

GENÈTICA NO MENDELIANA

Interaccions gèniques:

desviacions de les proporcions

mendelianes

- Els patrons de l'herència són més complexos que el previst per la simple genètica mendeliana.
- Mendel va triar la pesolera, que va resultar tenir una base genètica relativament simple: cada caràcter estudiat estava determinat per un gen, per al qual només hi havia dos al·lels, un amb dominància completa respecte de l'altre.
- Aquestes condicions però, no es compleixen en tots els caràcters heretables, ni tan sols en tots els caràcters de la pesolera. La relació entre el genotip i el fenotip poques vegades és tan simple.
- Tot i així, la utilitat de la genètica mendeliana és grandiosa ja que els principis de segregació i distribució independents s'apliquen inclús a patrons d'herència més complexos.

Patrons d'herència no descrits per Mendel

- Herència intermèdia
- Codominància
- Al·lelisme múltiple
- Epístasi
- Herència poligènica o quantitativa
- Pleotropia
- etc.

Herència intermèdia o dominància incompleta

- L'hibrid de la F1 presenta un fenotip intermedi entre els fenotips dels progenitors homozigots.

Exemple:

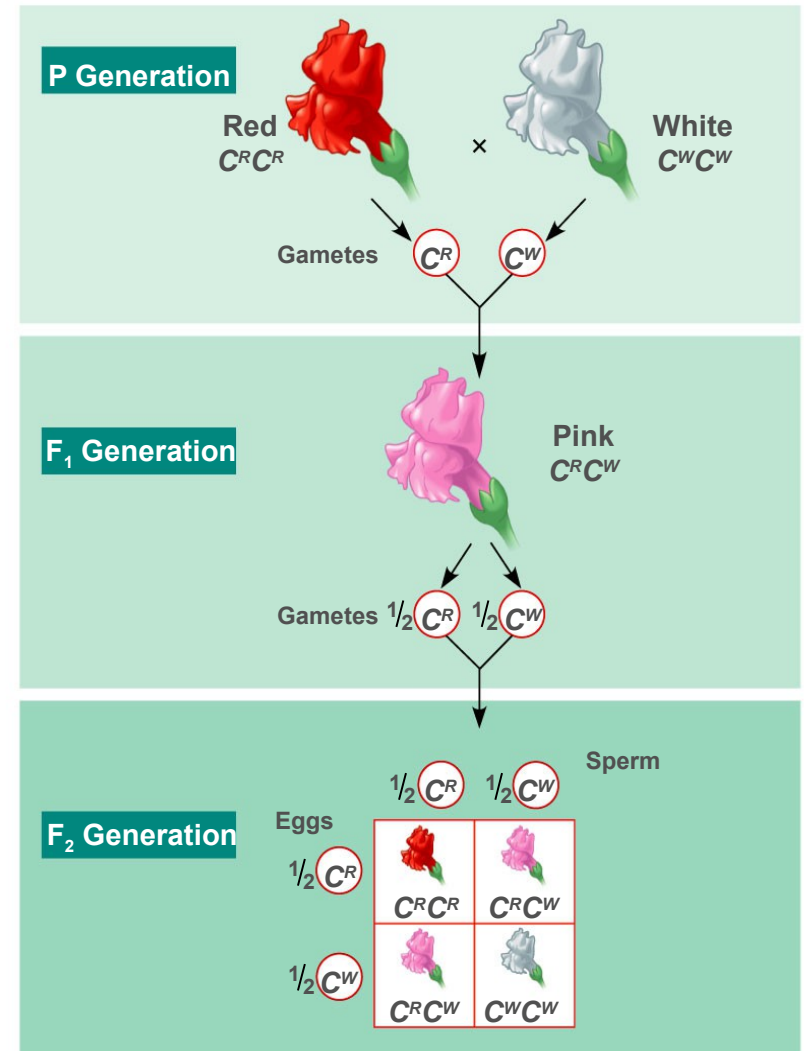
Flor de nit (*Mirabilis jalapa*)

Quan plantes de línia pura de flors vermelles s'encreuen amb plantes de línia pura de flors blanques, tots els híbrids de la F1 tenen flors rosa.

