

Tema 27. **LIGAMIENTO I**

Genes independientes o ligados. Sobrecruzamiento y recombinación.

- * frecuencia de recombinación y Distancia entre genes.
- * Estudio del ligamiento en la especie humana.
- * Puntuación "lod".



Bibliografía:

Jorde 2011 capítulo 8; Thompson 2008: capítulo 10;

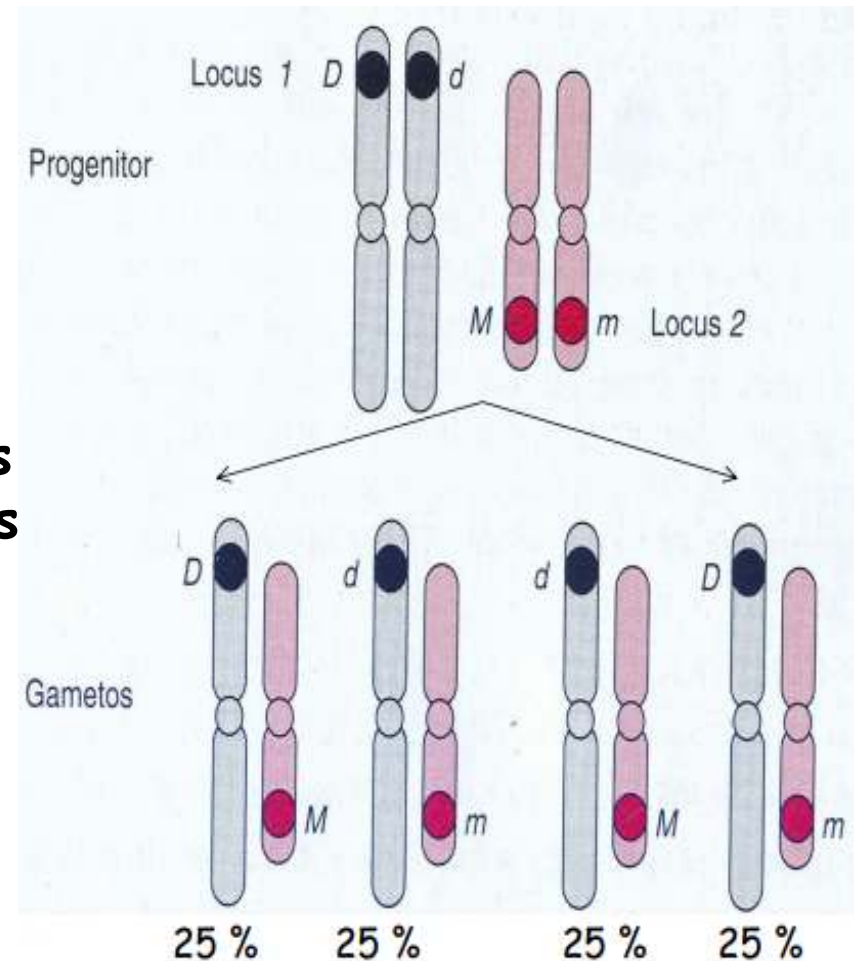
Emery 2009 capítulo 8 desde página 131 y capítulo 5.

Introducción. Conceptos básicos

2ª Ley de Mendel (Principio de La Transmisión Independiente): dos genes localizados en cromosomas diferentes se transmiten de forma independiente, es decir, durante la formación de los gametos (meiosis) la segregación de los alelos de un gen es independiente de la segregación de los alelos del otro gen.

Se forman 4 tipos de gametos distintos

Los alelos se transmiten juntos con una frecuencia del 25%, atribuible a su separación a la azar (porque la separación de los cromosomas en las anafases es al azar).



