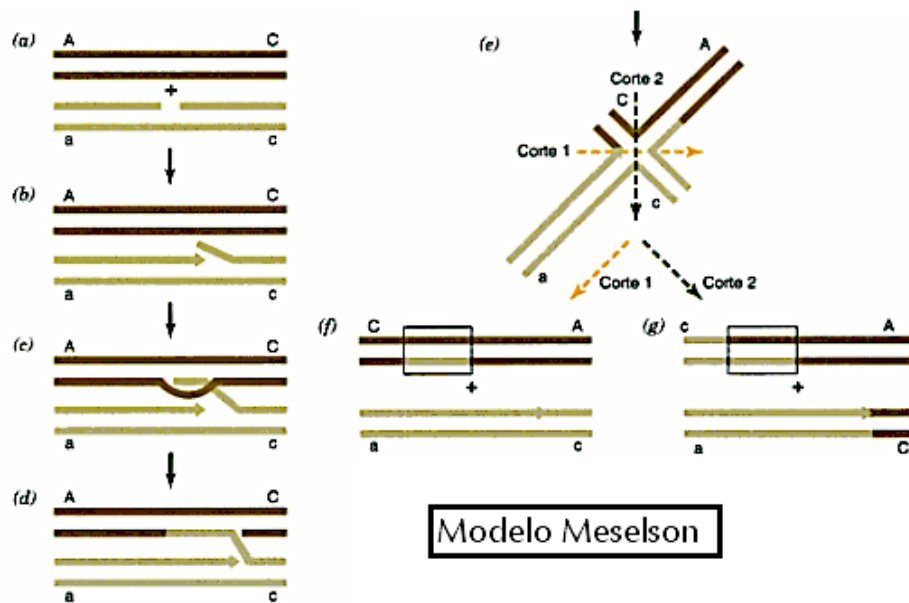
El primer paso es la rotura de **dos dobles hélices homólogas**, en el mismo lugar de una sola cadena de cada doble hélice (zonas específicas denominadas sitios chi). A continuación, se empareja cada cadena rota con su complementaria de la otra doble hélice y los extremos libres se unen mediante enlaces covalentes. El punto de entrecruzamiento puede deslizarse a lo largo de las dobles hélices, proceso conocido como **migración de la intersección**, tras el cual se produce una estructura típica con forma de cruz observable al microscopio electrónico, llamada **intermediario de Holliday**. Es necesario un segundo corte en cada cadena de doble hélice para liberar las dos moléculas entrecruzadas. Para este segundo corte existen dos alternativas, que originan productos de recombinación completamente distintos. Durante el proceso de la recombinación homóloga del modelo Holliday se crea un heteroduplex, es decir, una región donde una hebra procede del dúplex original y otra hebra del otro dúplex.



Modelo Holliday

● MODELO DE MESELSON-RADDING:

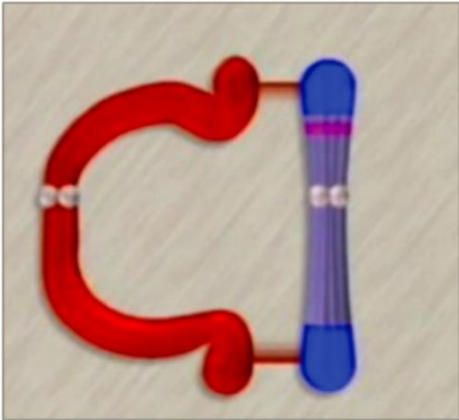
En este modelo se produce un corte inicial ÚNICO y en una sola hebra invasora, en lugar de una pareja de cortes e invasión recíproca. Se genera un heteroduplex asimétrico que sufre el segundo corte.



Modelo Meselson

RECOMBINACIÓN DE CROMOSOMAS SEXUALES HETEROGAMÉTICOS

En los mamíferos, la determinación del sexo viene dada por la presencia o la ausencia del cromosoma Y ya que este posee los genes necesarios para la activación de la expresión de los caracteres masculinos. Las hembras poseen dos cromosomas homólogos X mientras que en los varones, que poseen el cromosoma Y, sus cromosomas sexuales no son homogaméticos sino que son heterogaméticos.