El color de la flor d'aquesta planta està determinat per 2 gens al·lèls:

C^R i C^W

Genotips	Fenotips
$C^R C^R$	Vermell
$C^R C^W$	Rosa
$C^W C^W$	Blanc



La segregació dels al·lèls en els gàmetes de les plantes F1, produeix una generació F2 amb una proporció de 1:2:1, tant per als genotips com per als fenotips.



Bases bioquímiques de la dominància incompleta

- L'al·lel C^R codifica per a un enzim responsable de la síntesi del pigment vermell a partir d'un precursor.
- La quantitat de pigment vermell produït depèn de la quantitat d'enzim present, la qual cosa depèn del nombre de còpies de l'al·lel. **Efecte de dosis.**
- L'al·lel C^W a l'expressar-se produeix un enzim no funcional i provoca absència de pigment, com a conseqüència els homozigots per a l'al·lel ($C^W C^W$) són blancs.
- El fenotip rosa que manifesten els heterozigots resulta del fet que les flors dels heterozigots ($C^R C^W$) tenen menys pigment vermell que els homozigots vermells ($C^R C^R$).
- En l'herència dominant això no passa. Per exemple en el cas del color de la flor de la planta del pésol, els heterozigots (Pp) per al color porprat de la flor produeixen suficient pigment per a que les flors siguin d'un color porprat idèntic al color porprat de les plantes homozigotes (PP).



Genotips	Fenotips
$C^R C^R$	Vermell
$C^R C^W$	Rosa
$C^W C^W$	Blanc

Activitat:
Encreuament dihíbrid amb herència intermèdia

 	$1/4 A_1B_1$	$1/4 A_1B_2$	$1/4 A_2B_1$	$1/4 A_2B_2$
$1/4 A_1B_1$	$A_1A_1B_1B_1$			
$1/4 A_1B_2$				
$1/4 A_2B_1$				
$1/4 A_2B_2$				

Razón genotípica ?

Número fenotipos distintos? Razón fenotípica ?

Activitat:
Encreuament dihíbrid amb herència intermèdia

 	$1/4 A_1B_1$	$1/4 A_1B_2$	$1/4 A_2B_1$	$1/4 A_2B_2$	Razón genotípica ?
$1/4 A_1B_1$	$A_1A_1B_1B_1$	$A_1A_1B_1B_2$	$A_1A_2B_1B_1$	$A_1A_2B_1B_2$	1:1:2:2:4:2:2:1:1
$1/4 A_1B_2$	$A_1A_1B_2B_1$	$A_1A_1B_2B_2$	$A_1A_2B_2B_1$	$A_1A_2B_2B_2$	
$1/4 A_2B_1$	$A_2A_1B_1B_1$	$A_2A_1B_1B_2$	$A_2A_2B_1B_1$	$A_2A_2B_1B_2$	
$1/4 A_2B_2$	$A_2A_1B_2B_1$	$A_2A_1B_2B_2$	$A_2A_2B_2B_1$	$A_2A_2B_2B_2$	

Número fenotipos distintos? 9 Razón fenotípica ? 1:1:2:2:4:2:2:1:1

Codominància

- Els híbrids presenten les característiques de les dues races pures alhora.



Exemple: Grup sanguini MN

L'herència d'aquest grup sanguini està determinada pel gen L humà.

Aquest gen codifica per a una glicoproteïna de la membrana plasmàtica dels glòbuls vermells.

El gen L presenta 2 al·lells:

L^M : codifica per a la glicoproteïna de tipus M

L^N : codifica per a la glicoproteïna de tipus N

Genotips	Fenotips
$L^M L^M$	Totes les glicoproteïnes de membrana dels glòbuls vermells són de tipus M
$L^M L^N$	Els glòbuls vermells presenten algunes glicoproteïnes de membrana de tipus M i algunes de tipus N.
$L^N L^N$	Totes les glicoproteïnes de membrana dels glòbuls vermells són de tipus N

L^M i L^N són codominants ($L^M = L^N$)

Codominance: both alleles expressed

Red = $C^R C^R$

White = $C^W C^W$

Hybrid = $C^R C^W$

Monohybrid:

$C^R C^R \otimes C^W C^W$



$F_1 \quad C^R C^W$

$F_2 \quad \frac{1}{4} C^R C^R$

$\frac{1}{2} C^R C^W$

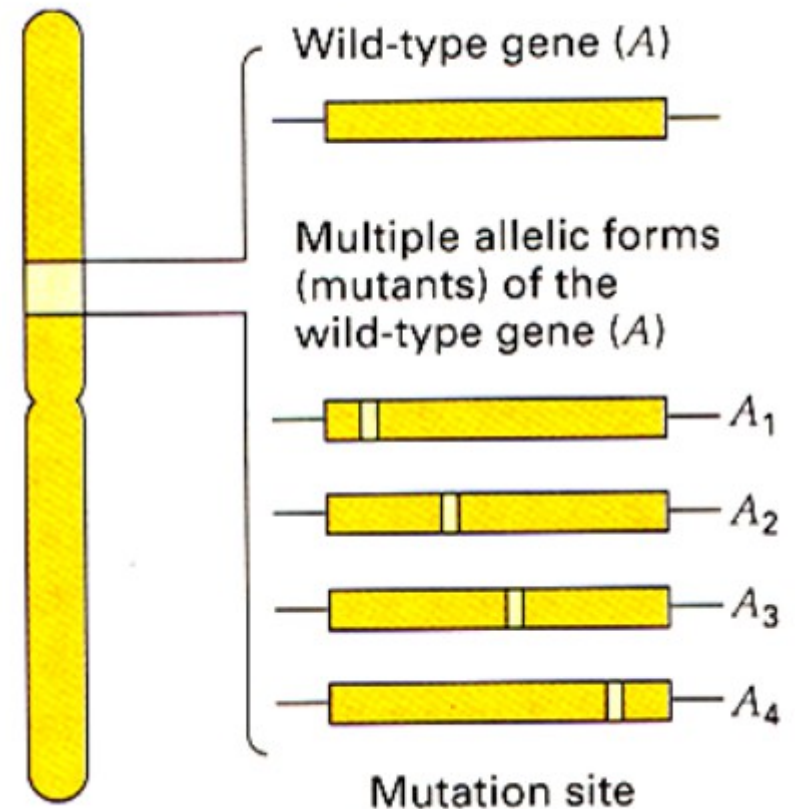
$\frac{1}{4} C^W C^W$

Codominant expression of petal pigment
in a *Camellia*



Al·lelisme múltiple

- Es parla d'al·lelisme múltiple quan un gen presenta més de dos formes al·lèliques (malgrat que un individu només en pot tenir dos).
- Exemples:
 - Grup sanguini humà ABO
 - Color del pèl dels conills
 - Color dels ulls en *Drosophila*

