

INTERACCIÓN GÉNICA

INTRA-GÉNICA

INTER-GÉNICA

Entre alelos de un
MISMO gen:

Dominancia
Recesividad
Dominancia parcial

Entre alelos de
genes **DIFERENTES:**

Independencia
Supresión (**LETALIDAD**)
Complementación
Redundancia
Modificación

Cruzamiento entre dos individuos heterocigotas para dos genes (dihíbridos) de transmisión independiente:

P: **AaBb** x **AaBb**

<i>gametos</i> ▼ ►	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

• 9	• 3	• 3	• 1
A_B_	A_bb	aaB_	aabb

2º Ley de Mendel

Cruzamiento dos dihíbridos

un gen con dominancia completa (A,a) otro con dominancia parcial o incompleta (B1,B2),
dos caracteres fenotípicos distintos

gametos	AB1	AB2	aB1	aB2
AB1	AAB1B1	AAB1B2	AaB1B1	AaB1B2
AB2	AAB1B2	AAB2B2	AaB1B2	AaB2B2
aB1	AaB1B1	AaB1B2	aaB1B1	aaB1B2
aB2	AaB1B2	AaB2B2	aaB1B2	aaB2B2

3 : 6 : 3 : 1 : 2 : 1

2º Ley de Mendel

Cruzamiento dos dihíbridos

dos genes con dominancia parcial o incompleta (A1, A2 y B1,B2),
dos caracteres fenotípicos distintos

gametos	A1B1	A1B2	A2B1	A2B2
A1B1	A1A1B1B1	A1A1B1B2	A1A2B1B1	A1A2B1B2
A1B2	A1A1B1B2	A1A1B2B2	A1A2B1B2	A1A2B2B2
A2B1	A1A2B1B1	A1A2B1B2	A2A2B1B1	A2A2B1B2
A2B2	A1A2B1B2	A1A2B2B2	A2A2B1B2	A2A2B2B2

1 : 2 : 1 : 2 : 4 : 2 : 1 : 2 : 1

Interacción génica. Es la influencia de alelos de distintos locus para la determinación de un fenotipo.

MODOS CLASICOS DE INTERACCIÓN:

De acuerdo a la acción de los genes

1- Acción independiente: Interacción no epistática

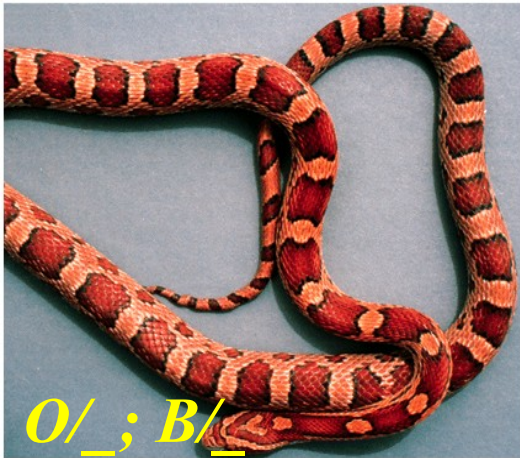
2- Epistasis

De acuerdo a como interaccionan los alelos de los genes de distintos locus

1- Unidireccional

2- Bidireccional

1.a Interacción génica independiente entre A y B



Ej: Color de serpiente del maíz

Dos genes : O y B

O = presencia pigmento naranja



o = ausencia pigmento naranja



B = presencia pigmento negro



b = ausencia pigmento negro

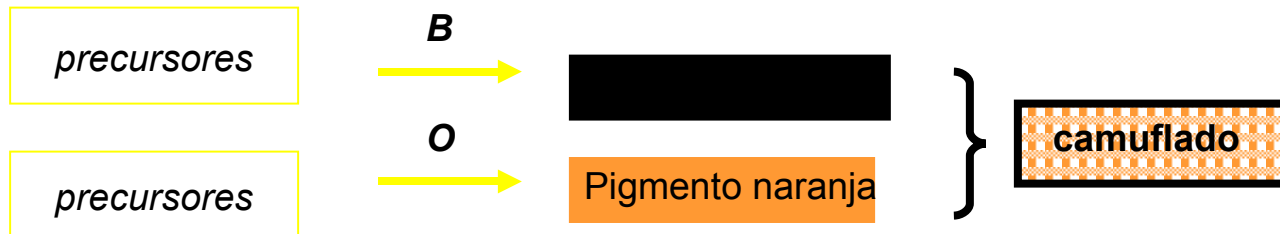


$O/_ ; B/_$: naranja y negro camuflado

$o/o ; B/_$: negro (falta naranja)

$O/_ ; b/b$: naranja (falta negro)

$o/o ; b/b$: albino (faltan todos pigmentos - excepto Hb-)



Los dos fenotipos se super-imponen sin suprimirse.

Figura 4-16

Cruce dihíbrido

- $O/O; b/b$ (naranja) X $o/o; B/B$ (negra)



F_1

$O/o; B/b$ (camuflada)



F_2

$O/-; B/-$ (camuflada)

$O/-; b/b$ (naranja)

$o/o; B/-$ (negra)

$o/o; b/b$ (albina)

9



3



3



1



Acción independiente:

F₂ del cruce dihíbrido **9:3:3:1** debido:

- Dos loci dominantes independientes **9 A/- ; B/-**
- Productos génicos sintetizados independientemente **3 A/- ; b/b**
- Vías que no interaccionan físicamente. **3 a/a ; B/-**
1 a/a ; b/b

F₂ del cruce dihíbrido puede dar otras proporciones si la dominancia es parcial (codominancia) :

- Dominancia un gen / Codominancia en un gen: 6:3:3:2:1:1
- Codominancia en ambos genes: 1:2:1:2:4:2:1:2:1

1-b Interacción genica independiente entre A y B con alteraciones en las proporciones fenotípicas 9:3:3:1

Genes duplicados con efecto acumulativo: 9 : 6 : 1
ej. típico: unidades de pigmento

A_ bb y aa B_ produce el mismo fenotipo (6)

A_ B_ el efecto de los dominantes de ambos loci es acumulativo (9)

aa bb no hay producción del (de los) fenotipo(s) dominante(s)

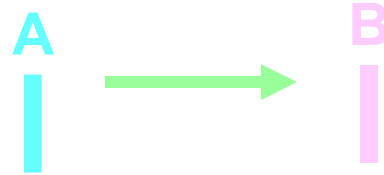
9 A-B- rojo	}	9
3 A- bb rosado	}	6
3 aaB- rosado		
1 aabb blanco	}	1

2. Epistasia o epistasis

- **Epistasis** = “enmascarar”, “colocarse delante”
- **CUIDADO:** diferentes criterios para EPISTASIS
 - a. = SUPRESIÓN
 - b. = INTERACCIÓN
- Un alelo de un gen (el **gen *epistatico***) enmascara la expresión de los alelos de otro gen (el **gen *hipostatico***), sustituyendolo por su propio fenotipo.
- Indicativo de genes de vías metabólicas o de vías del desarrollo que actúan secuencialmente.
- Los genes más “altos” de la vía son epistáticos sobre los más “bajos”.
- **Unidireccional o bidireccional**
- Los cruces dihíbridos ($AaBb \times AaBb$) producen **proporciones de F_2** diferentes a 9:3:3:1.

