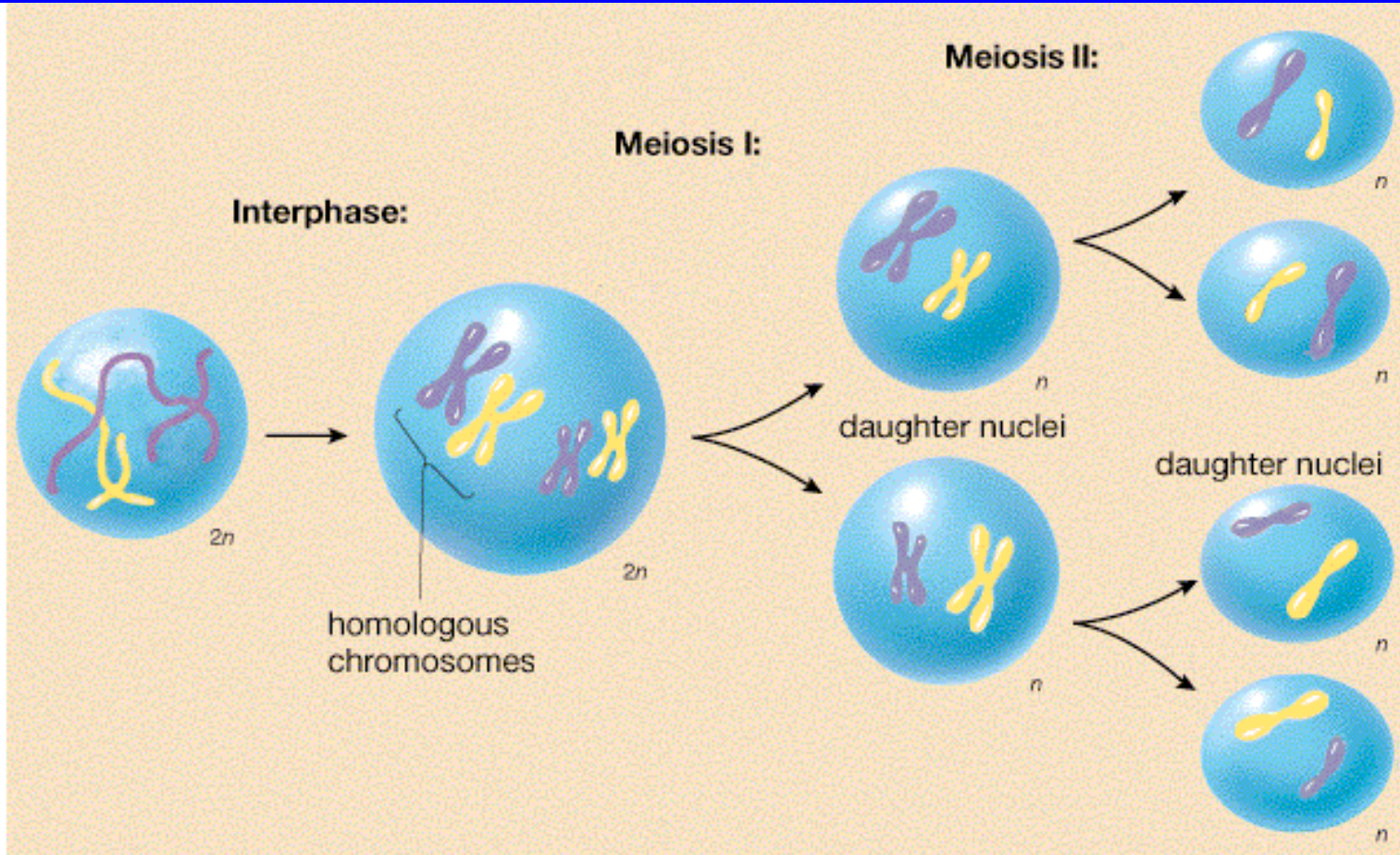


LIGAMIEN TO

Ligamiento

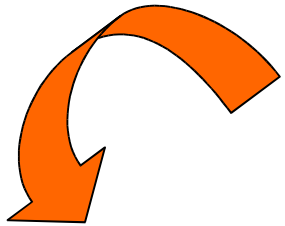
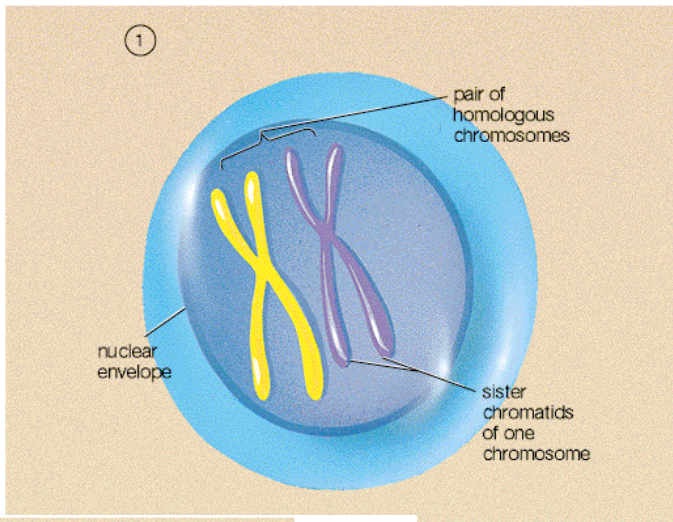
Ligamiento describe el fenómeno por el que alelos en genes vecinos, ubicados en el mismo cromosoma, serán transmitidos juntos más frecuentemente que por azar.

La meiosis comprende una replicación del ADN seguida de dos divisiones celulares sucesivas

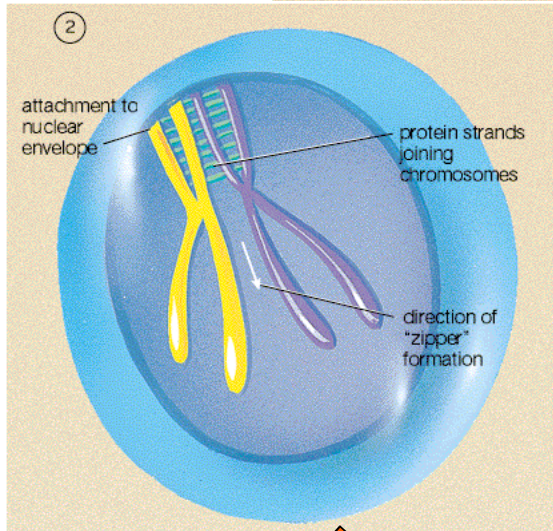


Meiosis

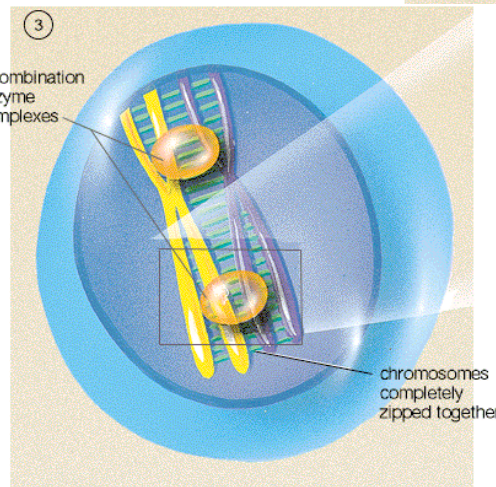
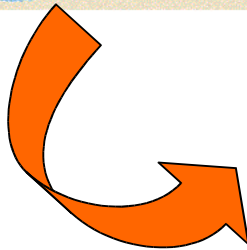
Entrecruzamiento



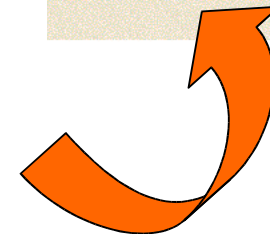
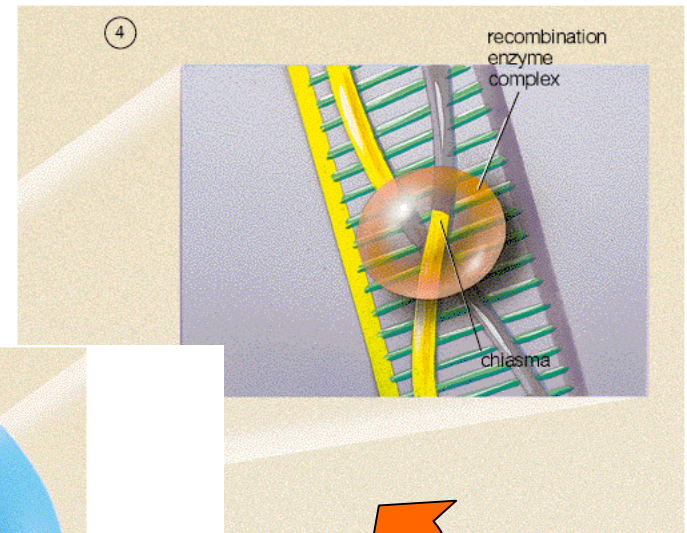
Leptoteno