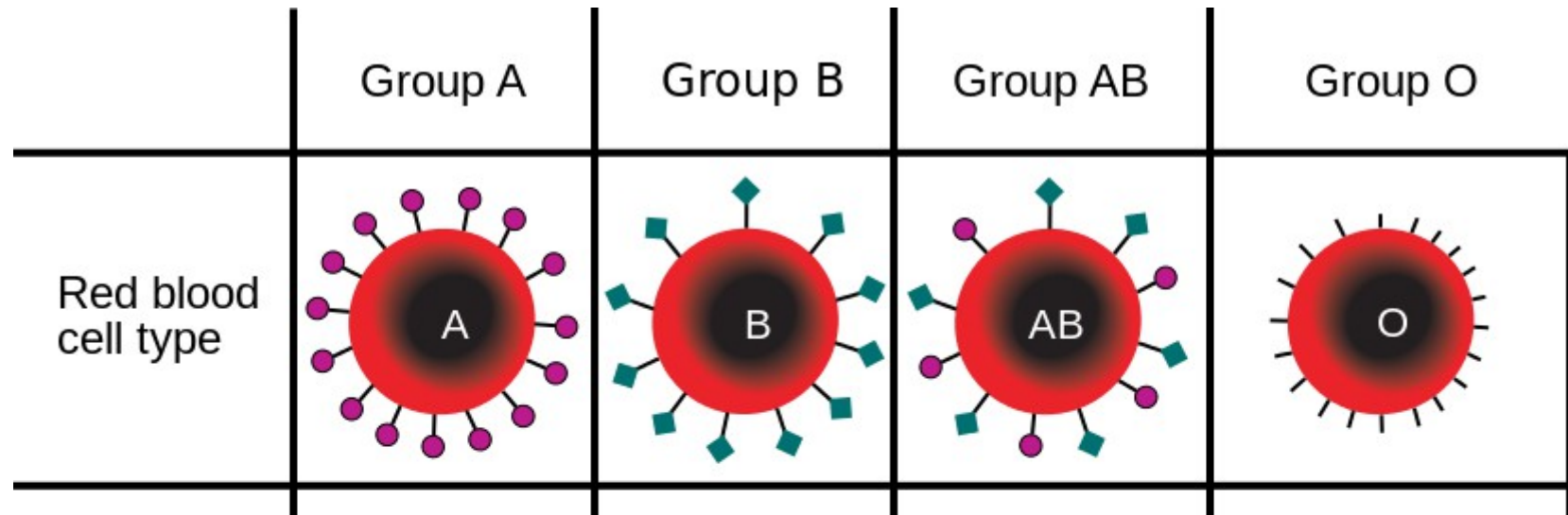


Un exemple d'al·lelisme múltiple:

El grup sanguini humà ABO

Grup sanguini ABO

Existeixen quatre fenotips possibles per aquest caràcter. El grup sanguini d'una persona pot ser A, B, AB, O. Aquestes lletres fan referència a dos hidrats de carboni que és possible trobar a la superfície dels glòbuls vermells. Els antígens de superfície dels eritròcits d'una persona poden tenir l'hidrat de carboni A (grup sanguini A), el B (grups sanguini B), tots dos (grups sanguini AB) o cap (grup sanguini O).



Herència dels grups sanguinis humans ABO

- L'herència d'aquest grup sanguini depèn d'un gen, *el gen I*, amb 3 al·lells:
 - I^A : codifica per a l'enzim responsable de l'addició de l'hidrat de carboni A.
 - I^B : codifica per a l'enzim responsable de l'addició de l'hidrat de carboni B.
 - i : l'enzim codificat per aquest al·lel no addiciona ni A ni B.
- Els al·lells I^A i I^B són dominants respecte l'al·lel i i codominants entre ells.