Esta imagen ilustra dos cromosomas (uno rojo y otro azul) de diferente tamaño. Se trata de un par de cromosomas sexuales (X(rojo) > Y(azul)). Si nos fijamos en el cromosoma Y podremos detectar dos tonalidades distintas de azul: una región más intensa que se sitúa en los extremos del cromosoma y una región más pálida que representa el resto del cromosoma. Además, también se observa una raya de color rosa que pertenece al locus del gen SRY (que solo se encuentra en este cromosoma y que codifica para la proteína TDF que determina la formación

de los testículos). La región azul pálida pertenece a la región holándrica del cromosoma Y. Esta región ha perdido la capacidad de recombinarse con las regiones del cromosoma X y los genes que se sitúan en esta zona son transmitidos directamente de padres a hijos. Por otro lado, las regiones de azul intenso se denominan regiones pseudoautosómicas y estas sí que pueden recombinarse con el cromosoma X. En esta imagen se ilustra esta recombinación mediante las líneas rojas que unen ambos cromosomas. El cromosoma Y, a lo largo de la evolución, ha ido sufriendo deleciones (perdiendo regiones codificantes) e inversiones. Estos fenómenos han provocado que solo una pequeña región de los extremos de este cromosoma sea homóloga con la del cromosoma X y, de esta forma, que se puedan recombinar. A pesar de ello el cromosoma Y no se ha perdido por completo y desempeña una función determinante en los mamíferos ya que permite la existencia del sexo masculino y de ese modo también permite la reproducción sexual y consecuentemente la variabilidad y la evolución.

LIGAMIENTO Y CARTOGRAFÍA

Cada conjunto de cromosomas homólogos se aparea durante la meiosis I y sufren varias recombinaciones intercambiando secciones homólogas mediante recombinación y creando nuevas combinaciones de alelos en los productos de la meiosis. Cada recombinación incluye solo dos de las cuatro cromátides obteniéndose cuatro productos, dos de los cuales son recombinantes (no parentales) y dos no recombinantes (parentales)

Considerando de manera conjunta cromosomas y genes, existen tres modos posibles de segregación de los pares de alelos en la meiosis:

1. Los alelos en loci de cromosomas diferentes se distribuyen independientemente (RECOMBINACIÓN INTERCROMOSÓMICA)
2. Los genes muy cercanos en el mismo cromosoma se transmiten juntos prácticamente siempre, la distribución alélica en la descendencia y no se observa recombinación alguna.
3. Los alelos en dos loci que se encuentran en el mismo cromosoma, pero a cierta distancia, tienden a transmitirse juntos, a menos que una recombinación en la meiosis produzca una combinación nueva.

El **ligamiento genético** se define como la tendencia de alelos muy cercanos en el mismo cromosoma a transmitirse juntos. Esto se utiliza como una unidad de medición para distinguir a qué distancia están uno de otro los loci genéticamente diferentes. Esta unidad es un reflejo de la distancia física entre dos genes, pero como la frecuencia de recombinación no es constante a lo largo del genoma, la distancia genética (que se mide como frecuencia de recombinación) y la distancia física (que se mide en pares de bases o bandas cromosómicas), son dos parámetros distintos.

Llamamos **frecuencia de recombinación** (p) al número de descendientes recombinantes dividido por el total de descendientes:

$$\text{Frecuencia de Recombinación}(p, fr, f, r, \theta) = \frac{\text{Gametos recombinantes}}{\text{Total de gametos}}$$

La frecuencia de recombinación, o unidad de medida del ligamiento genético, el **Morgan**, es la longitud genética de un cromosoma en el que, por término medio, se observa una recombinación por meiosis, y un centiMorgan (**cM**, unidad utilizada habitualmente), la longitud genética en la que se observa recombinación en el 1% de las veces. De manera que la recombinación intracromosómica depende de la distancia que existe entre dos loci (cuanto menor es la frecuencia de recombinación, más cerca están los dos loci).

La Frecuencia de recombinación se emplea como indicador cuantitativo de la distancia que existe entre dos loci en genes sinténicos. Las unidades en las que se mide la $Fr(p)$ son Unidades de mapa=centimorgan (cM).