Cigoteno

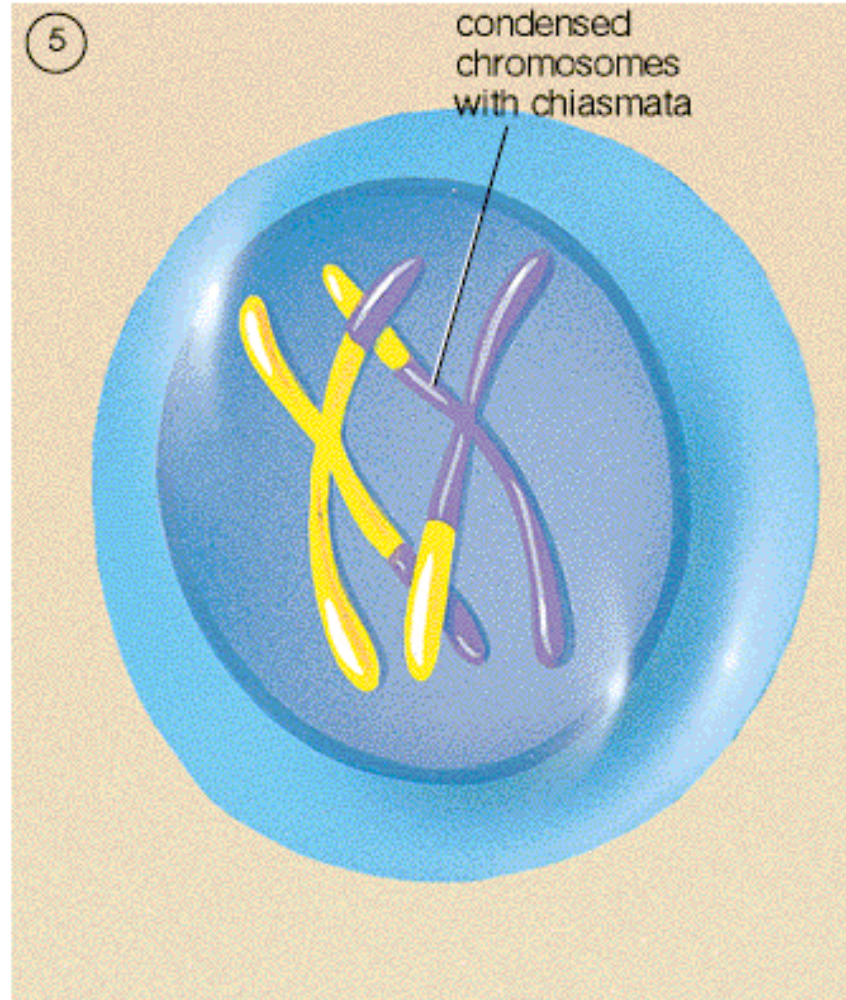


Paquiteno



Meiosis

Entrecruzamiento



Meiosis - Profase I:



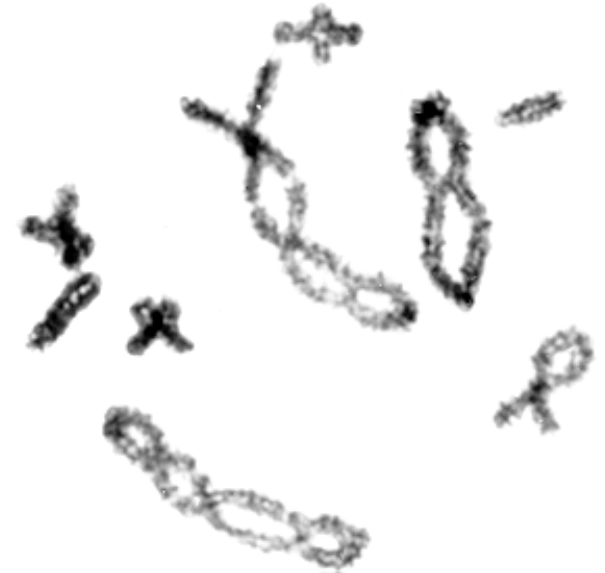
paquiteno

Sinapsis completa
Se produce la **recombinación**
(entrecruzamiento
o crossing over)

Los homólogos se repelen y quedan unidos por los **quiasmas**.

Los quiasmas se ubican en los lugares donde hubo **entrecruzamiento** en el paquiteno

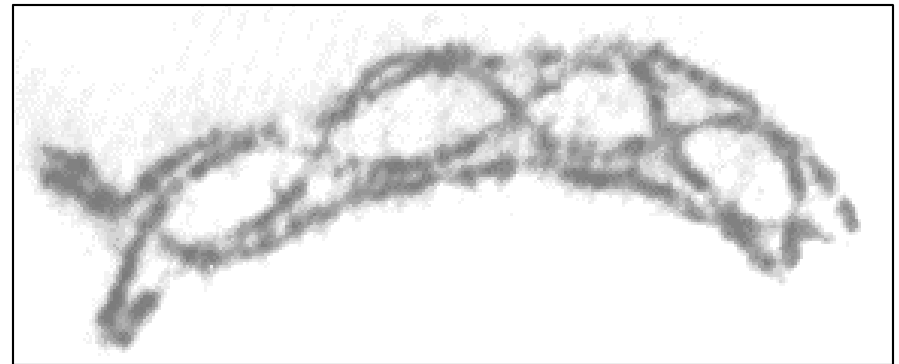
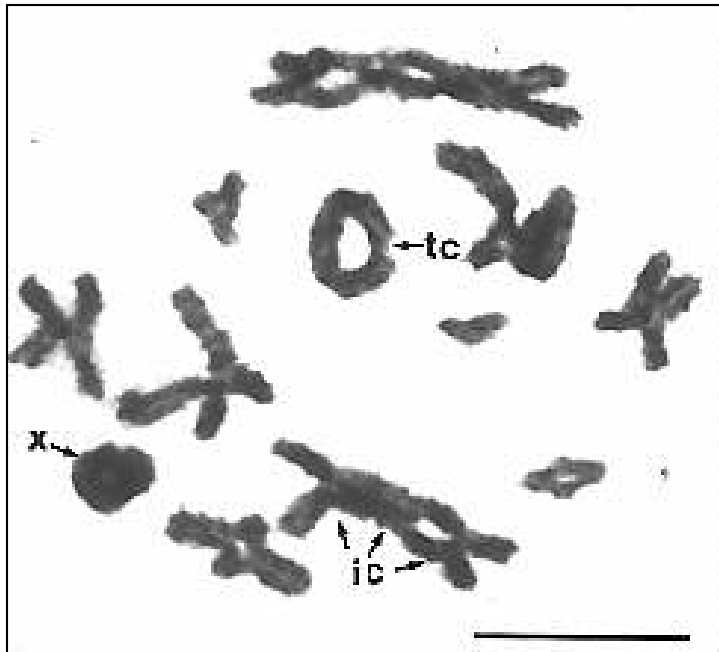
diploteno



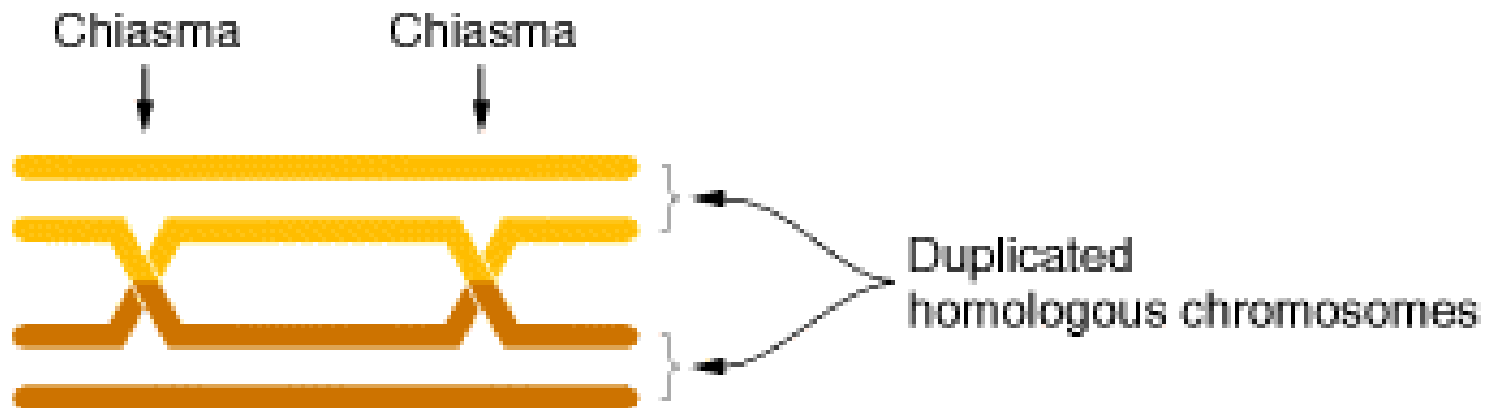
diacinesis

Aumenta la condensación cromosómica

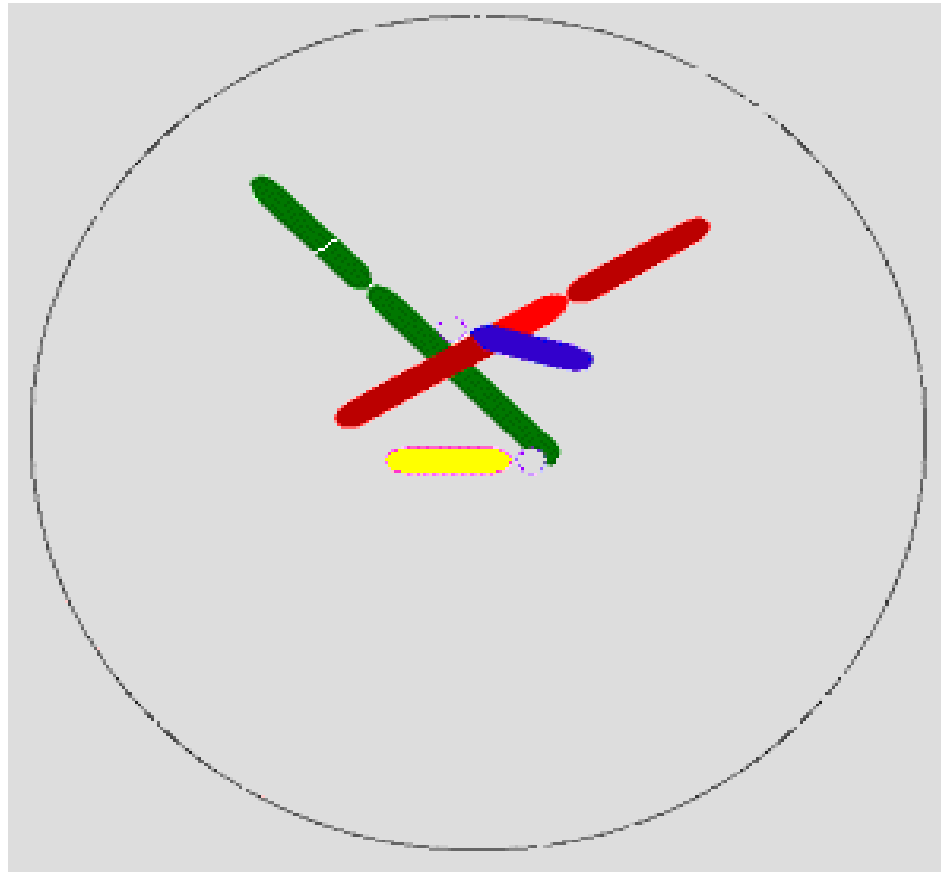
Evidencia citológica de entrecruzamiento



Formación de quiasmas durante el apareamiento meiótico.