MODOS CLASICOS DE INTERACCIÓN:

Unidireccional:



◆ Epistasis recesiva (2)

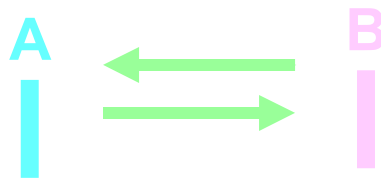
Supresión- Δ penetrancia

◆ Epistasis dominante (3)

Supresión- Δ penetrancia

◆ Modificación- Δ expresividad (7)

Bidireccional :



◆ Genes duplicados dominantes / E. doble dominante / Redundancia (4).

◆ Genes duplicados recesivos / E. doble recesiva / Complementación (5)

◆ Interacción dominante-recesivo (6)

Modificación de las proporciones fenotípicas por interacción génica: EPISTASIS

AB	aB	Ab	ab	
	3	3	1	2° Ley
12		3	1	Dom
9	3	4		Rec
15			1	D.Dom
9	7			D.Rec
13		3		D.D/R
9	3	3	1	Int.gen.Ind

2. Supresión: Epistasis Recesiva

Ej: Color de flor



Alelo "w⁺": Enzima normal
 Alelo "w": Enzima inactiva



$w/w ; m^+/m^+$ (blanco) X $w^+/w^+ ; m/m$ (magenta)



F₁

$w^+/w ; m^+/m$ (azul)
 $w^+/w ; m^+/m$ X $w^+/w ; m^+/m$



F₂

9 $w^+/- ; m^+/-$ (azul)
 3 $w^+/- ; m/m$ (magenta)
 3 $w/w ; m^+/-$ (blanco)
 1 $w/w ; m/m$ (blanco)



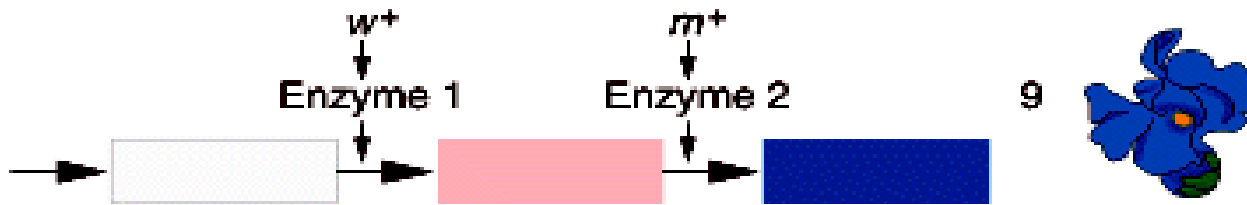
9

3

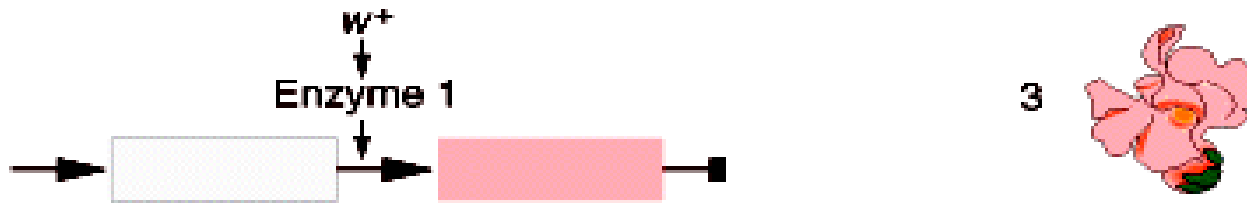
4

Genes en misma vía

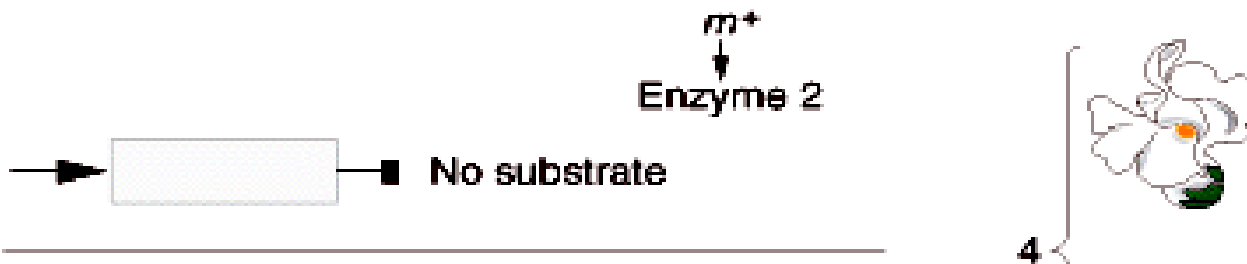
$\frac{9}{16}$ $w^{+/-}$; $m^{+/-}$ Both enzymes active



$\frac{3}{16}$ $w^{+/-}$; m/m Blocked at second enzyme



$\frac{3}{16}$ w/w ; $m^{+/-}$ Blocked at first enzyme



$\frac{1}{16}$ w/w ; m/m Blocked at first enzyme

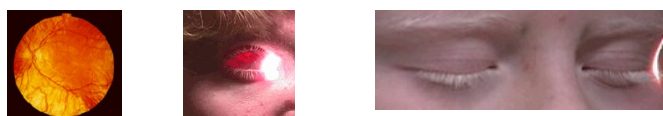
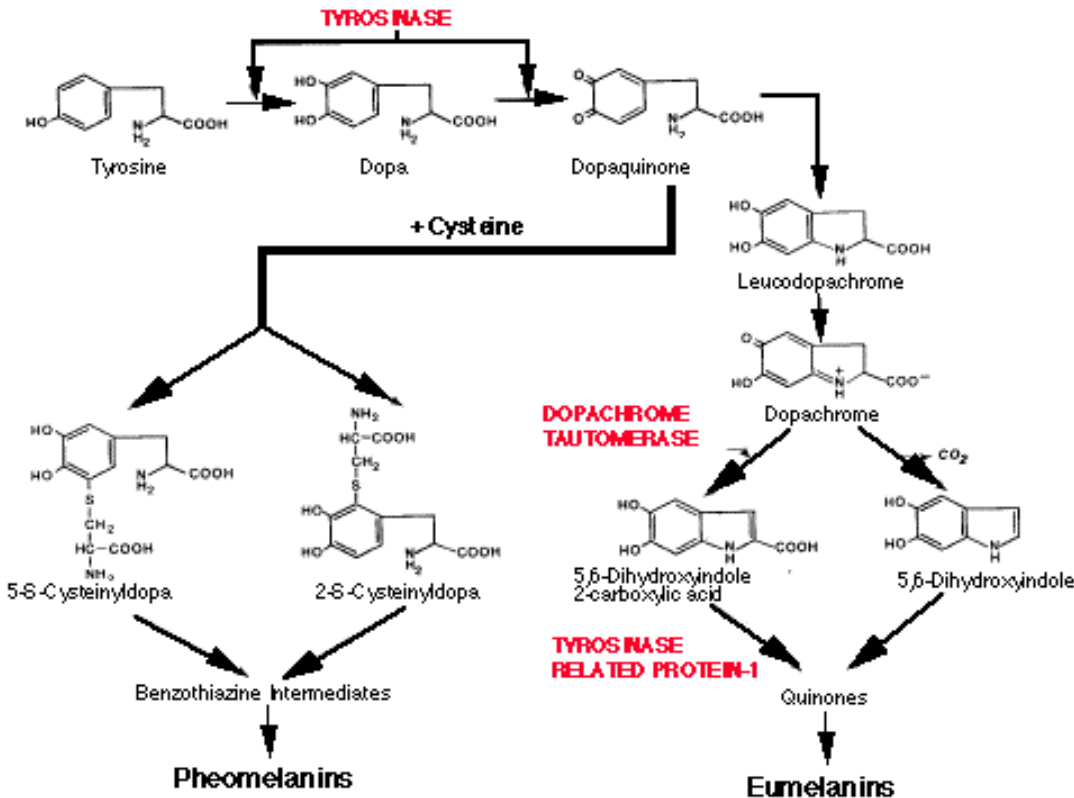