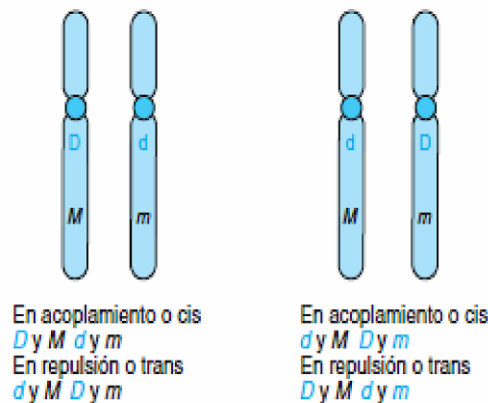
El análisis de ligamiento depende de la determinación de la frecuencia de recombinación, como medida de la proximidad de dos loci en un cromosoma. Si dos loci están tan cerca que $p = 0$ entre ellos, se dice que están estrechamente ligados; si están tan alejados que $p = 0,5$, no están ligados y se distribuyen de forma independiente. Entre esos dos extremos hay varios grados de ligamiento. El hecho de que la p_{max} sea 0,5 no significa que la distancia máxima entre genes sea de 50cM

****Interferencia cromatídica:** Fenómeno en el que una cromátida participa siempre en un quiasma pero no en ninguno más e influye sobre el tipo de cruzamiento = doble sobrecruzamiento complementario $\rightarrow p=1$

Fases de Ligamiento de dos genes

- Genes en fase de Acoplamiento/ Cis= Se dice que dos loci están en cis o acoplamiento cuando un mismo cromosoma lleva los dos alelos mutantes y el homólogo los salvajes.

- Genes en fase de Repulsión/ Trans = Se dice que están en trans o repulsión cuando, tanto los mutantes como los salvajes están en distintos cromosomas.



Si en la generación parental los genes están en acoplamiento, los descendientes recombinantes estarán en repulsión, y viceversa.

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO

El análisis de ligamiento es un método para mapear los genes que utiliza los estudios familiares para determinar si dos genes muestran ligamiento (están ligados) cuando pasan de una generación a la siguiente.

Para el estudio del ligamiento genético existen métodos directos, en los que sabiendo el valor de $p \rightarrow$ segregación, y métodos indirectos, segregación \rightarrow cálculo de frecuencia de recombinación.

Por tanto, la medición de p exige métodos estadísticos para conocer el grado de precisión y fiabilidad de la medida. El método estadístico por excelencia para determinar p a partir de datos familiares, se basa en la determinación del cociente de probabilidades o LOD score (Z), siendo LOD (logarithm of the odds) el fundamento del análisis de ligamiento.

El método LOD- Análisis de ligamiento genético es un estudio de máxima verosimilitud y secuencial que estudia familias/cruzamientos informativos en fase de ligamiento (conocida o desconocida). También conocido como log odds o probabilidades logarítmicas, consiste en analizar la probabilidad de obtener una genealogía dada, suponiendo una determinada frecuencia de recombinación comparada con la de obtener la misma genealogía suponiendo segregación independiente. Se utilizan logaritmos para facilitar el cálculo. Así:

$$LOD = \text{Valor } Z = \log \frac{\text{Probabilidad de que los loci SI estén ligados } p < 0,5}{\text{Probabilidad de que los loci NO estén ligados } p \geq 0,5}$$

$\rightarrow Z \geq 3 =$ Evidencia de ligamiento

$\rightarrow Z \leq 2 =$ Evidencia de NO ligamiento

Utilizando este método se pueden probar distintas frecuencias de recombinación hasta que se encuentre la que da puntuación lod más alta.

Los valores positivos de Z sugieren que los dos loci están ligados, mientras que los negativos sugieren que el ligamiento es menos probable que la probabilidad de que los dos loci no estén ligados. Por convención, una puntuación lod ≥ 3 (10^3 veces más probable que la segregación independiente o 1000:1 odds a favor del ligamiento), se considera una prueba definitiva de que los loci están ligados.