Entrecruzamiento



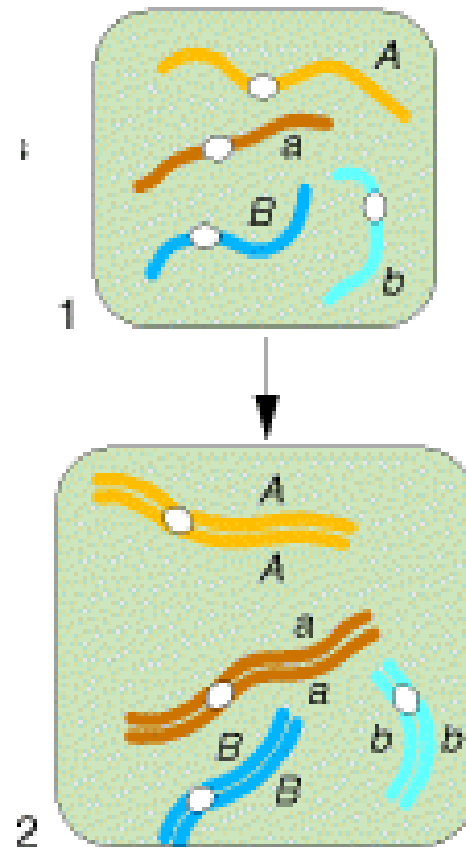
Segregación independiente de genes no ligados 1 (2° Ley)

Interfase

Cromosomas no apareados

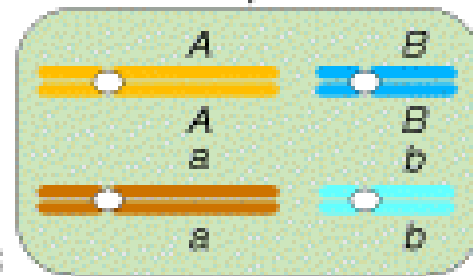
Profase I

Cromosomas ya replicados.
Los centrómeros no se han separado

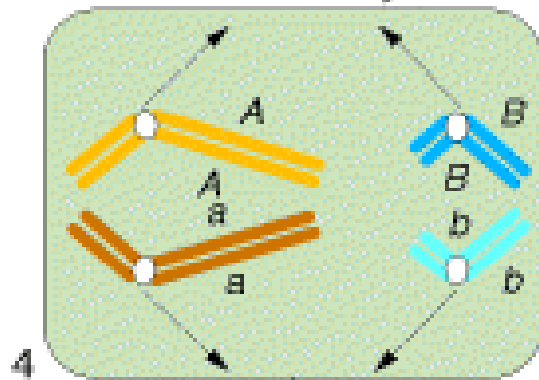


Segregación independiente de genes no ligados 2 (2° Ley)

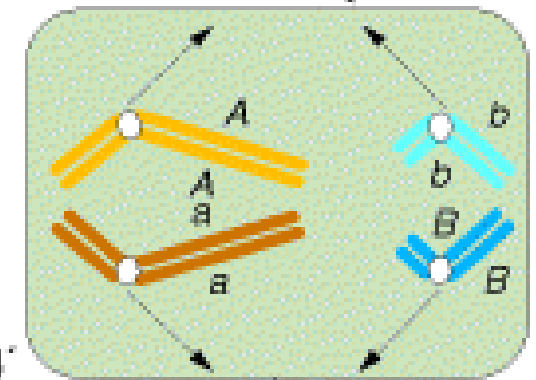
Profase I
Los homólogos sinapsan



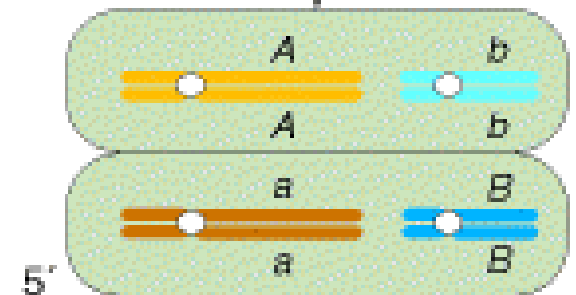
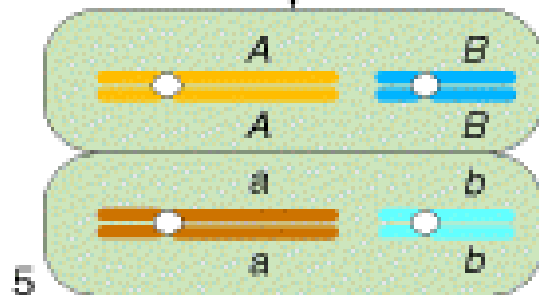
Anafase I
Los centrómeros
Se unen al huso y
son arrastrados
hacia los polos



El otro
alineamiento
igualmente
frecuente



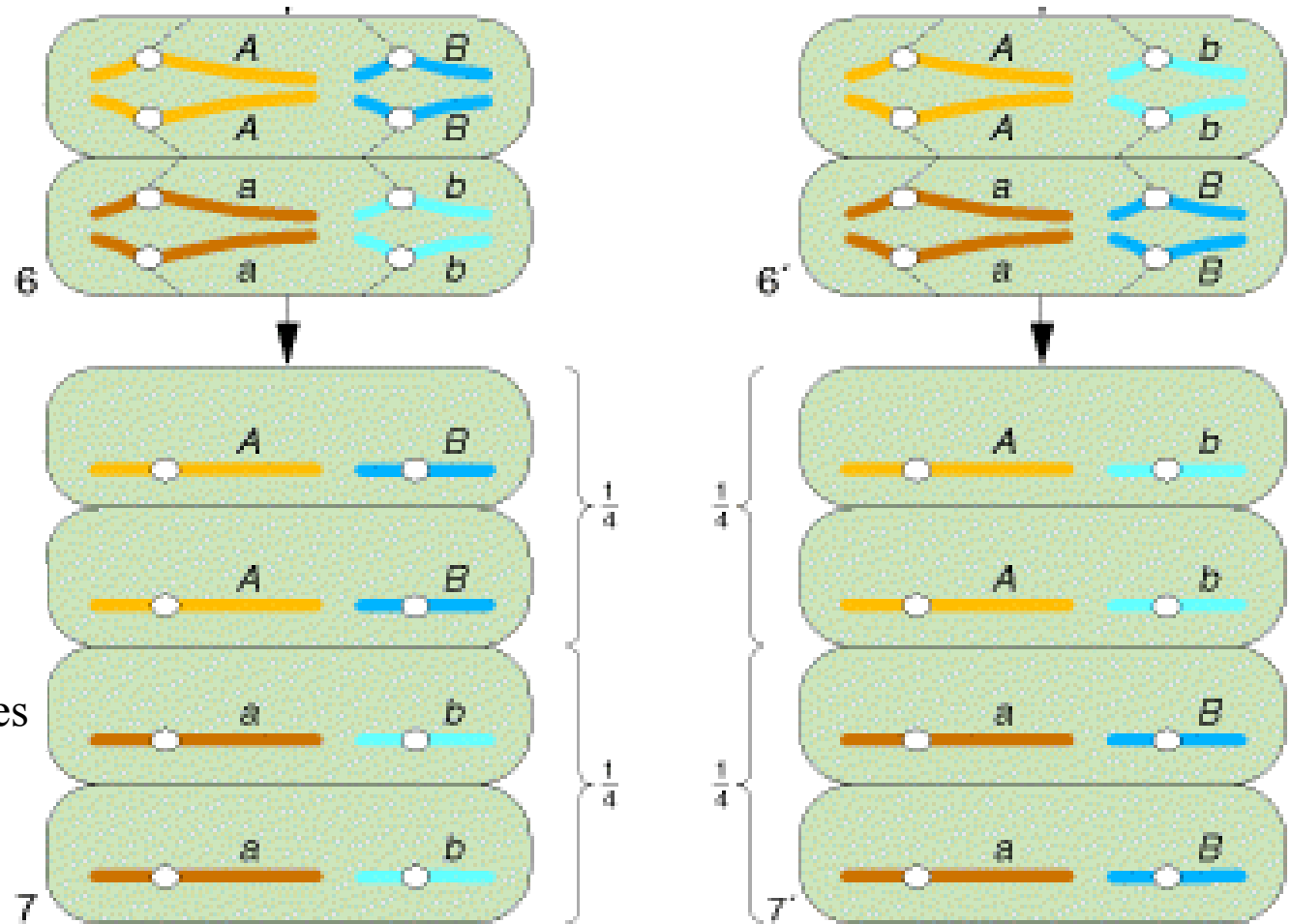
Telofase I
Se forman dos
células



Segregación independiente de genes no ligados 3 (2° Ley)