$$I^A > i$$

$$I^B > i$$

$$I^A = I^B$$

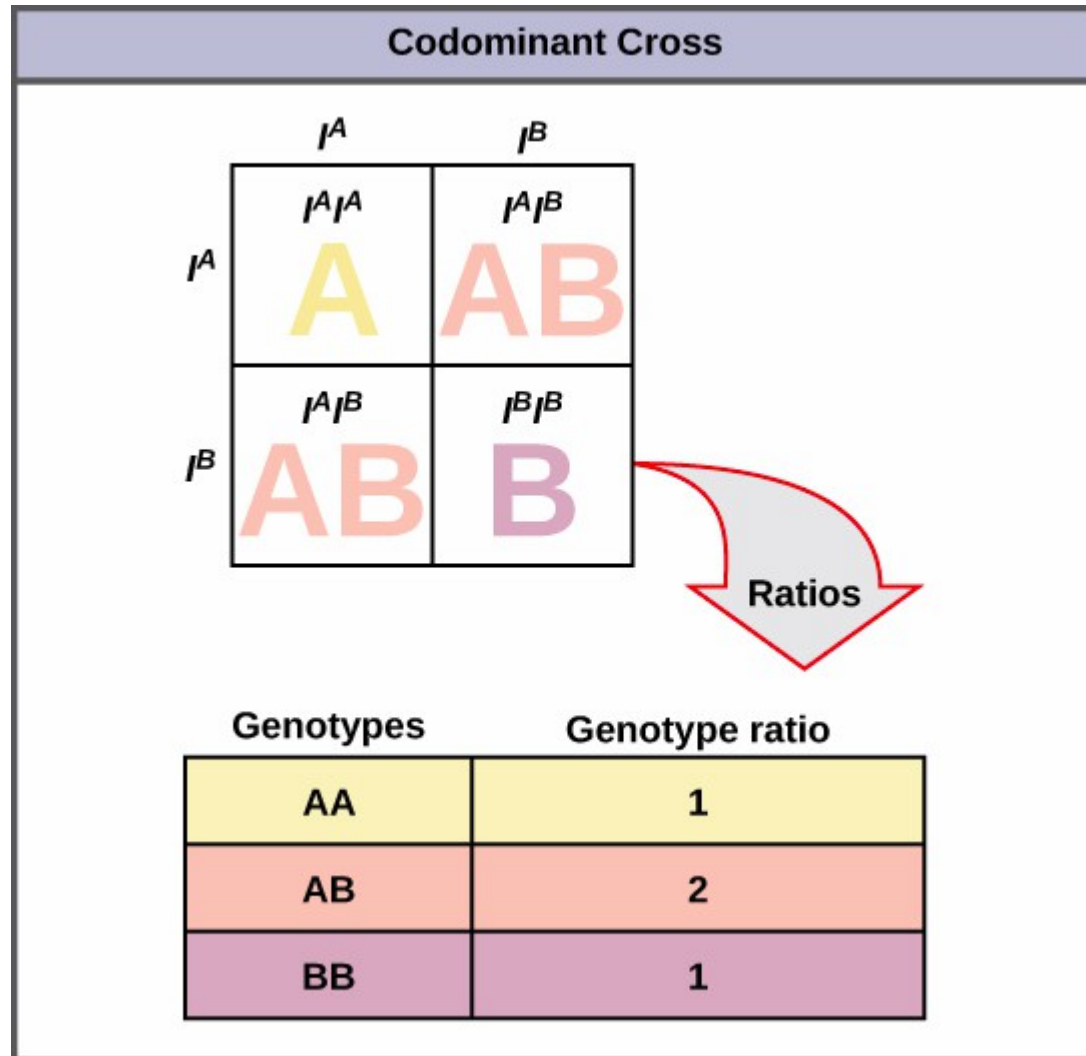
- Com cada persona és portadora de 2 al·lells són possibles 6 genotips que donen lloc a quatre fenotips:

Genotips	Fenotips (grup sanguini)
$I^A I^A$ o $I^A i$	Sang de tipus A