OTROS CONCEPTOS ASOCIADOS A LIGAMIENTO Y RECOMBINACIÓN

Interferencia cromosómica (I)

Se denomina Interferencia a el fenómeno por el cual un sobrecruzamiento facilita o impide la posibilidad de que se de otro sobrecruzamiento

- En mamíferos $I = + \rightarrow$ El primer sobrecruzamiento \downarrow la posibilidad del segundo
- En virus $I = - \rightarrow$ El primer sobrecruzamiento \uparrow la posibilidad del segundo.

Coincidencia (C)

Se denomina Coincidencia a la frecuencia de dobles sobrecruzamientos observados frente a los esperados, tal que:

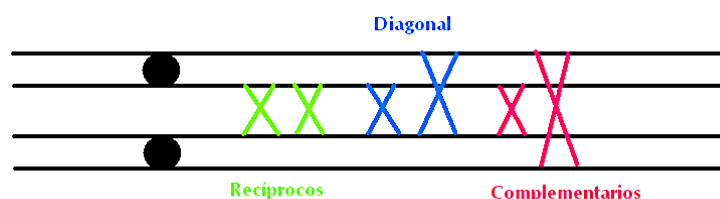
$$C = \frac{\text{Dobles cruzamientos observados}}{\text{Dobles cruzamientos esperados}}$$

$$C = 1 - I$$

Doble sobrecruzamiento

Cuando dos loci se comportan como ligados, pueden darse entre ellos uno, dos, tres o más sobrecruzamientos. Suponiendo que no exista interferencia cromosómica, éstos múltiples sobrecruzamientos se darán con la misma probabilidad. Los sobrecruzamientos dobles en un individuo diheterocigoto en fase de acoplamiento se pueden dar de distintas maneras:

- Recíprocos: 2 sobrecruzamientos entre dos cromátidas iguales.
- Diagonales: En el segundo sobrecruzamiento solo participa una de las cromátidas que participaron en el primer sobrecruzamiento.
- Complementarias: 2 sobrecruzamientos sobre 2 pares de cromatidas distintas.



V. GENÉTICA CUANTITATIVA

La genética cuantitativa estudia la **herencia multifactorial**, es decir, la herencia que está controlada por muchos genes (poligénica) e incluso por factores ambientales. Al contrario de lo que ocurre en la herencia monogénica, estos rasgos genéticos presentan una variación continua, medible y aditiva, y presentan una distribución normal en la población. Un ejemplo es talla.

HEREDABILIDAD

El concepto de heredabilidad (h^2) fue desarrollado para cuantificar el papel de las diferencias genéticas en la determinación de la variabilidad de los rasgos cuantitativos (estatura, peso corporal...). La heredabilidad se define como la fracción de la varianza fenotípica total de un rasgo cuantitativo de causa genética y, por tanto, es una medida de hasta qué punto los diferentes alelos en varios loci son responsables de la variabilidad en un rasgo cuantitativo determinado encontrado en la población.

El valor de h^2 varía entre 0 y 1 de manera que cuanto más elevada es la heredabilidad, mayor es la contribución de las diferencias genéticas entre las personas en la causalidad de la variabilidad del rasgo:

- Cuando los genes NO ejercen ninguna influencia sobre la varianza fenotípica total:
 $h^2=0$
- Cuando los genes son totalmente responsables por la varianza fenotípica: $h^2=1$

Estimación de la heredabilidad a partir de estudios de gemelos.

Los estudios de gemelos, que pueden utilizarse para evaluar por separado el papel de los genes y del ambiente en los rasgos cualitativos de las enfermedades, también sirven para estimar la heredabilidad de los rasgos cuantitativos. La varianza en los valores de una medida fisiológica efectuada en una serie de gemelos monocigóticos (que comparten el 100% de los genes) se compara con la varianza de los valores de esa medida en una serie de gemelos dicigóticos (que, por término medio, comparten el 50% de los genes). La fórmula para calcular h^2 es:

$$h^2 = \frac{\text{varianza en parejas dicigóticas} - \text{varianza en parejas monocigóticas}}{\text{Varianza en parejas monocigóticas}}$$

- La variabilidad de un rasgo está determinada sobre todo por el ambiente → la varianza en las parejas de gemelos dicigóticos será similar a la verificada en las parejas de gemelos monocigóticos, y el numerador, y por lo tanto, la propia h^2 , tenderá a 0.