El genotipo recesivo de un locus (ww) **suprime** la expresión de los alelos del otro locus (m^{+}/m).

Ej. epistasis recesiva en hombre: Albinismo



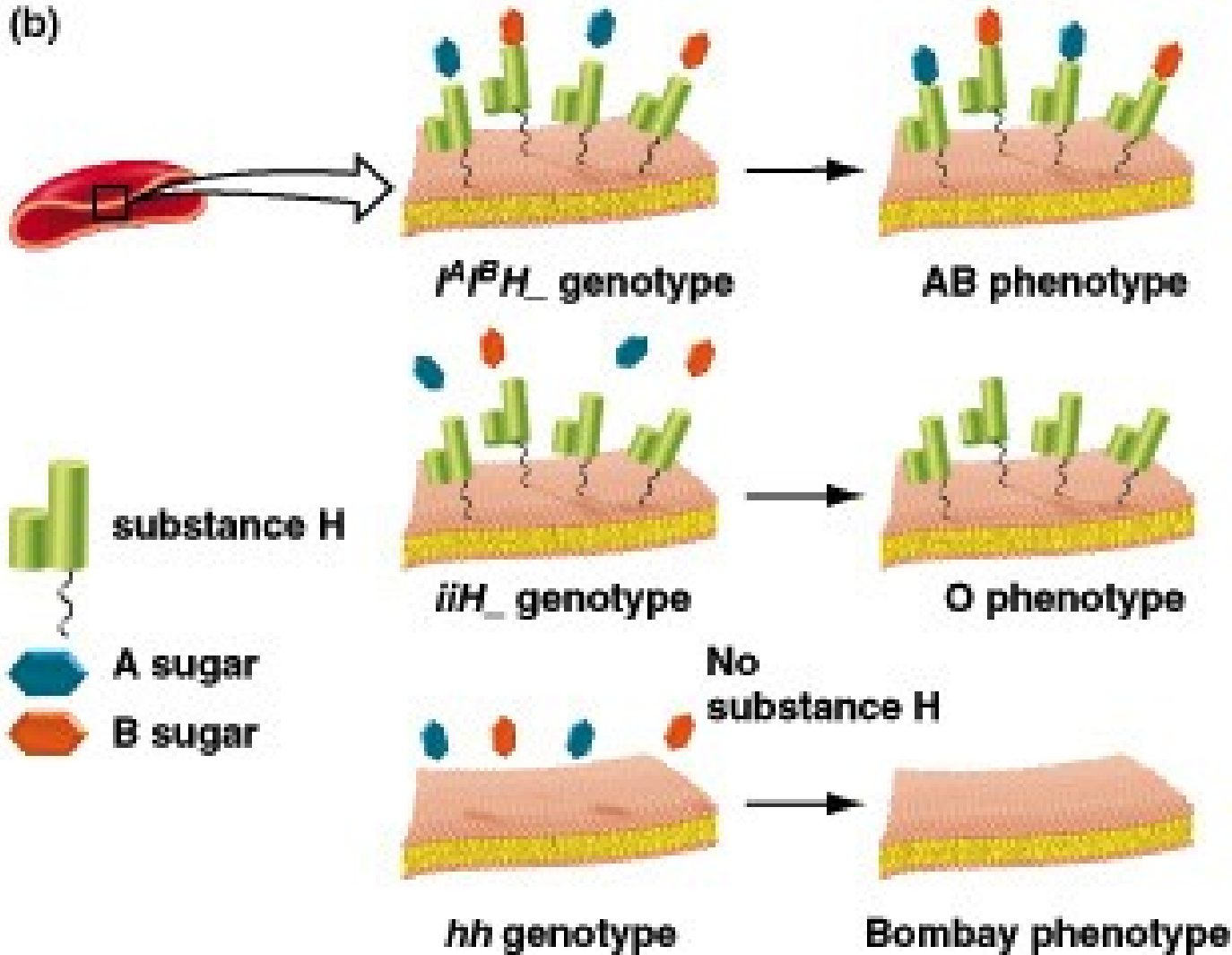
Vía de síntesis de melanina



Recessive epistasis

Alelo Bombay en el grupo sanguíneo ABO

(b)

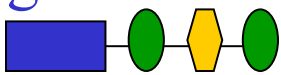


Gene for sugars
Gene for H

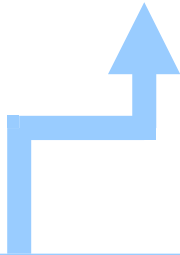
Ejemplo epistasis recesiva: Fenotipo Bombay

Precursor de

Ag H



Bombay hh



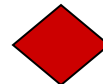
Estr. Básic
(por ej. glicoproteína)