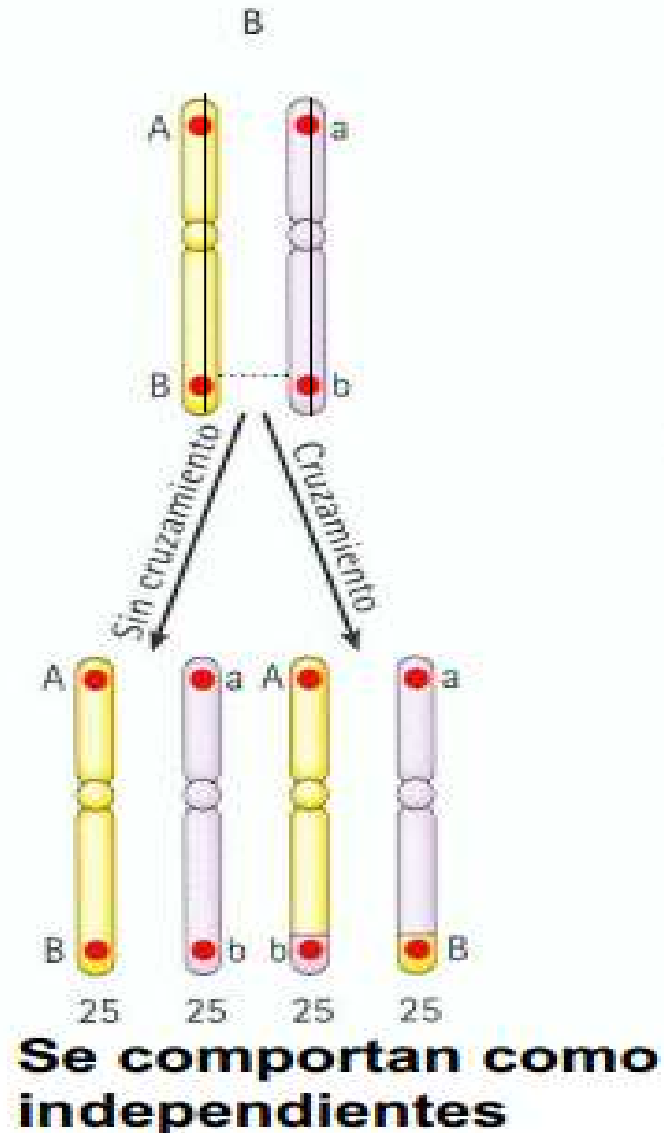
Thompson 5ª edición, Fig.8-10

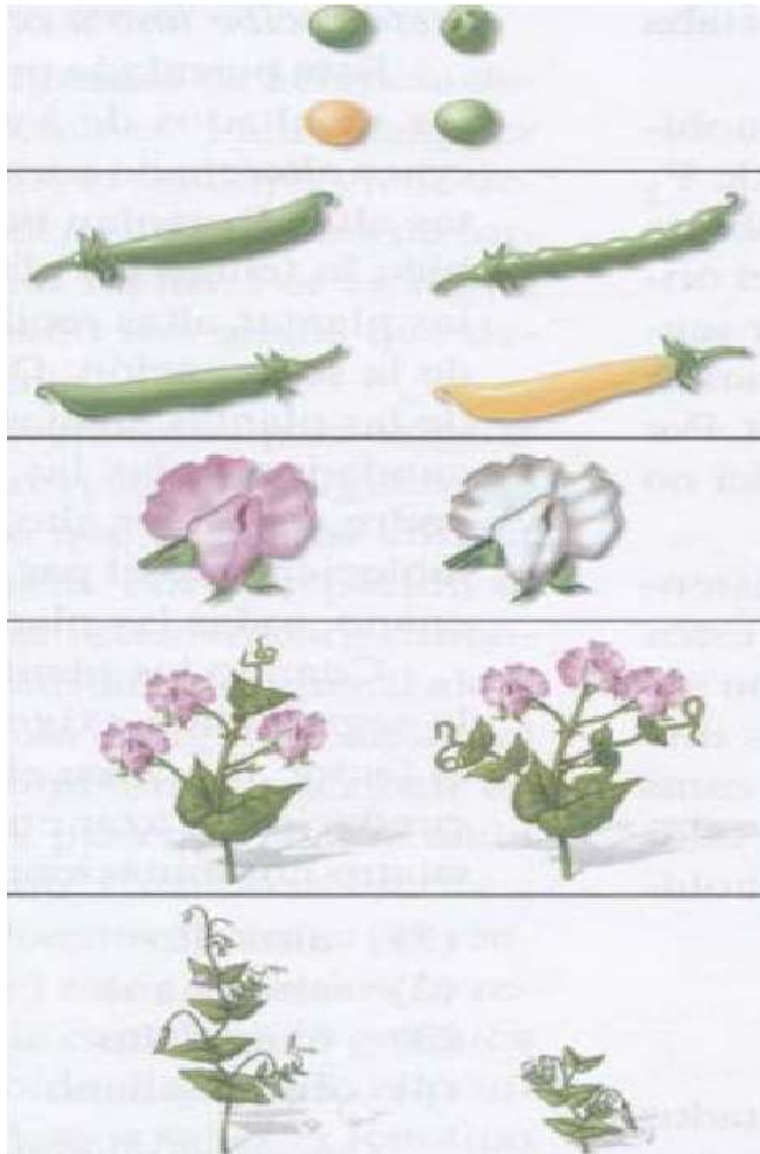
Introducción. Conceptos básicos

La 2ª Ley de Mendel se cumple para genes localizados en cromosomas diferentes pero también para genes muy separados dentro del mismo cromosoma.