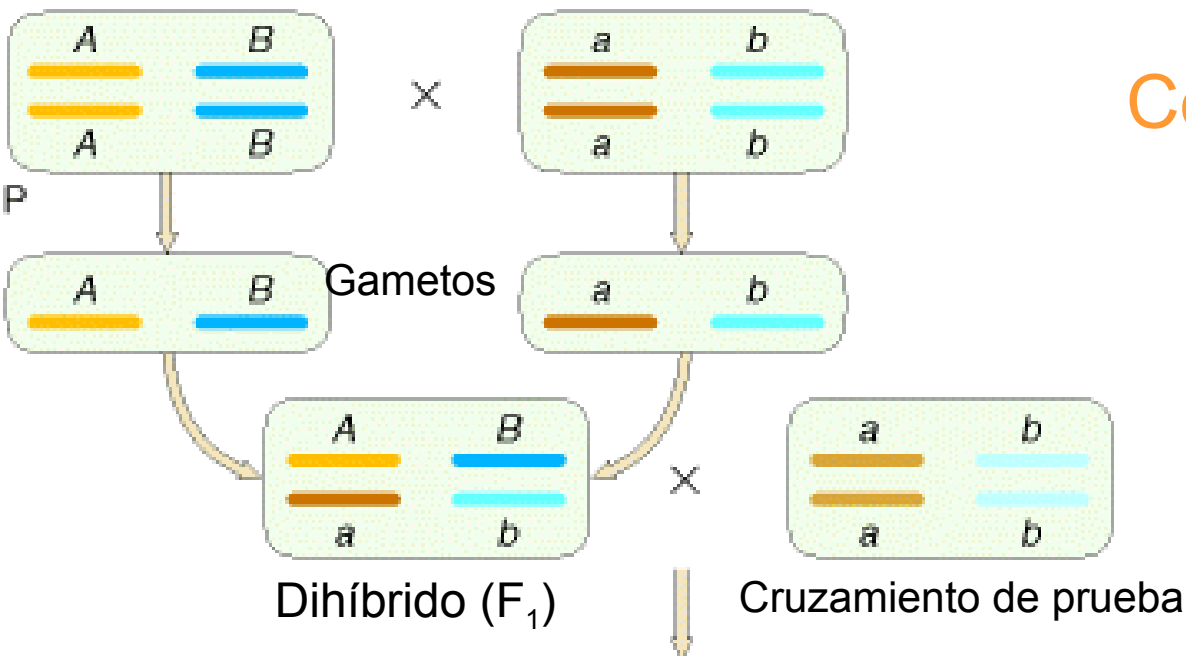
Anafase II

Se forma el huso y los centrómeros se dividen



Fin de Meiosis II

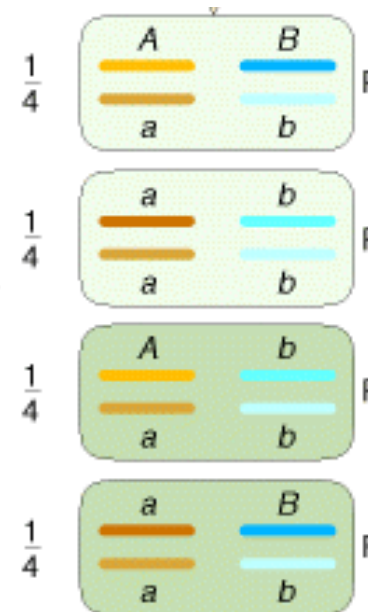
Se producen cuatro combinaciones posibles



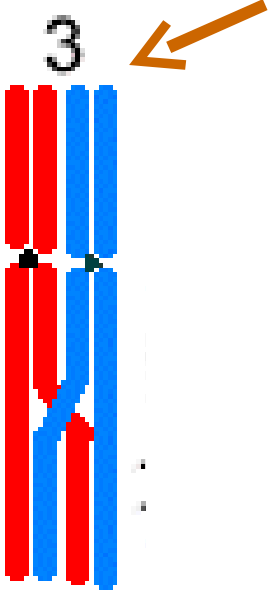
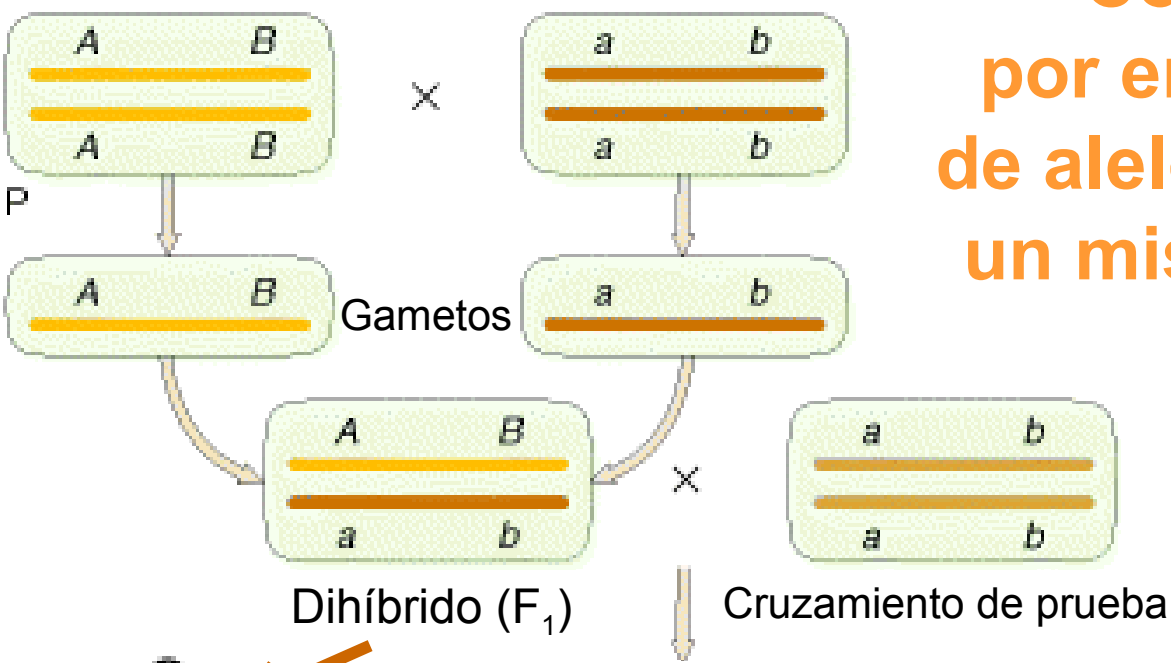
Combinaciones por segregación independiente

Quando los genes no están ligados, la frecuencia de combinaciones distintas es 0,5 para cada gen (1° Ley) y 0,25 para ambos (A y B)

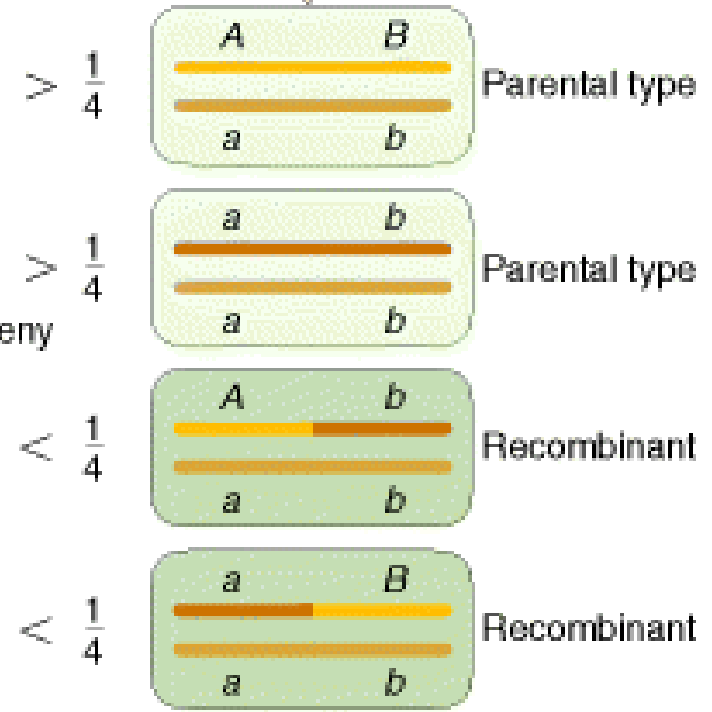
Testcross progeny



Combinaciones por entrecruzamiento de alelos localizados en un mismo cromosoma



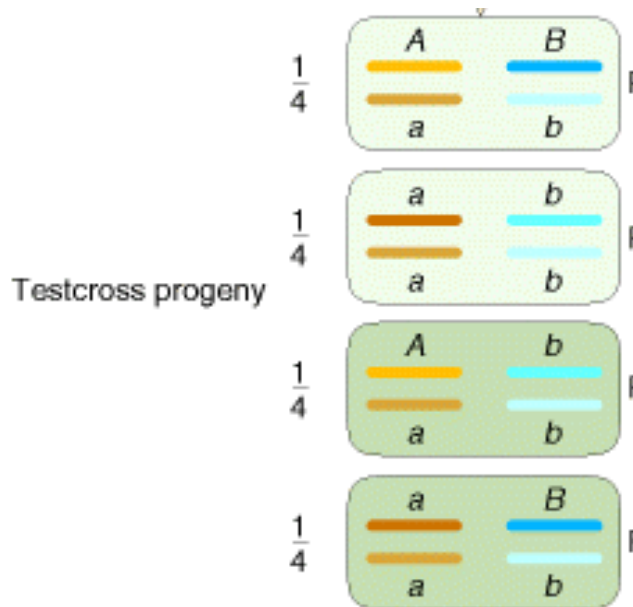
Cuando los genes están ligados, las formas o tipos recombinantes presentan frecuencias menores que 0,25.



Segregación independiente.

1:1:1:1

Genes no ligados

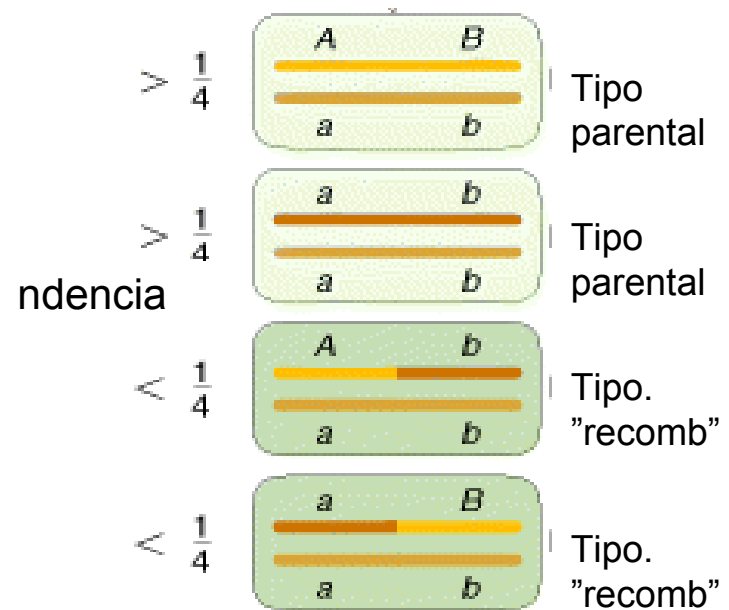


Recombinación:

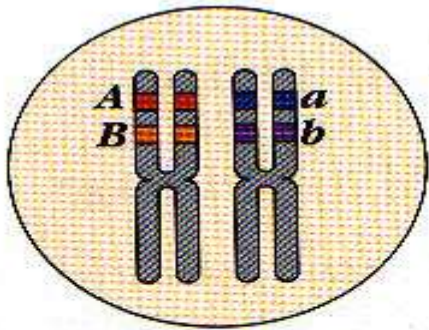
entrecruzamiento entre cromátidas no hermanas.