galactosa



N ac. glucosamina



fucosa



N ac. galactosamina



3. Supresión: Epistasis Dominante

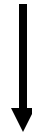
Ej: Color calabaza

–**A/-** resulta blanco independientemente del locus **B** 





–**B/-** resulta amarillo si **a/a** 

–**b/b** resulta verde si **a/a** 

P: $A/a;B/b \times A/a;B/b$

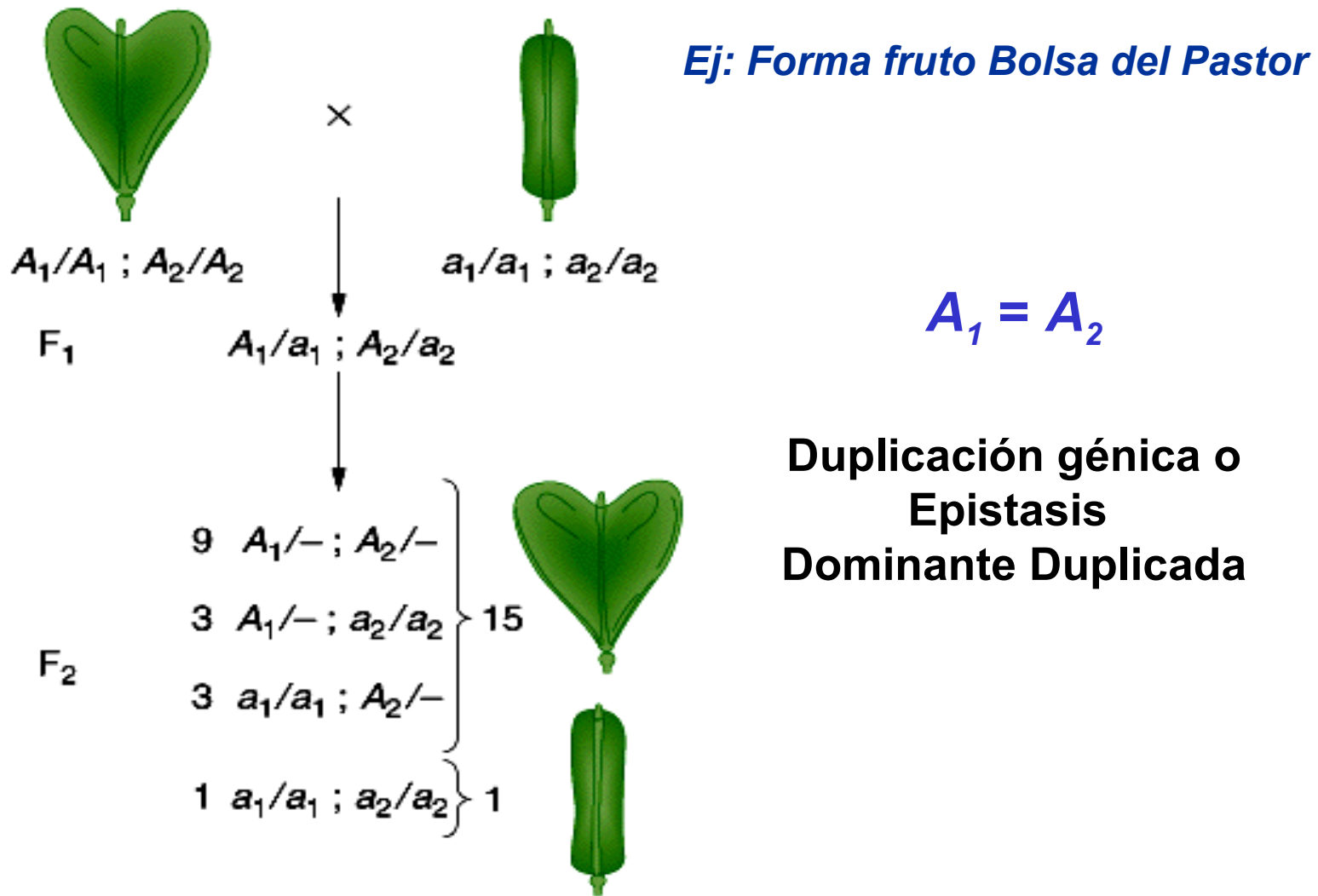


• **F₁:**

– A/-;B/-	blanco		9	}	12
– A/-;b/b	blanco		3		
– a/a;B/-	amarillo		3		
– a/a;b/b	verde		1		

El alelo dominante de un locus (A) produce un fenotipo que prescinde de la condición alélica de del otro locus (B/b). A es epistático sobre B.

4. Genes duplicados dominantes, redundancia o epistasis doble dominante.



Los alelos **dominantes** en cada loci producen, cada uno, el **mismo** fenotipo sin efecto acumulativo.

5. Genes duplicados recesivos, epistasis doble recesiva o complementación.

Ej: color de las flores

F₁

AaBb (azul)



P₂

AaBb X AaBb



F₂

A- B- (azul)
A- bb (blanco)
aaB- (blanco)
aabb (blanco)



9

9



3



3



1



7



Complementación por Supresión

“Genes duplicados recesivos” (WD Stansfield)”

“Epistasis doble recesiva” (MW Strickberger)

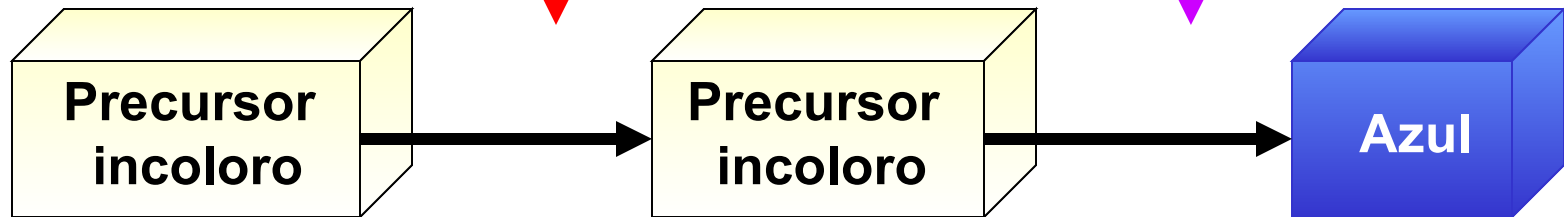
“Genes duplicados” (AJF Griffith)