Se forman 4 tipos de gametos distintos

Los alelos se transmiten juntos con una frecuencia del 25%, atribuible a su separación a la azar (porque la separación de los cromosomas en las anafases es al azar y porque ocurre entre ellos un sobrecruzamiento en todas las meiosis).





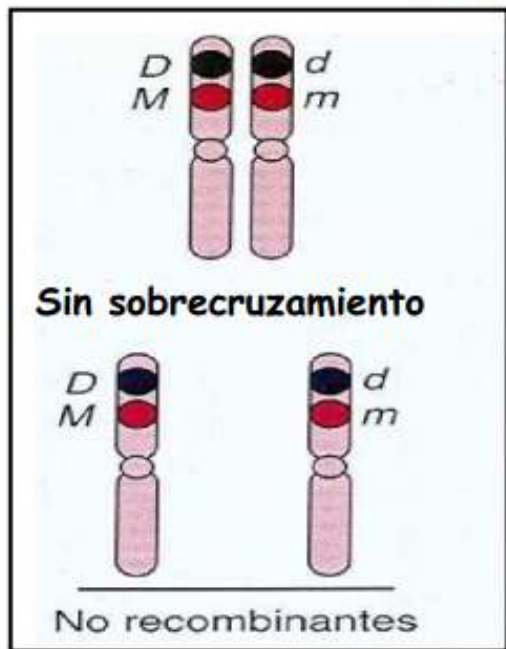
Genes independientes

Dos genes con loci **en distintas cromosomas** son independientes ya que sus alelos se separan al azar durante la meiosis (**segregación en anafase al azar**)

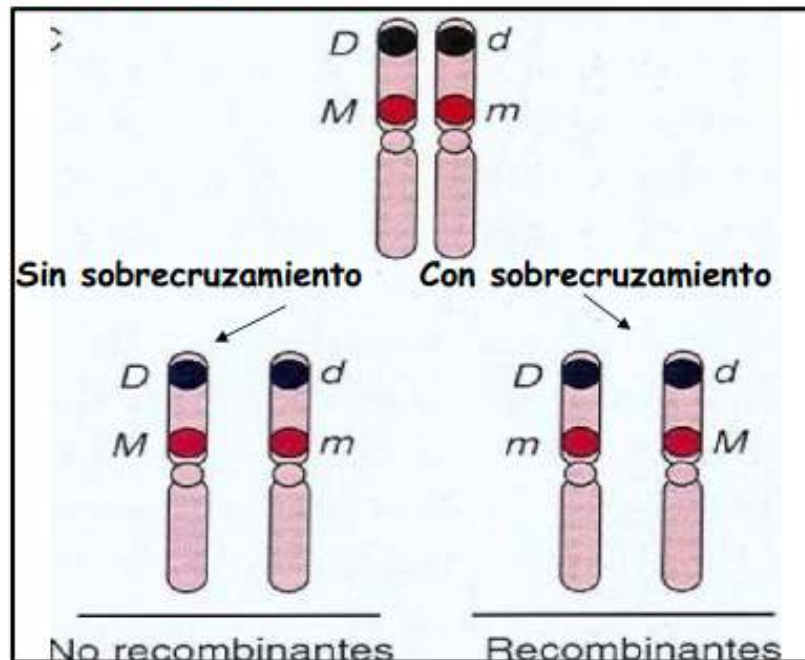
Dos genes con loci **en el mismo cromosoma situados tan lejos que en todas las meiosis se produce al menos un sobrecruzamiento entre ellos,** son independientes ya que el sobrecruzamiento separa sus alelos y por tanto se comportan como si estuvieran en distintas cromosomas.

Los 7 caracteres que eligió Mendel para cuantificar las proporciones de sus cruces, se heredan de forma independiente. Pero varios de ellos se localizan -a bastante distancia- en el mismo cromosoma.