1:1:<1:<1

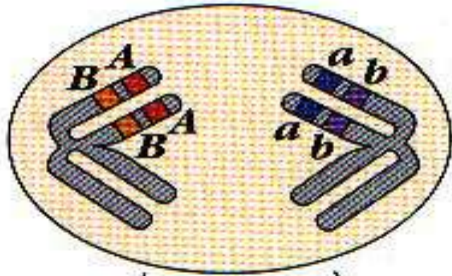
Genes ligados



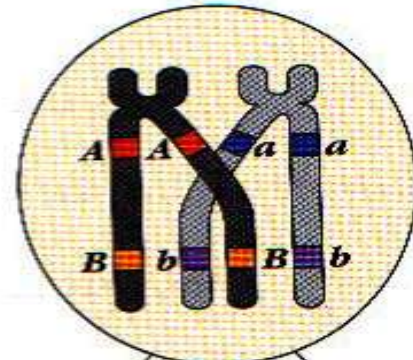
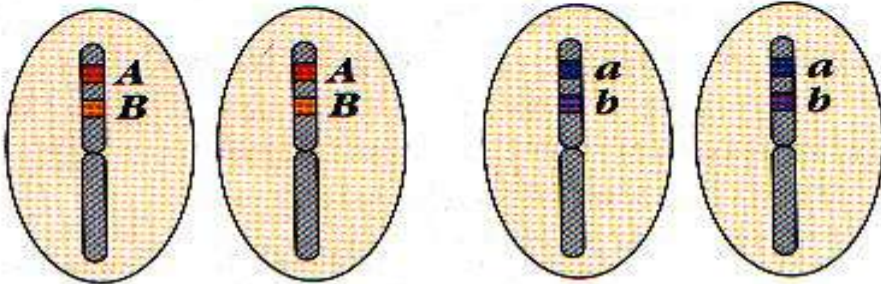
Metafase



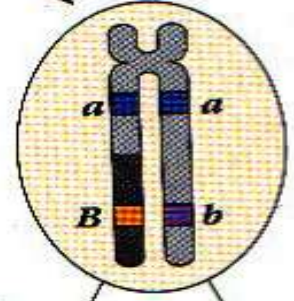
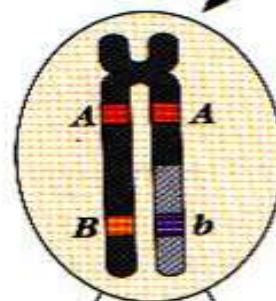
Anafase I



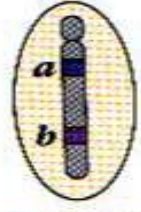
**Meiosis II
Gametos**



Meiosis I



Meiosis II



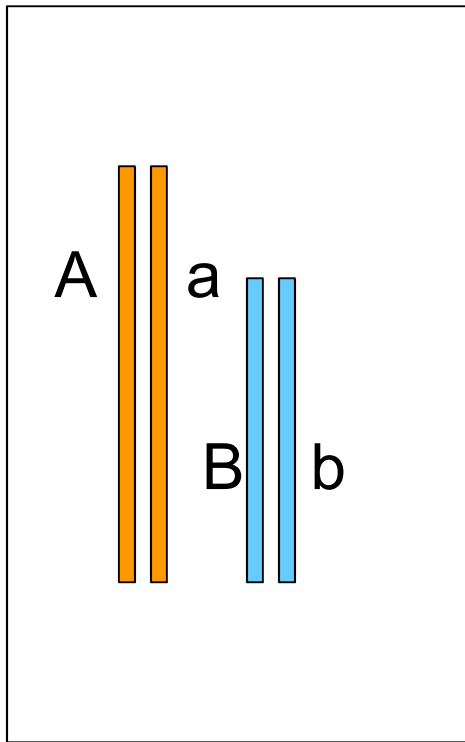
Parental

Recombinant

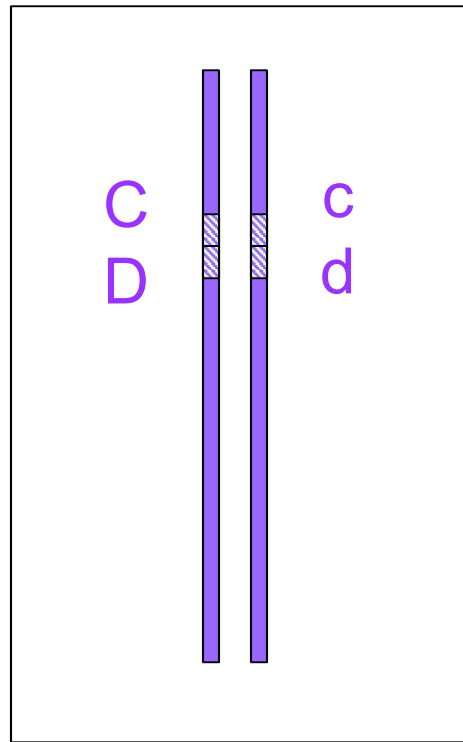
Recombinant

Parental

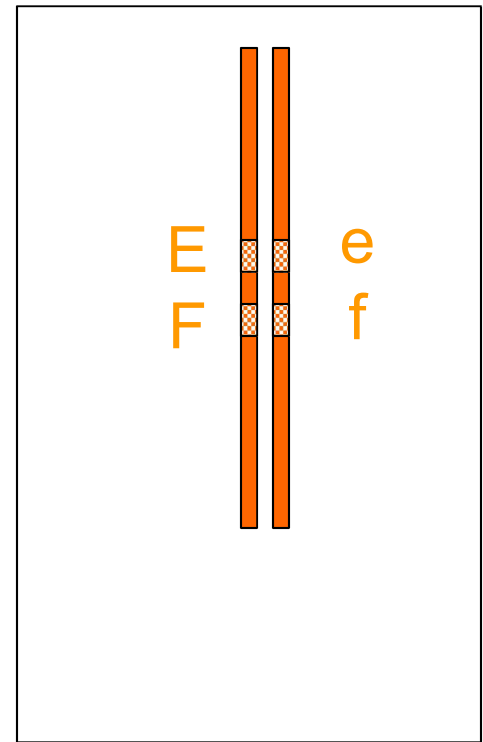
Independencia vs ligamiento



Caso 1



**Caso 2
(teórico)**



Caso 3

Independencia vs Ligamiento

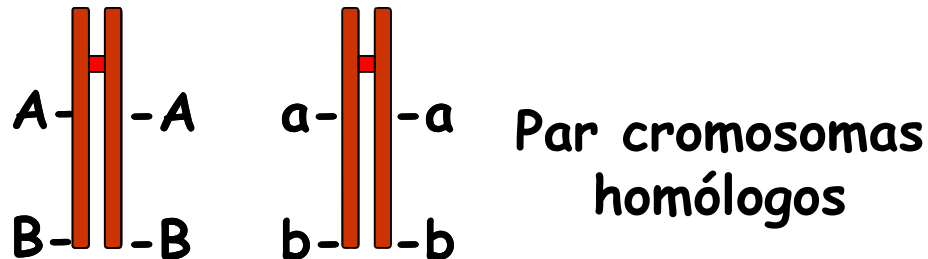
AaBb	gametos	AB	Ab	aB	ab	
	prop.	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	4 gam ≠
CD / cd Ligamiento completo	gametos	CD	Cd	cD	cd	
	prop.	$\frac{1}{2}$	-	-	$\frac{1}{2}$	2 gam ≠
E F / ef Ligamiento incompleto	gametos	EF	Ef	eF	ef	
	prop.	$> \frac{1}{4}$	$< \frac{1}{4}$	$< \frac{1}{4}$	$> \frac{1}{4}$	4 gam ≠

Parentales
Recombinantes

Nomenclatura de ligamiento

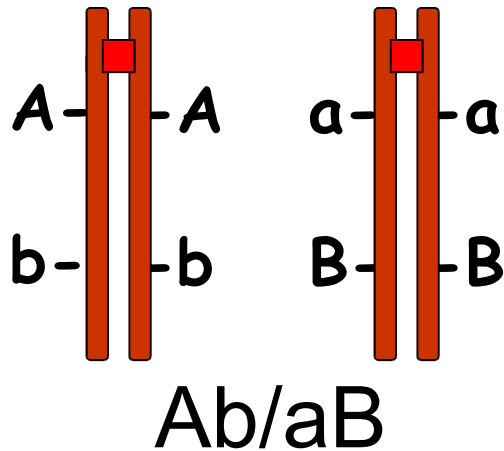
- AaBb - No se tiene información de ligamiento.
- AB/ab o Ab/aB - Genes ligados (muestra fase)

$$AB/ab = \frac{A \ B}{a \ b} = \frac{A \ B}{a \ b}$$

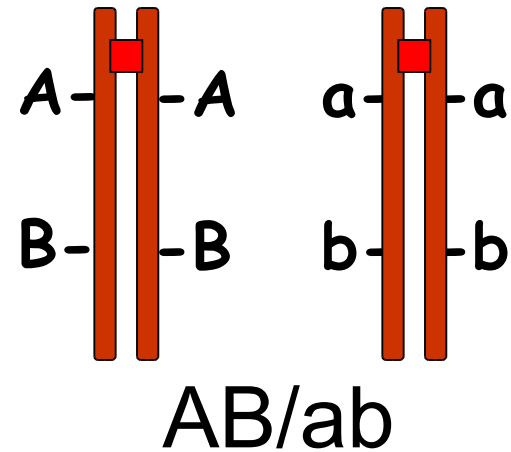


Fases en un dihíbrido

Repulsión o TRANS



Acoplamiento CIS

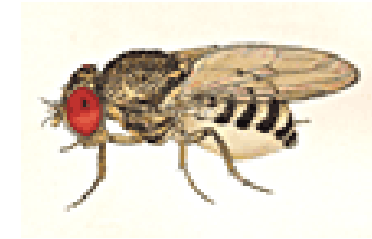
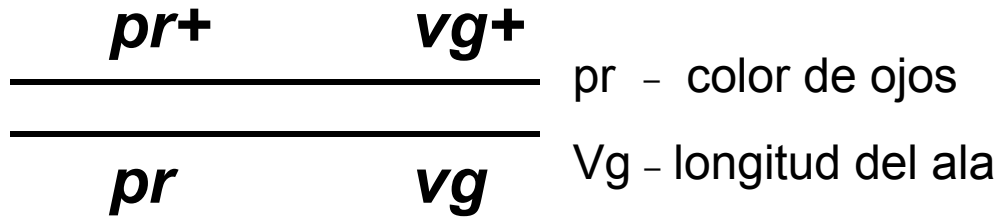