Gen A

Gen B

Enzima 1

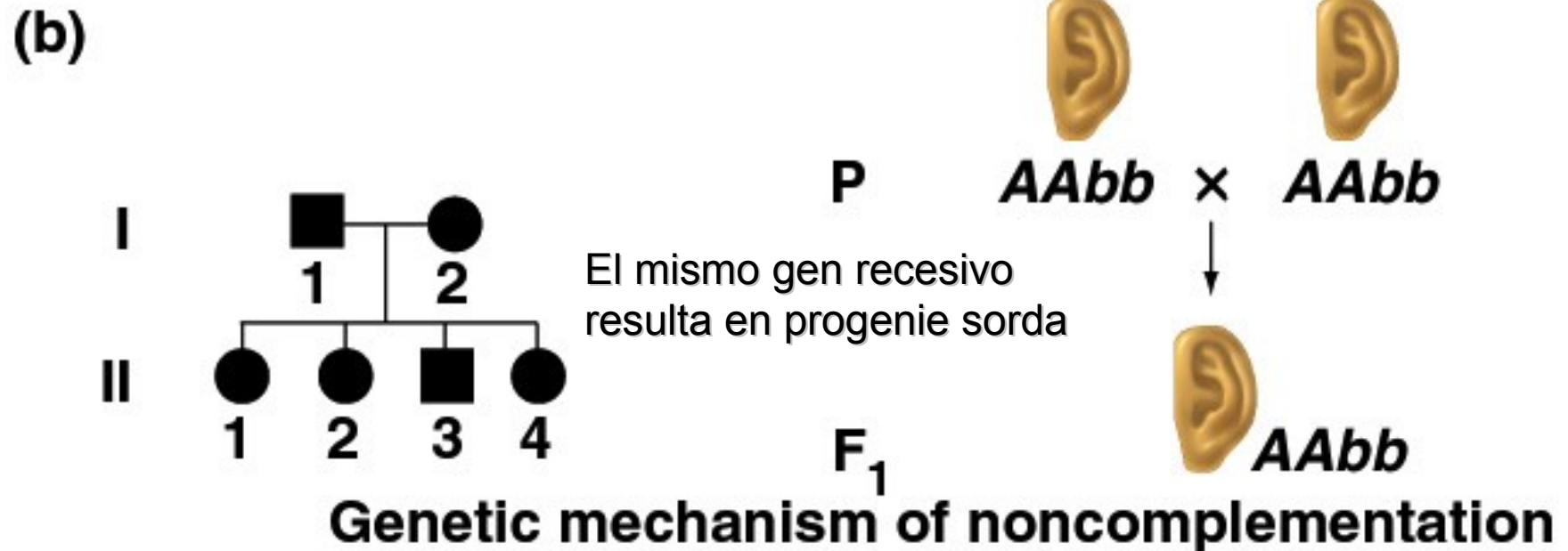
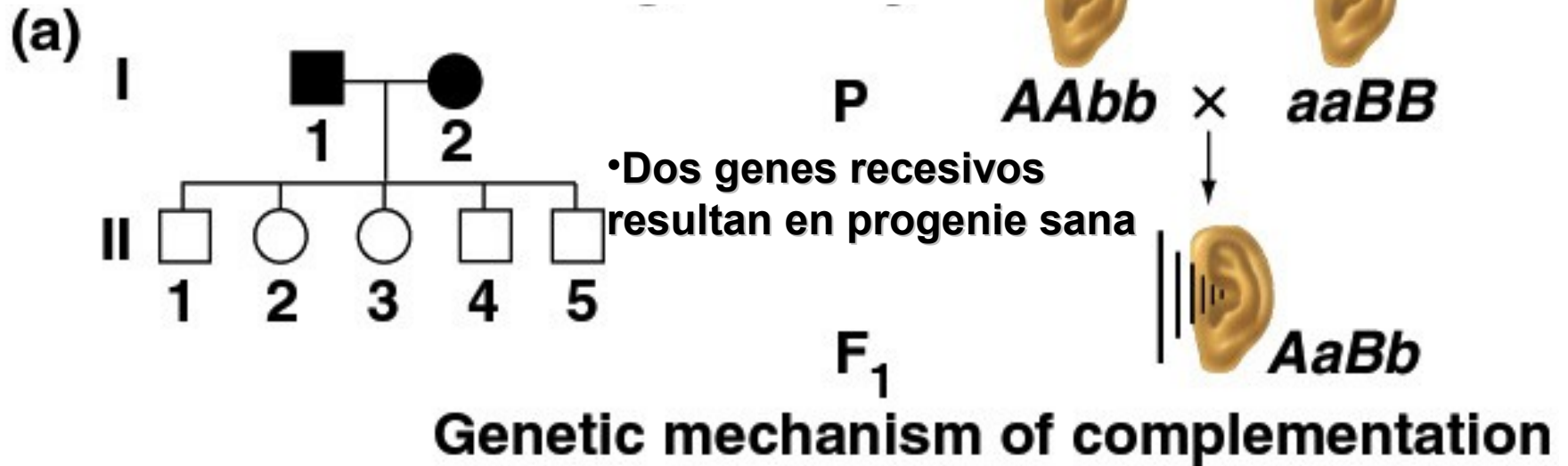
Enzima 2



Genotipos homocigotas recesivos en cualquiera de los genes tienen fenotipo idéntico.

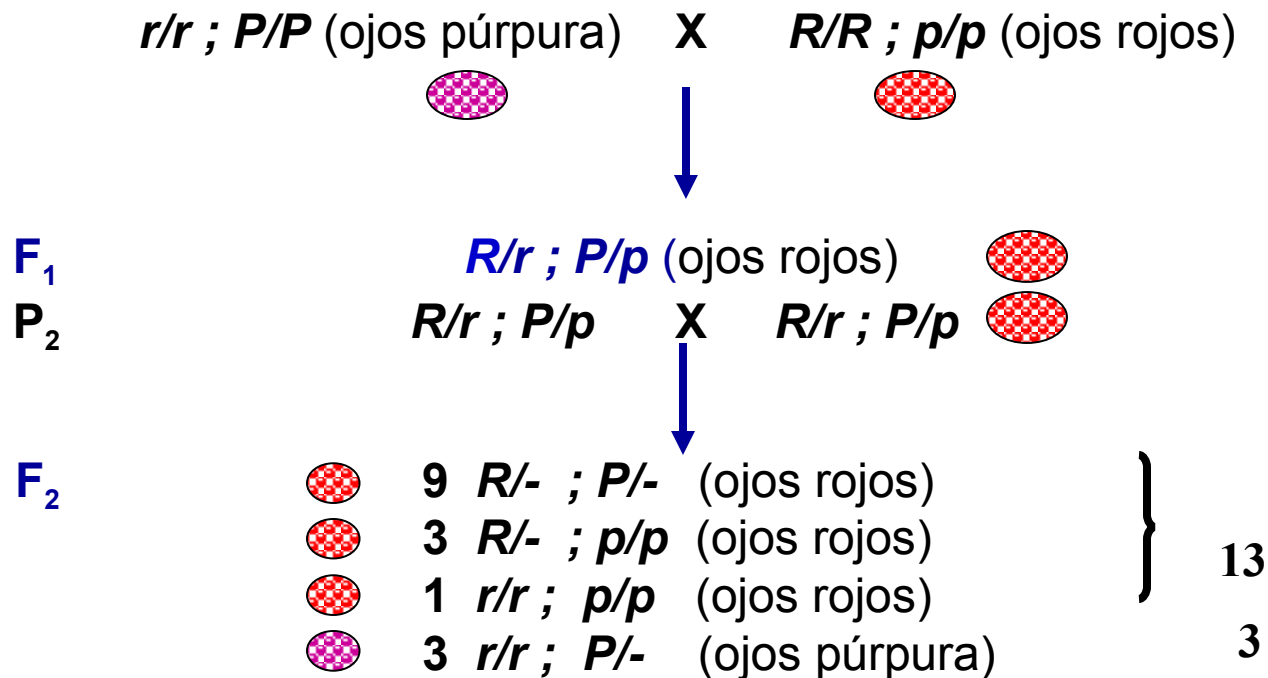
Alelos dominantes cooperan para producir un fenotipo específico (en este caso el pigmento azul).

SORDERA



6. Supresión: Interacción dominante-recesiva

Ej: Color de ojos: rojo mutante



Dominante R (pd^+) (rojo) **suprime** la expresión del gen color púrpura P (su^+) (púrpura).

Recesivo p (su) doble **suprime** la expresión de r (pd).