Los caracteres ligados no se heredan independientemente

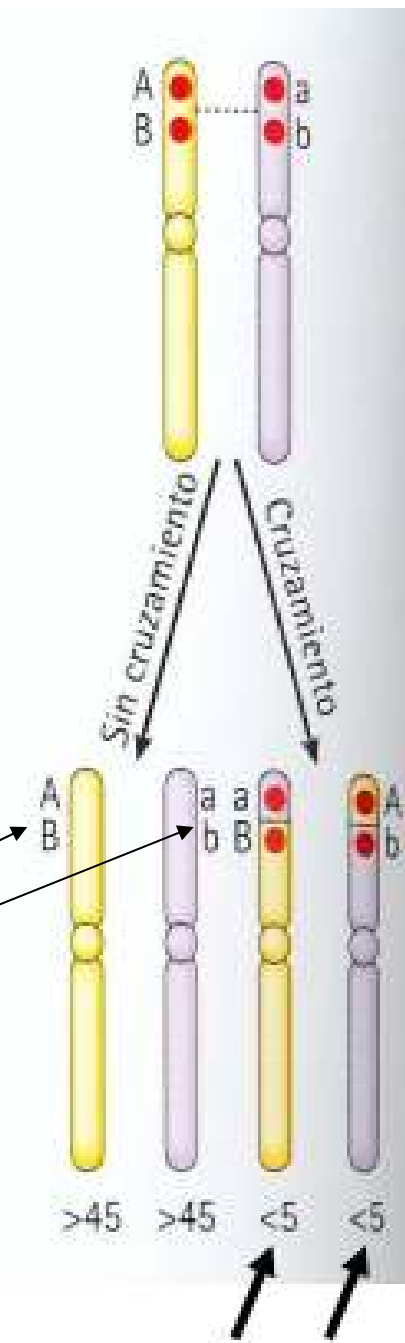


Alelos situados en loci muy próximos en el mismo par de cromosomas homólogos se transmiten juntos, están ligados.



Thompson, 5ª ed., Fig. 8-12

Alelos con una cierta distancia entre ellos, en el mismo par de cromosomas homólogos, pueden separarse o no por sobrecruzamiento meiótico.



Se forman o 2 tipos de gametos distinto (ligamiento completo) o 4 tipos de gametos distintos en los que sus pares alelos (AB y ab) se transmiten juntos con una frecuencia mayor al 25% esperado en una separación a la azar.

¿Qué quiere decir que los alelos de dos genes están ligados?

* Que se transmiten juntos con una frecuencia mayor a la atribuible a su separación al azar durante la meiosis (>25%)

* Alelos situados en loci cercanos en el mismo cromosoma tienden a transmitirse juntos en el mismo gameto y por tanto aparecen con una frecuencia mayor del 25%. Esta frecuencia es mayor cuanto mas cerca se encuentran sus loci en el Cromosoma, siendo del 50% cuando hay ligamiento completo

LOS ALELOS ENTRE LOS QUE HAY UN SOBRECruzAMIENTO SE RECOMBINAN

Cuando en paquitena se sobrecruzan 2 cromátidas homólogas, en los 2 gametos procedentes de esas cromátidas los alelos se combinan de forma distinta a como estaban en el progenitor:

(se recombinan). → En la cromátida (*) a pasa a estar con b y en la cromátida (***) A pasa a estar con B.