$I^B I^B$ o $I^B i$	Sang de tipus B
$I^A I^B$	Sang de tipus AB (tots dos al·lells s'expressen)
ii	Sang de tipus 0 (els seus eritròcits no tenen ni l'hidrat de carboni A ni el B)

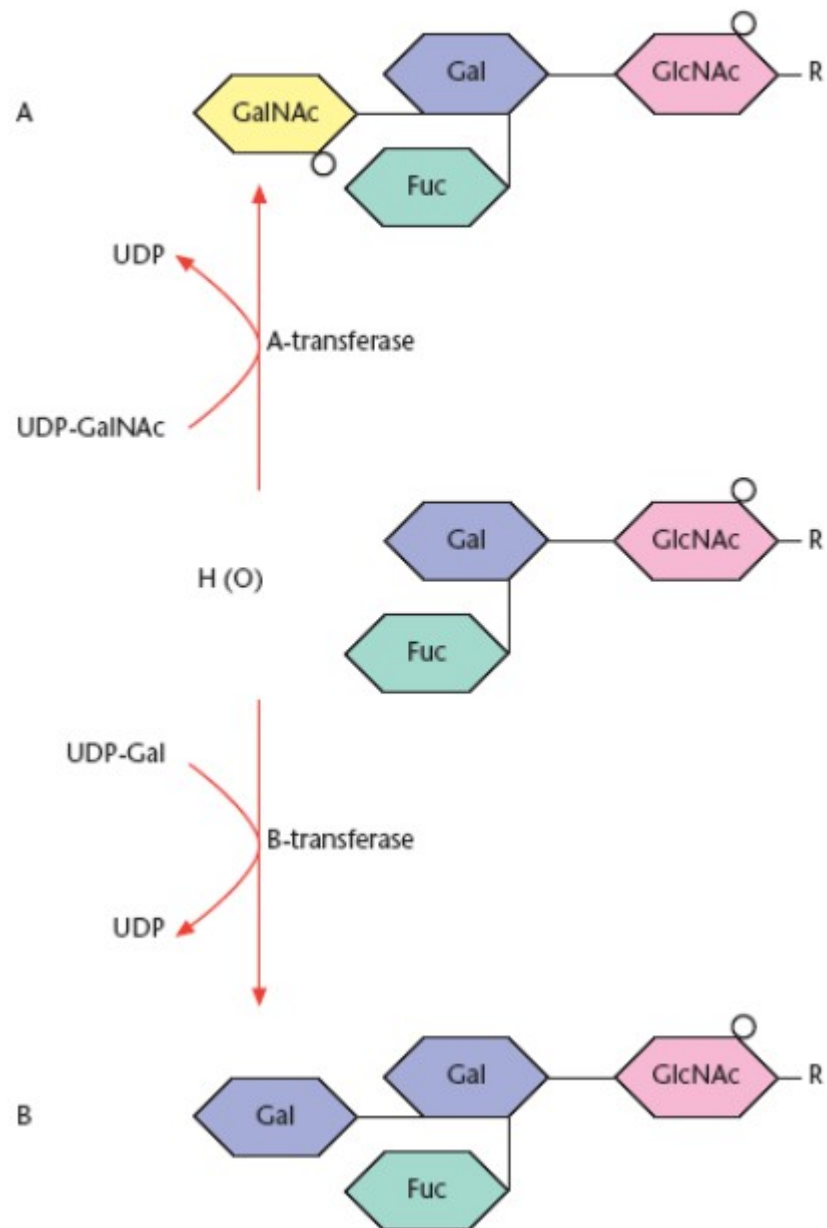
Inheritance of the ABO Blood System in Humans