:

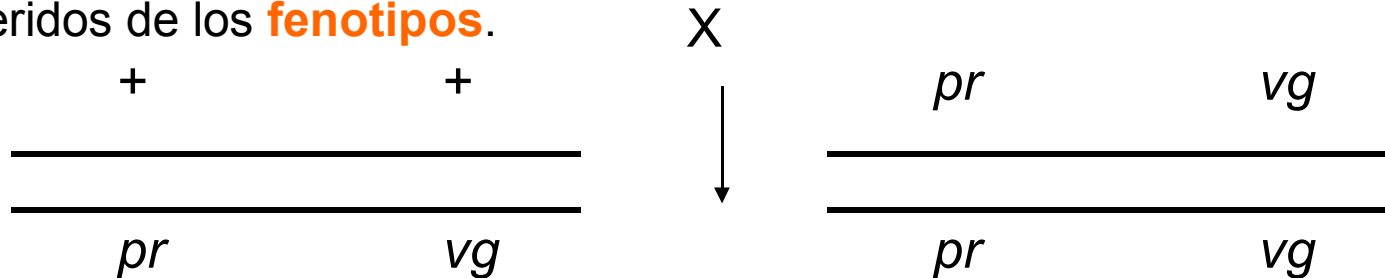
DISPOSICION DE ALELOS EN **AMBOS** CROMOSOMAS

T.H. Morgan en Drosophila

- 2 genes en el mismo cromosoma



Cruzamiento de prueba Con organismo **RECESIVO** para todos los genes en estudio. Permite ignorar la contribución del progenitor recesivo y concentrarse en **una meiosis**. Todos los **genotipos** de la progenie pueden ser inferidos de los **fenotipos**.



Genotipo No. Fenotipo

pr vg / pr vg **165** púrpura, vestigial

+ + / pr vg **191** normal

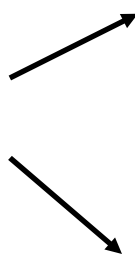
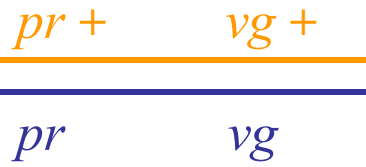
pr + / pr vg **23** púrpura

+ vg / pr vg **21** vestigial

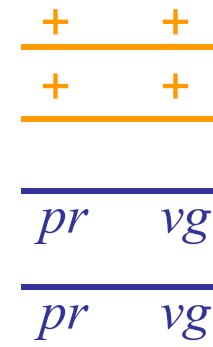
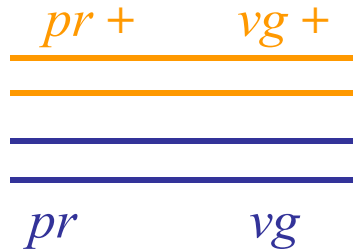
89% como cromosomas parentales,

11% nuevo recombinantes

Morgan

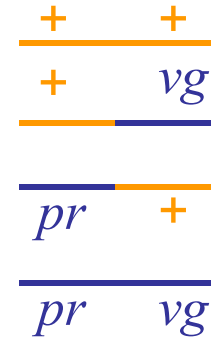
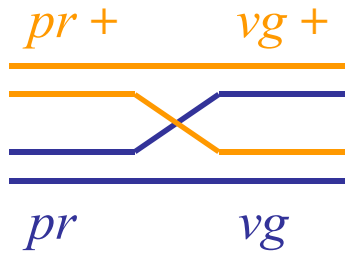


Meiosis **SIN**
recombinación
entre loci



Gametos

Meiosis **CON**
recombinación
entre loci



RECOMBINANTES PARENTALES

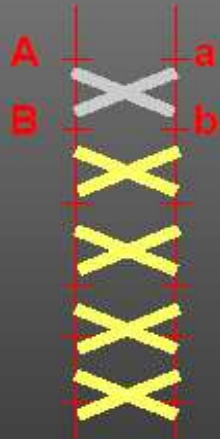
LIGAMIENTO: Dos clases de progenie

Parentales – misma combinación de alelos que los padres.
_ Gametos no producidos por recombinación entre los loci en estudio
 \geq al 50%

Recombinantes (no-parentales)_
– diferente combinación de alelos que los padres por entrecruzamiento.
 \leq al 50%
_ Gametos producidos por recombinación

El % de recombinación entre dos genes es proporcional a la distancia entre ellos

Genes cercanos



Genes lejanos



La fracción de recombinación varía entre 0 y 0.5.

Unidad de distancia genética: cM (1% de recombinación)

equivalente promedio a 1Mb

Frecuencia de recombinación (FR)

$$\text{FR} = \frac{\text{número de recombinantes}}{\text{número total de progenie}} \times 100$$

FR = 50% \Rightarrow No ligados
FR es significativamente < 50% \Rightarrow Ligamiento

Cálculo de frecuencia de recombinación

P $pr^+/pr^+ \cdot vg^+/vg^+$ \times $pr/pr \cdot vg/vg$



F1 $pr^+/pr \cdot vg^+/vg$

\times

$pr/pr \cdot vg/vg$



F2

$pr^+ \cdot vg^+$	1339	(NR)
$pr^+ \cdot vg$	151	(R)
$pr \cdot vg^+$	154	(R)
$pr \cdot vg$	1195	(NR)

$$FR = (151 + 154) / (1339 + 151 + 154 + 1195) = 10.7\%$$

La recombinación entre genes ligados permite determinar las distancias (genéticas-físicas) entre ellos.

mayor distancia → mayor probabilidad de entrecruzamiento

- Mayor frecuencia de recombinación (FR) entre los genes estudiados.

•FR es PROPORCIONAL a la distancia entre los genes

MAPAS GENÓMICOS

Mapas genéticos (ligamiento) – distancias obtenidas de frecuencias de recombinación.

Mapas físicos – distancias reales medidas en pares de bases.

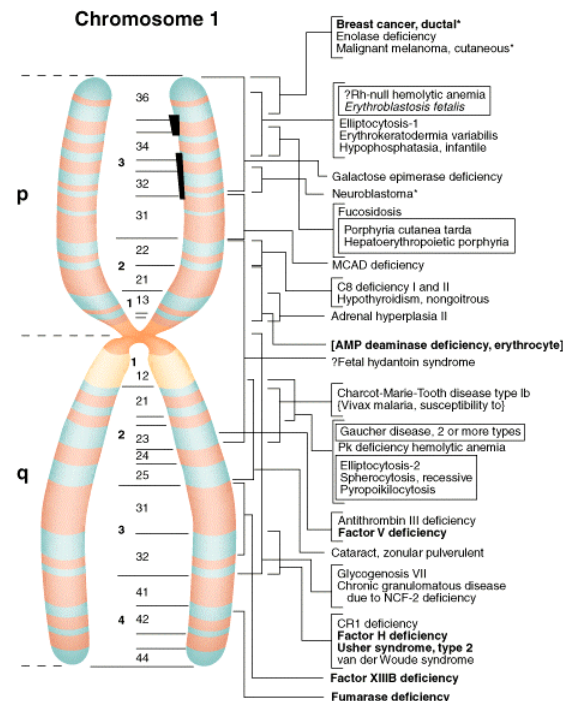


Alfred Sturtevant

Mapa de ligamiento

- **UBICACIÓN DE LOS GENES EN EL CROMOSOMA**

- _ Cientos de genes y marcadores genéticos
- _ Muy completos en humanos (Proyecto genoma humano) y en organismos

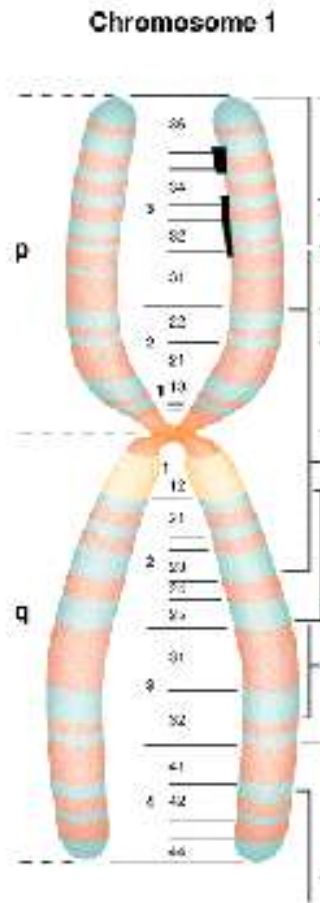


UNIDAD DE MAPA

- 1 unidad de mapa (u. m.) es la distancia entre dos loci que da lugar a 1 evento de recombinación en 100, o sea a una FR de 1% .
- 1 u.m. se llama también un Centimorgan (cM)

• 1 cM = 0.01 FR = 1% recombinación

MAPA: → **Distancia**
→ **Ordenamiento**



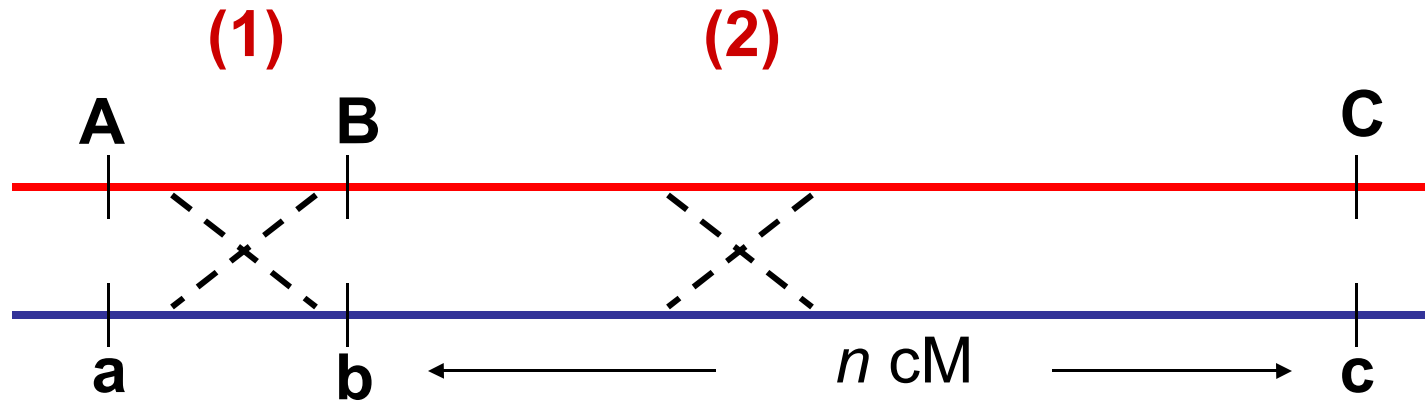
- Dado que muchos cromosomas son > 50 Mb de tamaño, dos genes distantes en el mismo cromosoma pueden comportarse como si no estuvieran ligados porque la máxima FR posible es de 0.5.