“Interacción dominante-recesiva (WD Stansfield)”

Genes que afectan el mismo carácter/ “Epistasis dominante-recesiva” (MW Strickberger)

Supresión dominante del alelo A sobre el alelo dominante B (AJF Griffith)

Diferentes genes determinan el color del pelo

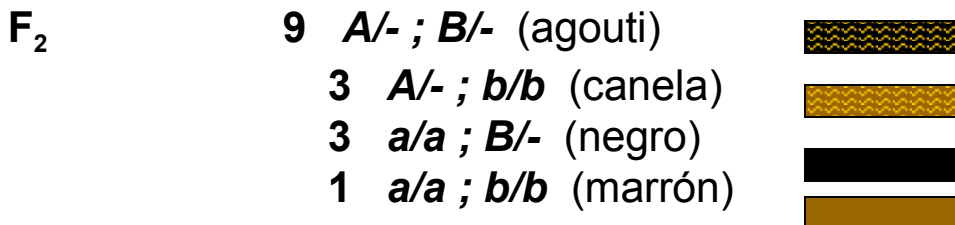
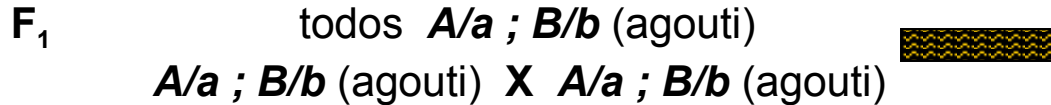
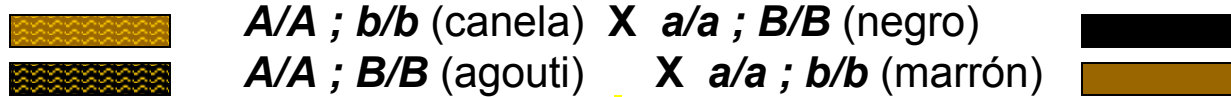
A gene = determina **distribución** de pigmento

- **A** = agouti; negro con bandas amarillas
- **a** = no-agouti; pigmento homogéneo o sólido
- **A^Y** = amarillo; letal recesivo
- **a^t** = "black and tan"; yellow belly, dark elsewhere



B gene = determina **color** de pigmento

- **B** = pigmento negro
- **b** = pigmento marrón
- **B/- ; A/-** = agouti
- **B/- ; a/a** = negro sólido
- **b/b ; A/-** = canela
- **b/b ; a/a** = marrón sólido

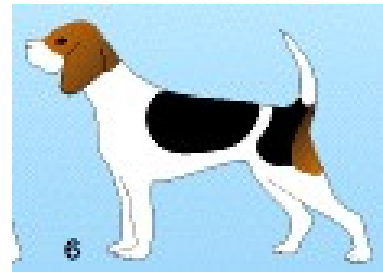
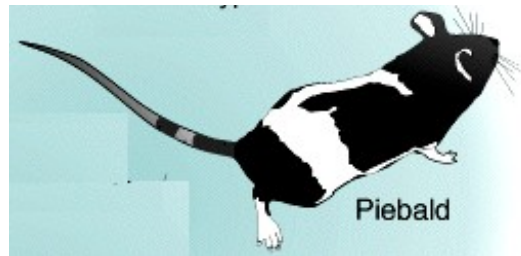


Genes que interactúan en caminos diferentes

Figure 4-18

- **S gene** = controla la distribución de los pigmentos superficiales en todo el cuerpo; manchado
 - Superimpuesto a cualquier color excepto el albino
 - **S/-** = ausencia de manchas
 - **s/s** = manchado i.e. piecalvo (piebald)

Epistasis recesiva

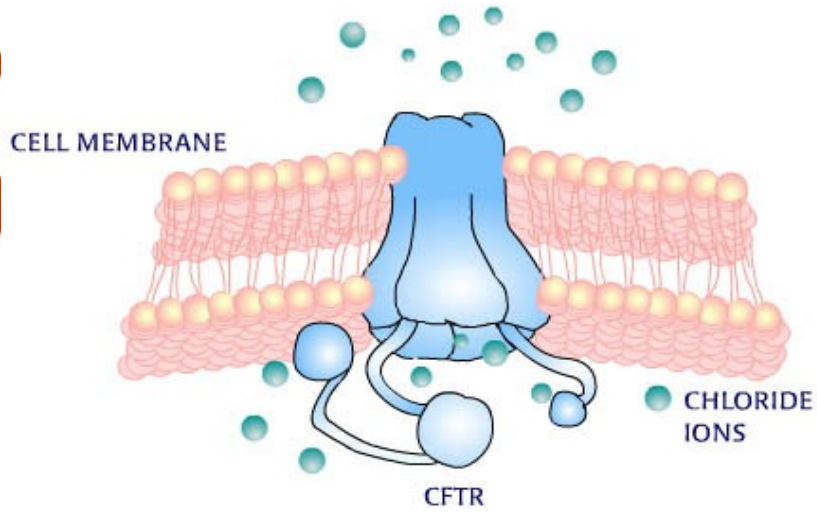
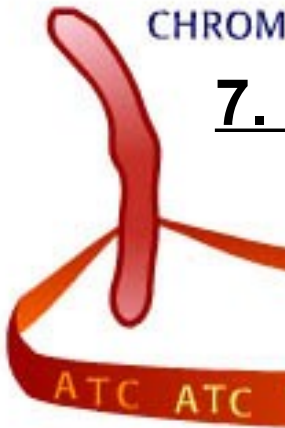


- **D gene** = controla la cantidad de pigmento producido por otros genes
 - **D/-** = expresión máxima del pigmento
 - **d/d** = expresión diluída del pigmento