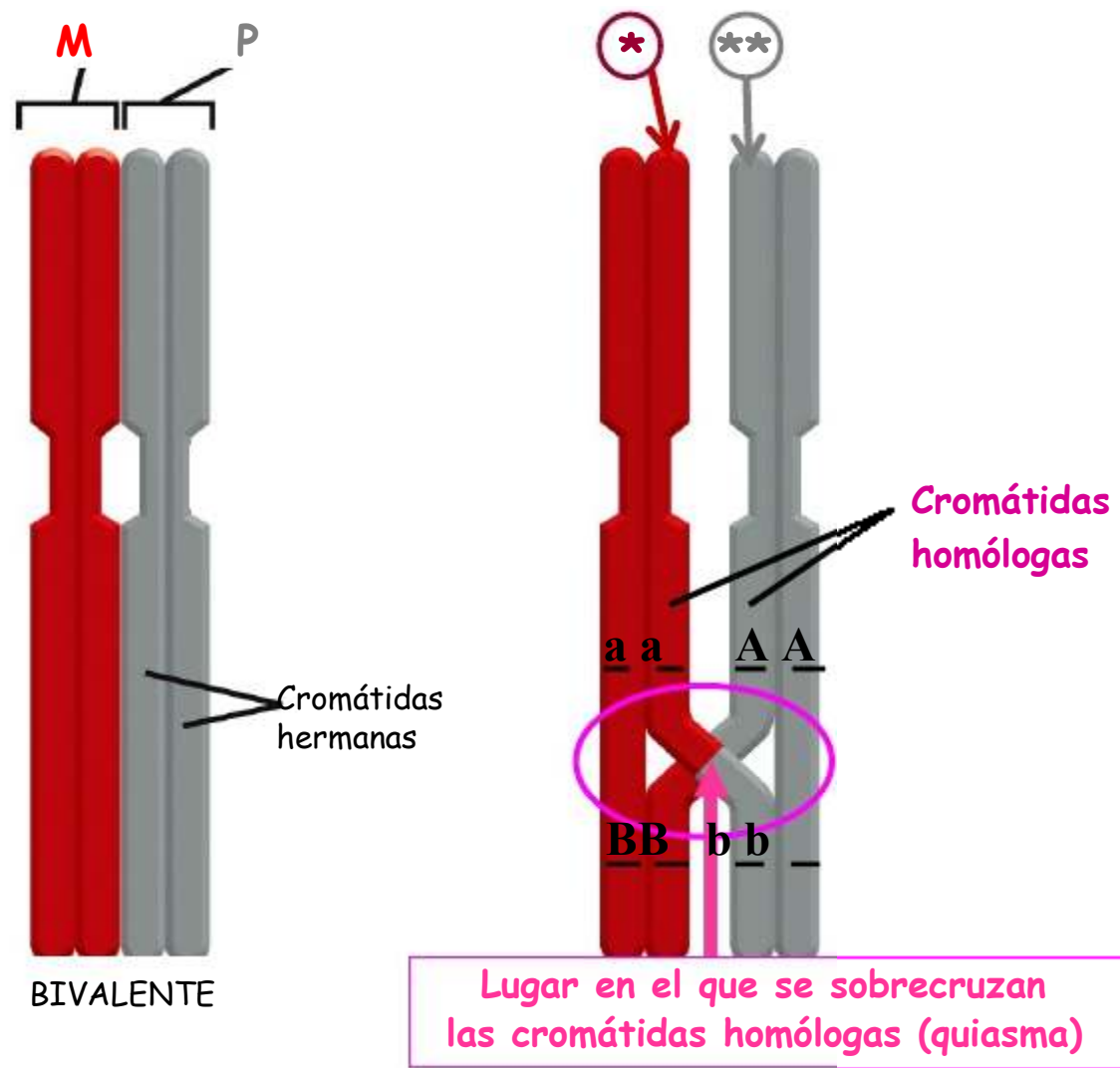


Figure 21-6 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

FRACCIÓN DE RECOMBINACIÓN (θ)

Es la Frecuencia con la que en los gametos los alelos de dos loci se combinan de forma distinta a como estaban combinados en el progenitor

$$\theta = \frac{\text{N}^\circ \text{ de gametos recombinantes}}{\text{N}^\circ \text{ total de gametos}}$$

La fracción de recombinación es una medida de la frecuencia con la que ocurre el sobrecruzamiento o la recombinación entre dos loci determinados (ie Frecuencia de recombinación o Prob. recombinación).

$\theta = 0,0$, ligamiento completo (siempre juntos)(0 % gametos recomb.)
(no se produce sobrecruzamiento en ninguna meiosis.)

$\theta = 0,5$, alelos muy separados o independientes (50% gametos recomb.)
(se produce al menos 1 sobrecruzamiento en todas las meiosis.)

$0 < \theta < 0,5$ alelos ligados (<50% gametos recomb.)
(no se produce sobrecruzamiento en alguna meiosis.)

Cuanto más próximos estén dos loci ligados menor será el valor de θ

DISTANCIA ENTRE LOCI LIGADOS Y FRACCIÓN DE RECOMBINACIÓN (Θ)

Aplicación de este importante concepto:

Dado que cuanto más cerca están los loci menor es su Θ , se puede estimar la distancia genética (aproximada) entre dos loci por su Θ .

Θ se mide en centimorgans (cM).