- Cada cromosoma es un grupo de ligamiento

• Hombre: $1 \text{ cM} \cong 1 \text{ Mb}$ (megabase).

- El humano tiene 23 (24) grupos de ligamiento

Principio de mapeo en diploides permite saber la distancia entre dos alelos

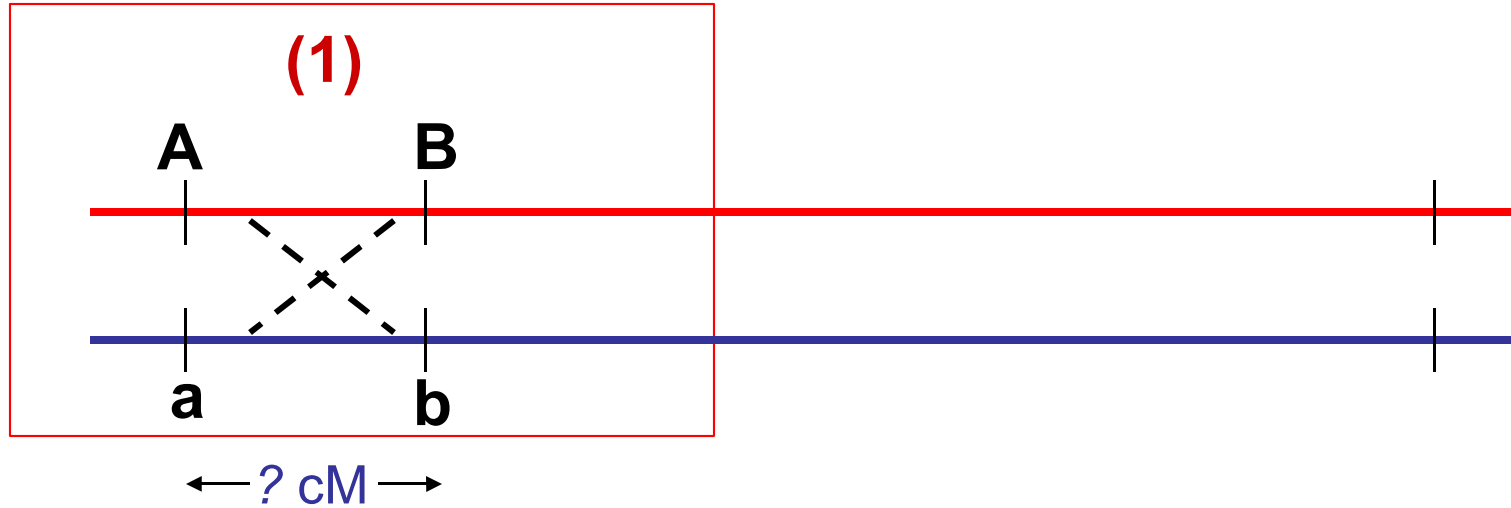


P entrecruzamiento : A & C > B & C > A & B.

P loci co-segreguen: A & B > B & C > A & C

DISTANCIA GENÉTICA entre 2 loci se deduce del porcentaje de **RECOMBINANTES** obtenidos de un cruzamiento.

Ejemplo:



Luego de Cruce de prueba con aabb:

AB = 96

ab = 92

Ab = 5

aB = 7

Frecuencia de recombinación
=

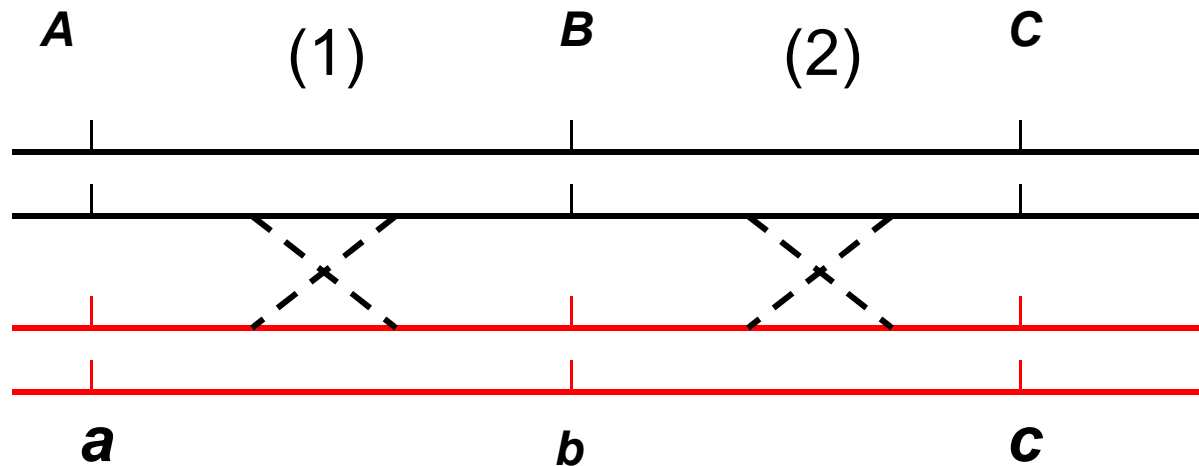
$$(5+7) / 200 = 0.06$$



0.06 FR = 6 cM
Loci A y B están a 6 cM

Proporciones progenie → *FR* → *Distancia de mapa*

Mapa de ligamiento: 3 loci permite ordenar los genes



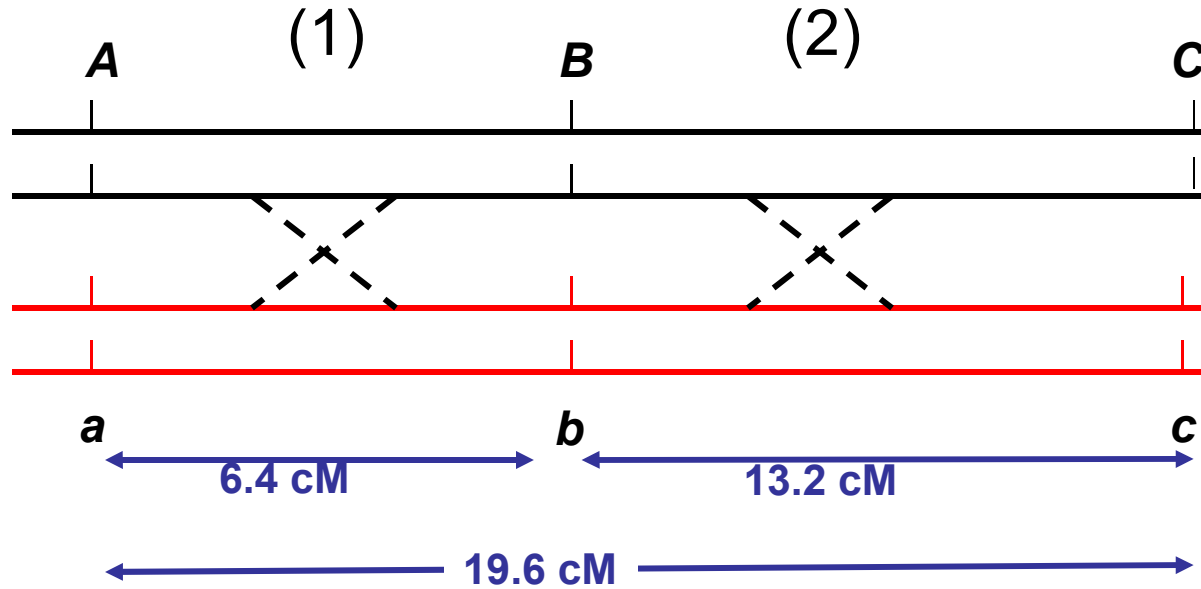
Triple heterocigota x triple recesivo

(I.e. $A/a \cdot B/b \cdot C/c \times a/a \cdot b/b \cdot c/c$)

Propósito: Estudiar ligamiento y ordenar los genes.

Nota: Podemos omitir escribir los alelos del tester ya que serán todos "abc", de modo que $aBC = aaBbCc$.