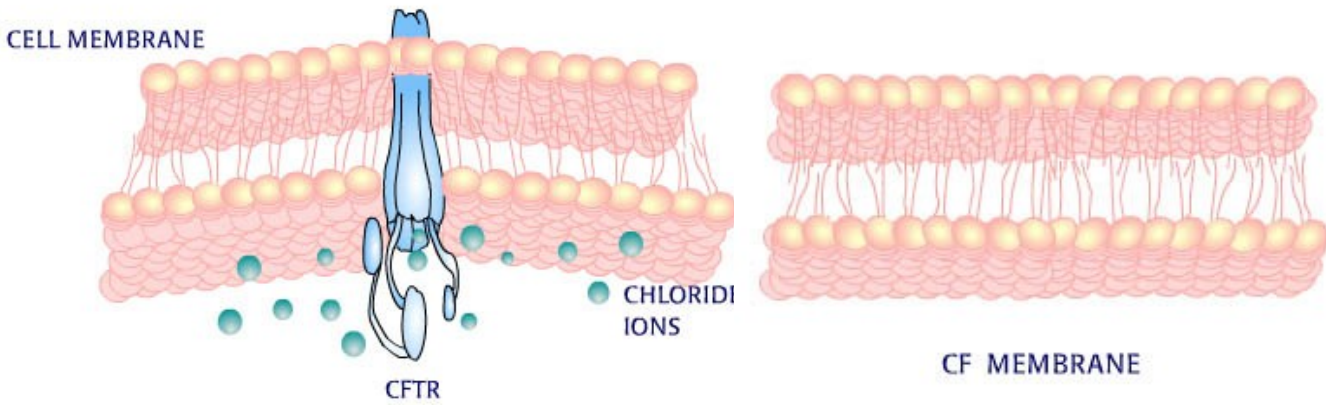
Gen modificador

CHROMOSOME 7

7. Genes modificadores Fibrosis quística

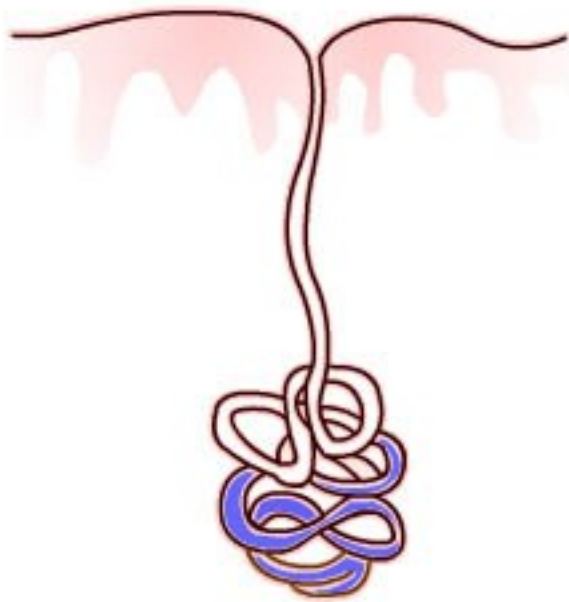


Normal



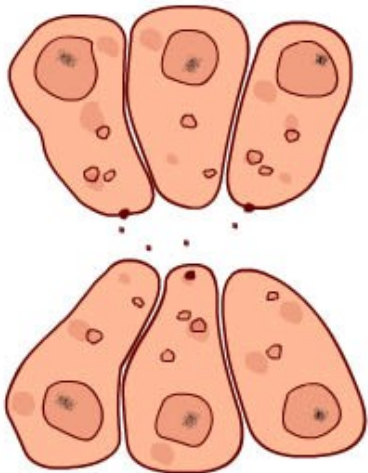
Mutantes

Cuadro clínico



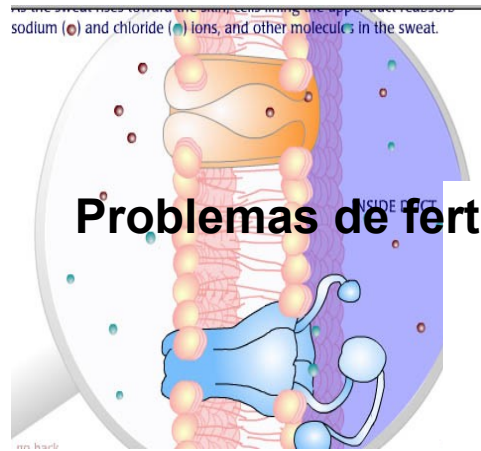
SWEAT GLAND

Sudor salino...arritmias

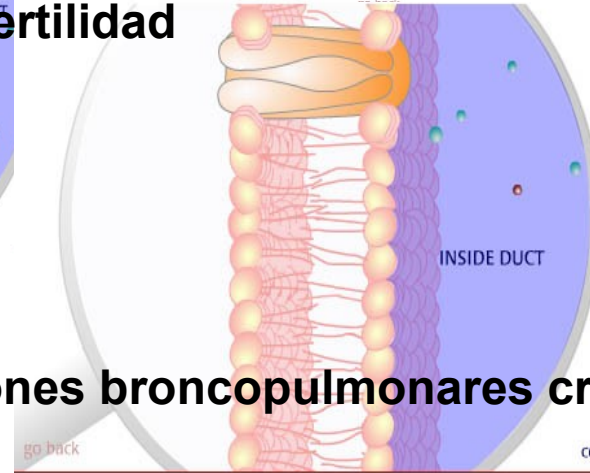
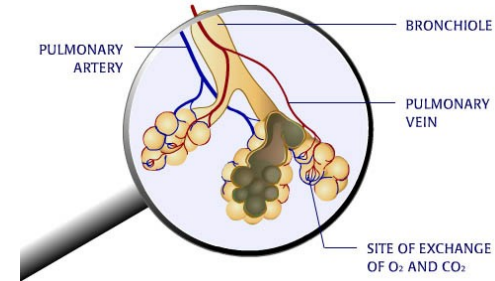


PANCREAS

Insuficiencia pancreática



Infecciones broncopulmonares crónicas



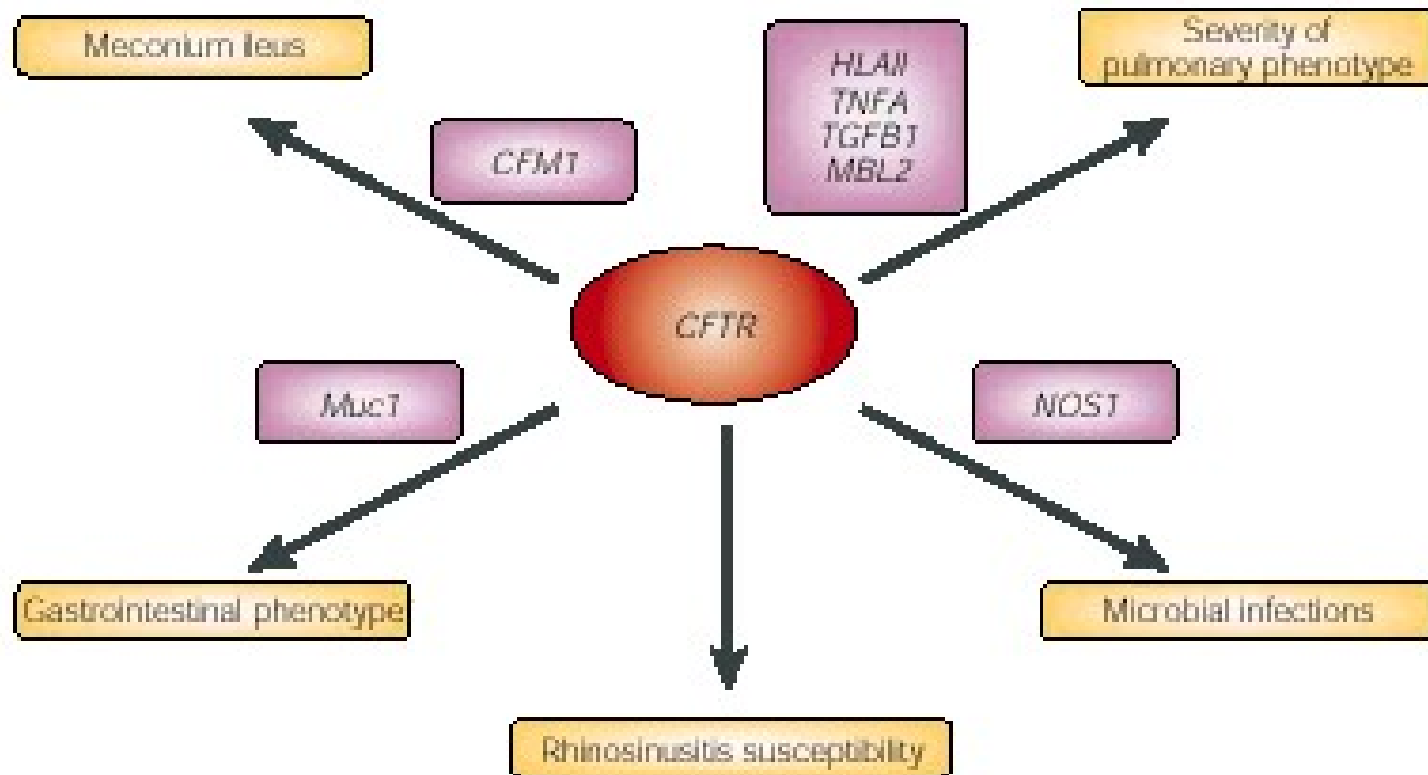
Meconium ileus en neonatos (10-15%)