1cM equivale a $\Theta = 0.01$

(Frecuencia de recombinación=1% . Se produce un sobrecruzamiento en 1 de cada 50 meiosis)

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO

¿CÓMO SE COMPRUEBA SI DOS LOCI ESTÁN LIGADOS?

Están ligados si se heredan juntos con una frecuencia mayor que la atribuible al azar:

- En especies distintas a la humana, se hacen cruces dirigidos y se comparan las proporciones de los fenotipos de los descendientes con las que cabe esperar para genes que se separen al azar, aplicando pruebas estadísticas como la "t" de Student.
- En humanos se analizan árboles familiares con métodos estadísticos como la puntuación "LOD".

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO EN ESPECIES NO HUMANAS

Aplicación de tests estadísticos ("t" de Student) al análisis de la descendencia de cruces dirigidos en especies distintas a la humana.

Si los alelos están ligados no son independientes (sus proporciones fenotípicas no son las de la 2da Ley de Mendel):

- * En la F₂ de cruces de dobles homocigotos de líneas puras (AALL x aall) los fenotipos **no cumplen las proporciones 9:3:3:1**.
- * Y en los cruzamientos "prueba" de dobles heterocigotos con homocigotos recesivos (PpLl x ppll) los fenotipos de la F₁ **no se ajustan a las proporciones 1:1:1:1**.

¡Porque los alelos ligados no se separan al azar en los gametos!

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO EN HUMANOS (ÁRBOLES GENEALÓGICOS)

Como en la especie humana no pueden hacerse "cruzamientos dirigidos"

EL LIGAMIENTO SE ESTUDIA EN ÁRBOLES DE FAMILIAS

Se compara la probabilidad de cada árbol estando -o sin estar- ligados los alelos de esa familia a marcadores, de los que se conoce perfectamente la posición en los cromosomas humanos.

El análisis estadístico que se utiliza para estimar hasta qué punto lo observado en los árboles se separa de lo que se podría esperar si los alelos fueran independientes es la puntuación "lod".

Marcador escogido en una base de datos: conocemos bien su posición en un cromosoma concreto.

¿Está cerca de ese marcador el alelo investigado?

¿?



ESTIMACIÓN DE Θ MEDIANTE LA PUNTUACIÓN "LOD" (z)

"LOD"(z): Logaritmo del cociente de la probabilidad de que se den los datos observados en un árbol concreto estando los dos loci ligados a una distancia igual a Θ ($0 \leq \Theta < 0.5$), y la probabilidad de que se den esos mismos datos por azar, sin que los dos loci estén ligados ($\Theta=0.5$).

$$z = \log_{10} \frac{\text{Prob. Datos observados estando dos loci ligados a una distancia } \Theta \text{ (} 0 \leq \Theta < 0.5 \text{)}}{\text{Prob. Datos observados sin que los dos loci estén ligados (} \Theta = 0.5 \text{)}}$$

$$z = \log_{10} \frac{(1-\Theta)^{n-R} (\Theta)^R}{(0.5)^n} \text{ donde } \begin{cases} n = n^\circ \text{ total de indiv. en la progenie} \\ R = n^\circ \text{ de indiv Recombinantes en la progenie} \end{cases}$$

Para una determinada progenie se calculan los valores de z para distintos valores de Θ .

De esos valores de Z calculados, el valor de Z máximo indica **la distancia** (el valor de Θ para ese z máximo) más probable entre los dos loci.