Ejemplo: Triple cruzamiento



Doble recombinantes

Luego de cruce de prueba con aabbcc:

ABC = 580	ABc = 89
abc = 592	abC = 94
Abc = 45	AbC = 3
aBC = 40	aBc = 5

Frecuencia de recombinación

$$A-C = (45+40+89+94 + 3+3+5+5)/1448 = 19.6$$

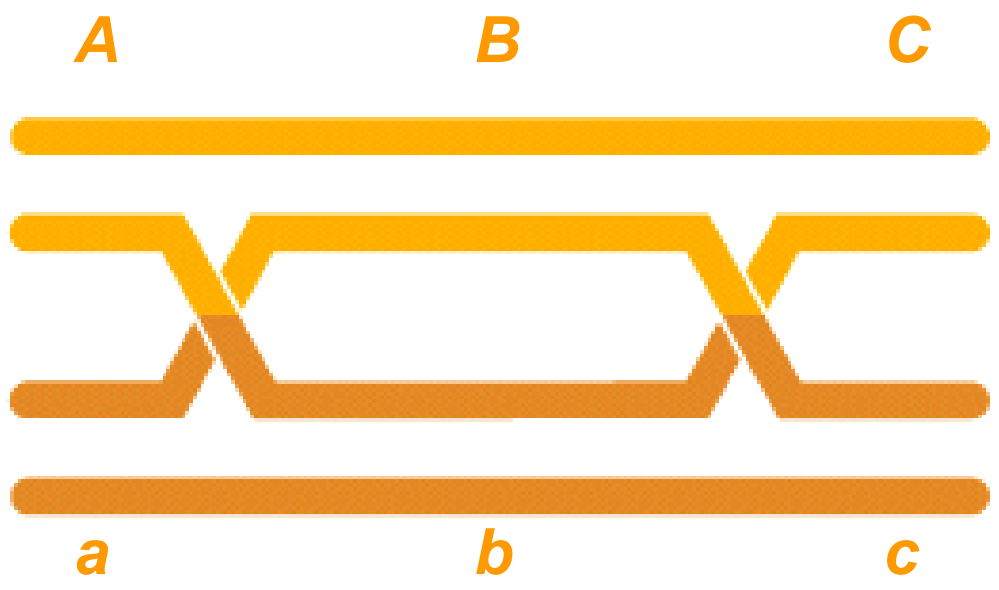
$$B-C = (89+94+3+5)/1448 = 13.2 \text{ cM}$$

$$A-B = (45+40+3+5)/1448 = 6.4 \text{ cM}$$

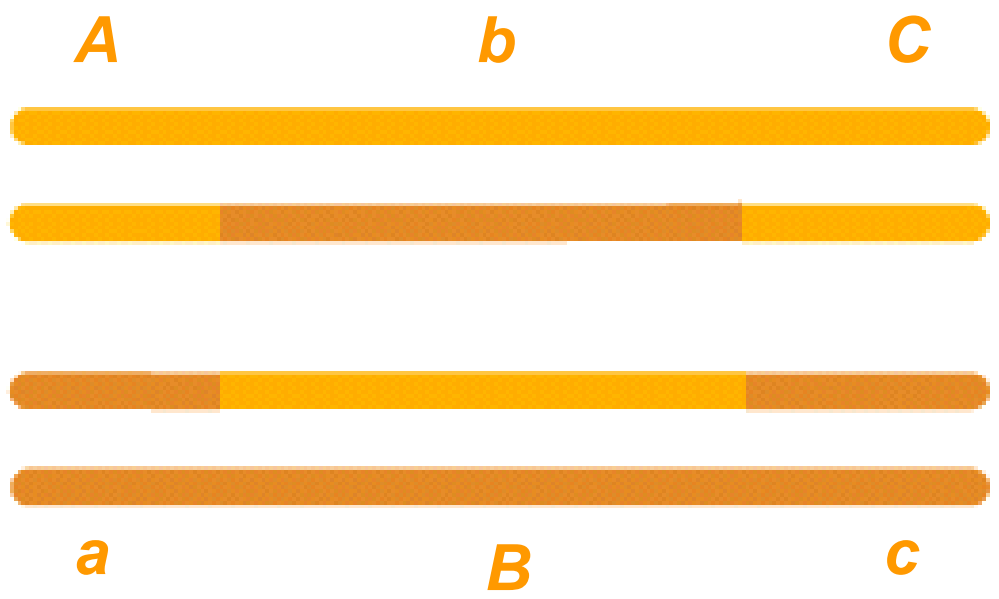
¡OJO!

$$6.4 (a-b) + 13.2 (b-c) = 19.6,$$

$$\text{NO } 18.5 (a-c)$$



**Doble
Entrecruzamiento**



← **Recombinante**

← **Recombinante**

ABC = 580

abc = 592

ABc = 89

abC = 94

Abc = 45

aBC = 40

AbC = 3

aBc = 5

Total

1448

A

B

C



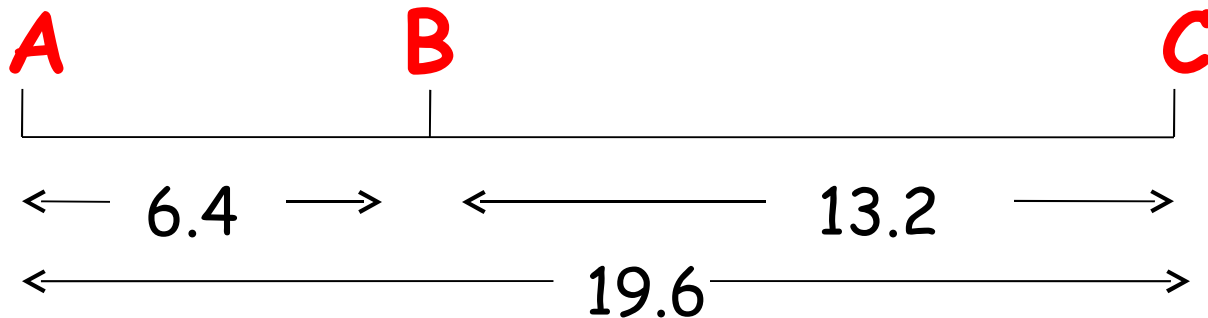
**Doble Recombinantes
(menores, no siempre presentes)**

Ordenando loci

$$A - B = 6.4\text{cM}$$

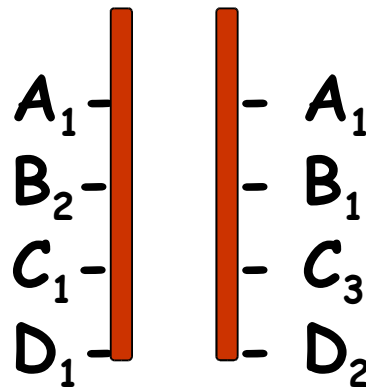
$$B - C = 13.2\text{cM}$$

$$A - C = 19.6\text{cM}$$



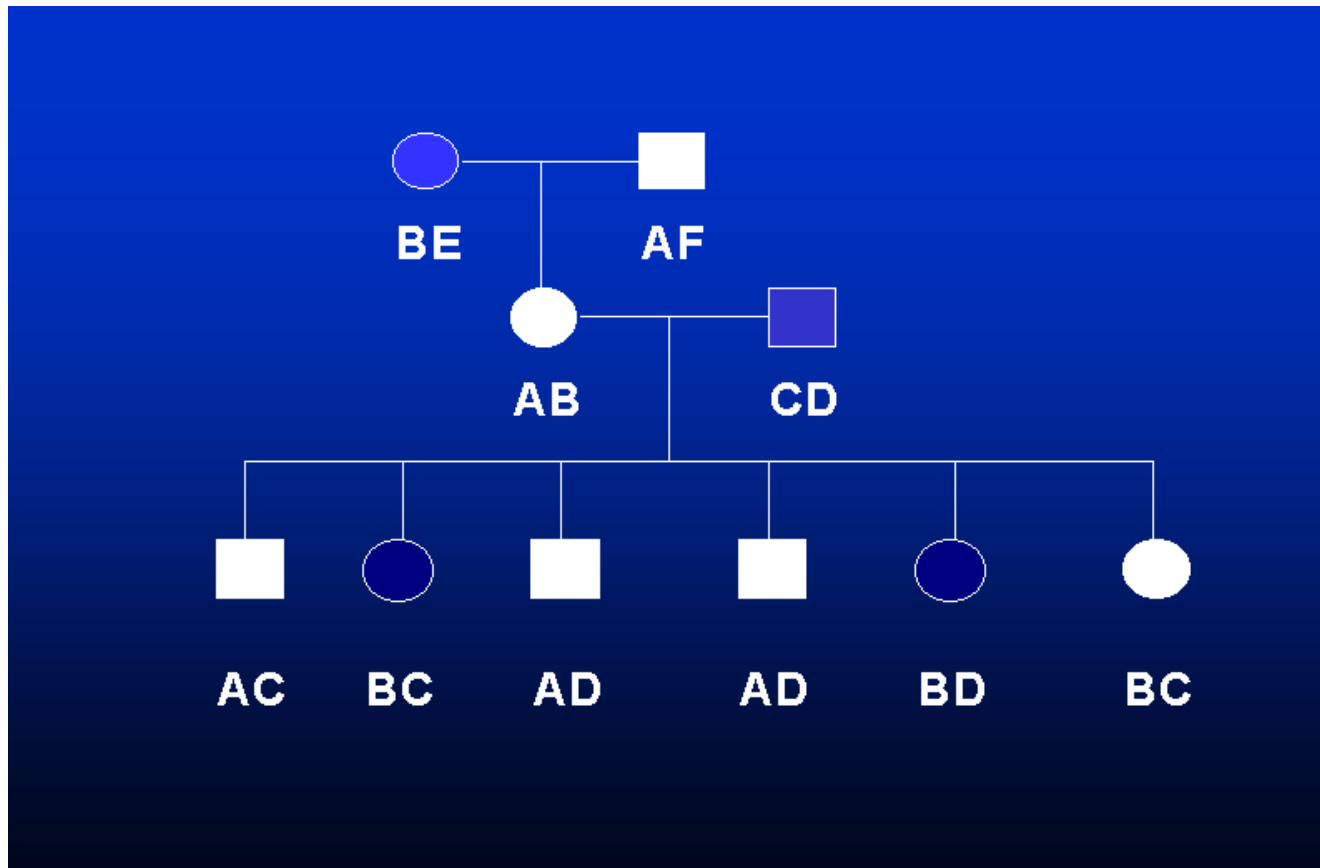
HAPLOTIPO =
*combinación de alelos de genes en
un cromosoma “genotipo
haploide”*

Para los genes ABCD
de un cromosomas:



$A_1 B_2 C_1 D_1 / A_1 B_1 C_3 D_2$

Análisis de ligamiento en las familias



LOD Scores

- Método de puntuaciones LOD
 - Logaritmo de las Probabilidades Relativas de Ligamiento (Logarithmic Odds Scores)
- Se basa en la relación existente entre dos posibles explicaciones para los datos observados en una genealogía.
 - En la primera hipótesis se considera a los genes como independientes: $\theta = 0.5$
 - En la segunda hipótesis se considera que están ligados con un valor $\theta = X$ $0.0 \leq X \leq 0.5$

$$Z = \log \frac{\text{Probabilidad de la secuencia de nacimientos bajo la hipótesis de } \theta = X}{\text{Probabilidad de la secuencia de nacimientos bajo la hipótesis de } \theta = 0.5}$$

- Los valores de los LODs que se consideran significativos son mayores de 3
- Implica que la probabilidad de que estos genes estén ligados con un valor $\theta = X$ es 1000 veces mayor que con respecto a que no esten ligados

FIN