Síndrome de obstruction intestinal Distal

Prolapso Rectal

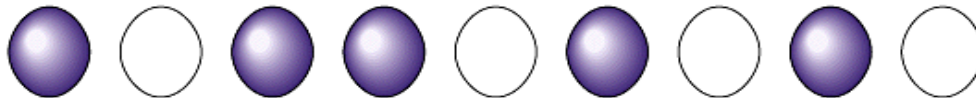
Adenocarcinoma del ileum

Genes modificadores: alteran la expresividad



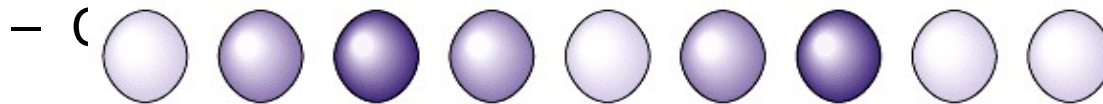
Penetrancia y Expresividad

- **Penetrancia** = porcentaje de individuos (en la población) con un alelo dado que muestran el fenotipo del alelo.
 - <100% penetrancia i.e. *penetrancia incompleta* es el resultado de modificadores, epistasis, supresores, condiciones ambientales.
 - 100% *penetrancia* significa que no hay solapamiento de normas de reacción entre fenotipo mutante y salvaje.



Variable penetrance

- **Expresividad** = extensión a la cual se expresa el alelo a nivel fenotípico (en un individuo)
 - Afectado por el medio genético (genes modificadores) y el ambiente



Variable expressivity

- **Enfermedades humanas oligogénicas:**

Table 1 | **Examples of human oligogenic disorders**

Syndrome or trait	OMIM number	Primary locus	Secondary locus	Effect	References
Non-syndromic recessive deafness (DFNB1)	220290	<i>GJB2</i>	<i>GJB6</i>	Digenic	102
Non-syndromic recessive deafness (DFNB26)	605429	<i>DFNB26</i>	<i>DFNM1</i>	Suppressor	103
Usher syndrome type I	276903	<i>USH3</i>	<i>MyoVIIA</i>	Synergistic	104
Non-syndromic dominant deafness	601842	<i>DFNA12</i>	<i>DFNA2</i>	Digenic/additive	105
Waardenburg syndrome type II and ocular albinism	103470	<i>MITF</i>	<i>TYR</i>	Digenic	106
Retinitis pigmentosa	180721	<i>RDS</i>	<i>ROM1</i>	Digenic	44
Limb-girdle muscular dystrophy 2A	114240	<i>CAPN3</i>	Postulated	Penetrance/expressivity	107
Dysfibrinogenaemia causing recurrent thrombosis	134820	<i>FGA</i>	<i>FGG</i>	Digenic	108
Bardet-Biedl syndrome	209900	<i>BBS6/BBS2</i> <i>BBS2/BBS4</i>	<i>BBS2/BBS6</i> <i>BBS4/BBS2</i>	Digenic "trialelic" Digenic "trialelic"	50 46
Hirschsprung disease	142623	<i>RET</i> <i>RET</i>	<i>GDNF</i> 3p21;19q12	Digenic Penetrance/risk	85 59
Junctional epidermolysis bullosa	150310	<i>LAMB3</i>	<i>COL17A1</i>	Digenic	61
Cystinuria type III	600918	<i>SLC7A9</i>	<i>SLC3A1</i>	Digenic?	109
Becker muscular dystrophy	159991	<i>DMD</i>	<i>MYF6</i>	Severity modifier	110
Breast cancer	175100	<i>BRCA</i>	<i>APC</i>	Modifier/risk	111
Spinal muscular atrophy	603011	<i>SMN1</i>	<i>H4F5</i>	Candidate severity modifier	112
Cystic fibrosis	603855	<i>CFTR</i>	<i>CFM1</i>	Suppressor	19
Breast and ovarian cancer	113705	<i>BRCA1</i>	<i>HRAS1</i>	Penetrance/risk	113
Familial amyotrophic lateral sclerosis	147450	<i>SOD1</i>	<i>CNTF</i>	Severity modifier	33
Familial hypercholesterolaemia	143890	<i>LDLR</i>	13q	Suppressor	114
Familial Mediterranean fever	249100	<i>MEFV</i>	<i>SAA1</i>	Pleiotropy	115
Maternally inherited deafness	561000	12S ribosomal	<i>D8S277</i>	Penetrance	116
Melanoma	600160	<i>CDKN2A</i>	<i>MC1R</i>	Penetrance/risk	117
Van der Woude syndrome	604547	<i>VWS</i>	17p11.2	Penetrance	118
Type I von Willebrand disease	601628	<i>VWF</i> <i>VWF</i>	ABO blood group <i>Galgt2</i>	Penetrance Modifier	119 120
Nephrotic syndrome	256300	<i>NPHS1</i>	<i>NPHS2</i>	Digenic	66
Autosomal-dominant glaucoma	137750	<i>MYOC</i>	<i>CYP1B1</i>	Severity modifier	74
Congenital disorder of glycosylation type Ia	212065	<i>PMM2</i>	<i>ALG6</i>	Severity modifier	94
Alzheimer's disease	104300	<i>APP</i>	<i>TGFB1</i>	Severity modifier	121
Familial adenomatous polyposis	175100	<i>Apc</i>	<i>Mom1, Cox2, cPLA2</i>	Protection	38,122,123
Alagille syndrome	118450	<i>Jag1</i>	<i>Notch2</i>	Digenic (mouse model)	90

ALGUNAS CONCLUSIONES

Los genes no actúan aisladamente: un gen no determina por sí solo un fenotipo, lo hace en conjunción con OTROS genes y el ambiente.

Los ejemplos genéticos normalmente identifican un fenotipo a un genotipo dado de un gen. Esto es solamente a efectos de facilitar el análisis genético, de disecar, aislar y estudiar los componentes individuales de cualquier proceso biológico.

La interacción génica se visualiza genéticamente por las modificaciones que produce en las proporciones de la descendencia respecto a las esperadas cuando no hay interacción.

Los genes pueden interactuar de modos diversos: supresión complementación, modificación, etc...