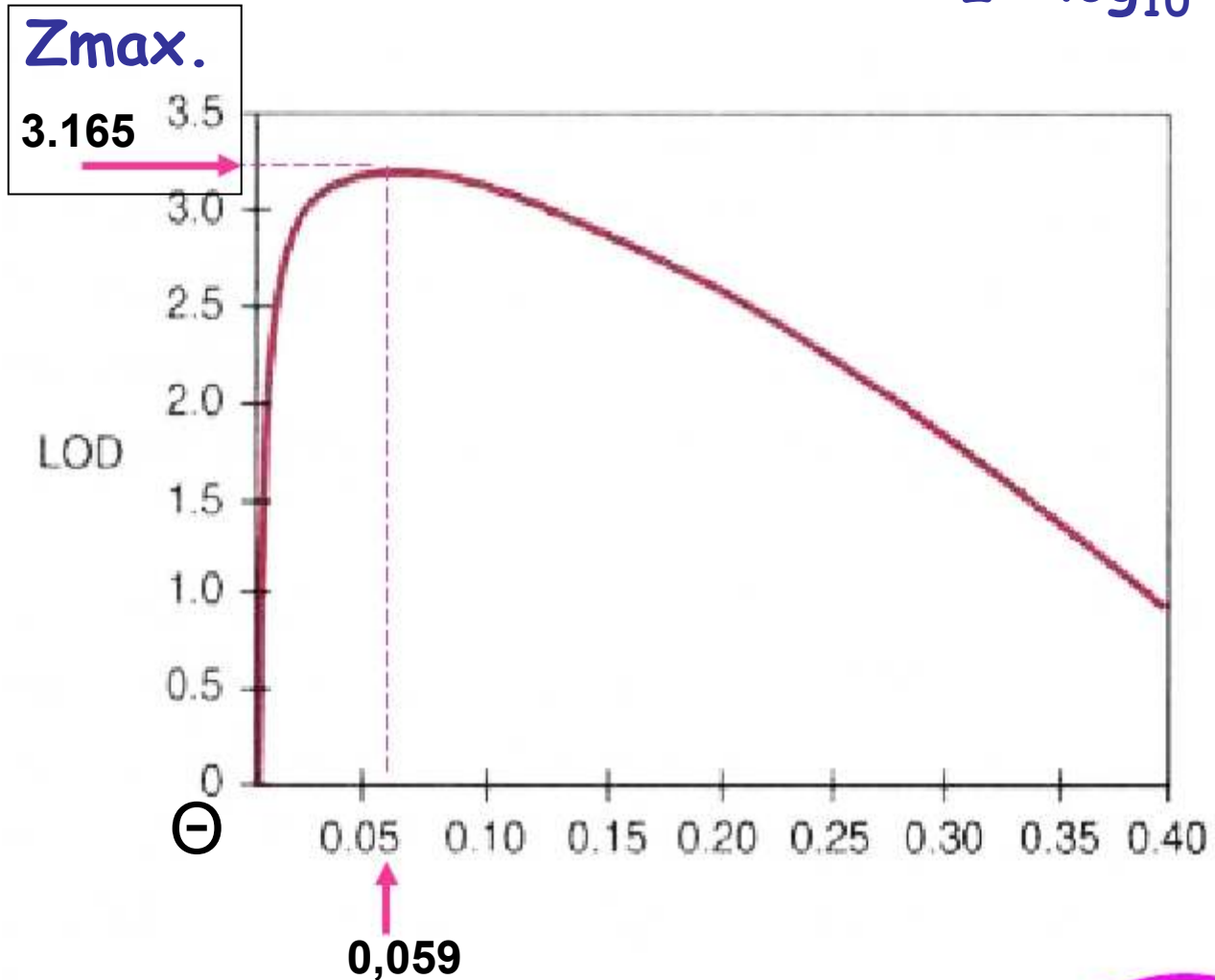
CRITERIO ESTADISTICO

Si z es mayor o igual a $+3$, la probabilidad a favor de que los dos loci estén ligados (a una distancia en cM = Θ) es de 1000 frente a 1.

Si z es menor o igual a -2 es 100 veces más probable que esos loci no estén ligados.

Cálculo de LOD (z) en un árbol concreto

$$z = \log_{10} \frac{(1 - \Theta)^{n-m} (\Theta)^m}{(0.5)^n}$$



Se calcula con el ordenador el LOD para valores de Θ entre 0 y 0,4. Vemos que la mayor puntuación de LOD (3.165) se obtuvo para una $\Theta = 0,059$.

Así que la distancia más probable entre los dos loci es 5,9 cM.

Como $z > +3$, es >1000 veces más probable que se den estos datos estando los dos loci ligados que si fueran independientes y

aceptamos que estos Loci están ligados

$\Theta =$	0	0.05	0.10	0.15	0.20	0.3	0.4	\hat{z}	$\hat{\theta}$
LOD	$-\infty$	3.16	3.08	2.86	2.57	1.82	0.89	3.165	0.059

Gelehrter y col. '98 Fig. 9-6

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO EN ÁRBOLES GENEALÓGICOS

El cálculo de LOD (z):

Por utilizar una base logarítmica, **permite la suma de resultados de distintos árboles**. Su significación estadística aumenta cuantos más árboles de familias con la misma enfermedad se estudien.

Le debemos la **localización de numerosos genes que causan enfermedades**.

Es una herramienta estadística básica para **elaborar mapas genéticos** de los cromosomas humanos, como veremos en el Tema 29.