	I^A	I^B	i
I^A	$I^A I^A$ A	$I^A I^B$ AB	$I^A i$ A
I^B	$I^B I^A$ AB	$I^B I^B$ B	$I^B i$ B
i	$i I^A$ A	$i I^B$ B	$i i$ O

Un encreuament entre heterozigots portadors dels dos al·lells codominants ($I^A I^B \times I^A I^B$) produeix 3 genotips ($I^A I^A$, $I^A I^B$, $I^B I^B$) diferents i tres fenotips diferents (A, AB, B) en proporció: 1:2:1.



Bases moleculares de la genética de los grupos sanguíneos

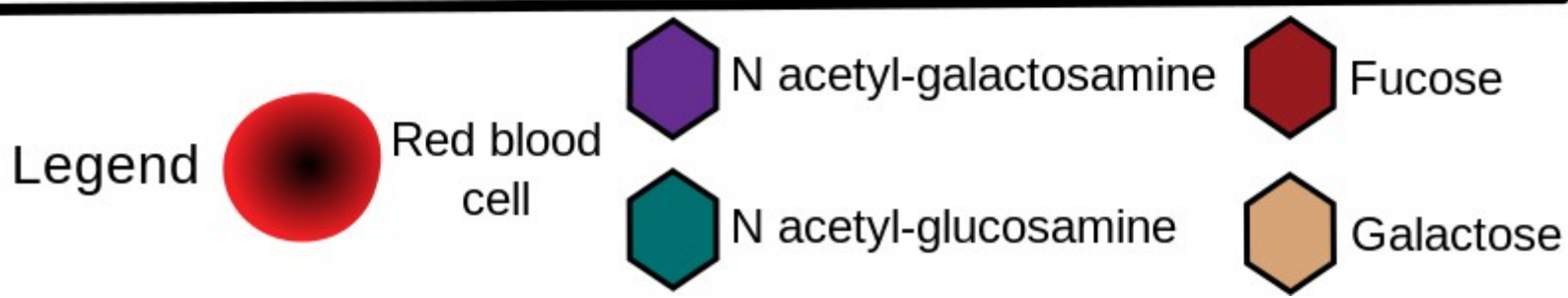
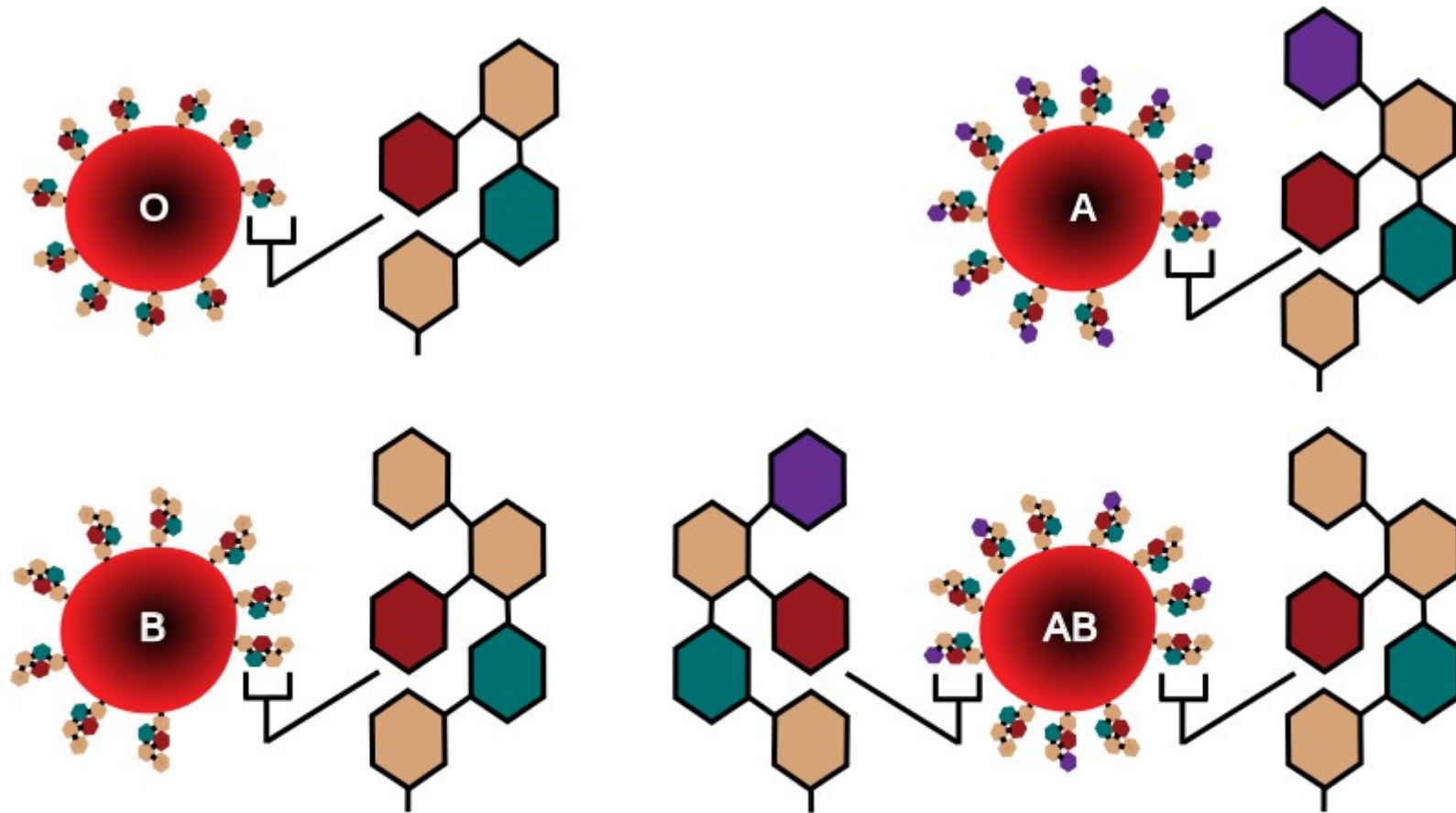


Los alelos A/B codifican glicosiltransferasas con distinta especificidad:

A: añade N-acetil galactosamina

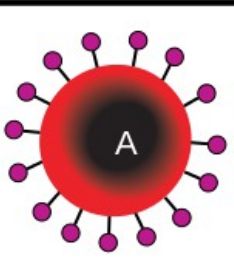
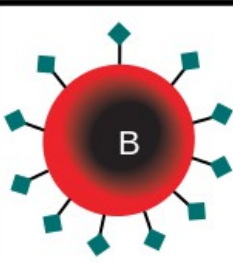
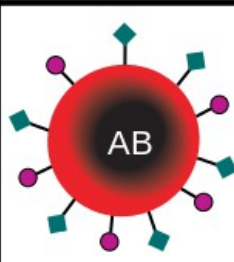
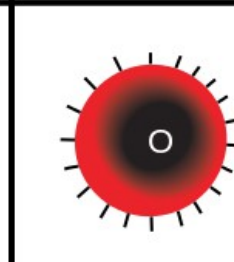
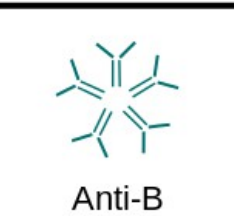
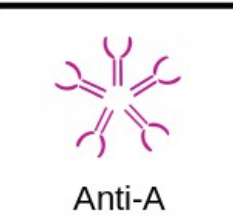
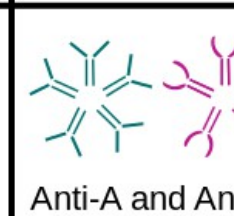
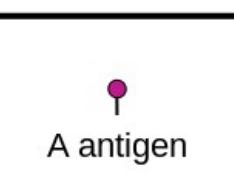
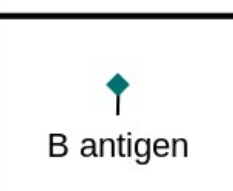
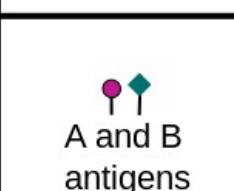
B: añade galactosa

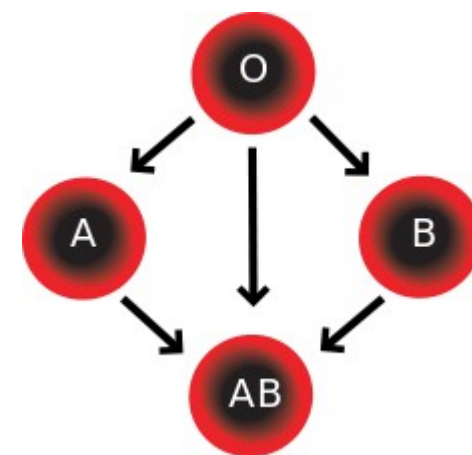
O: codifica una enzima inactiva

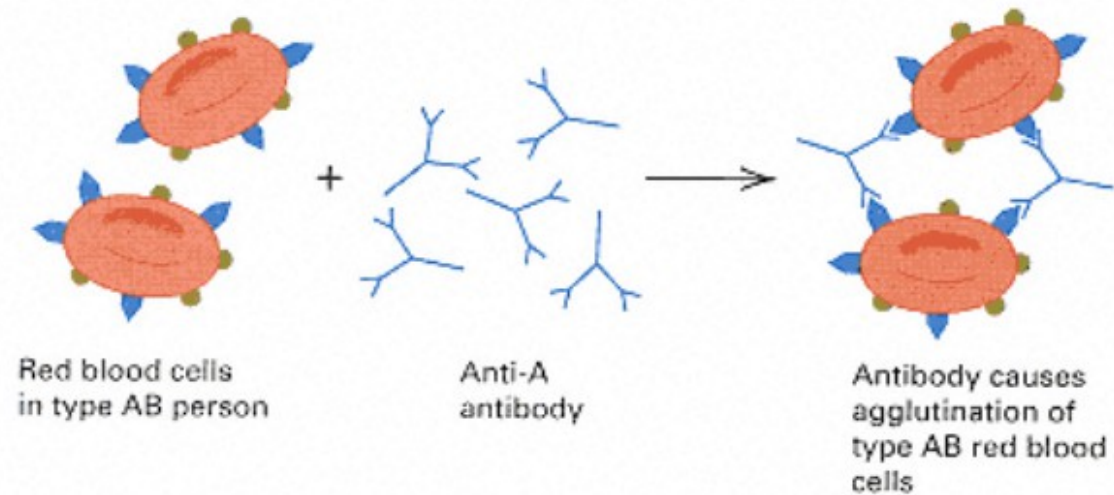
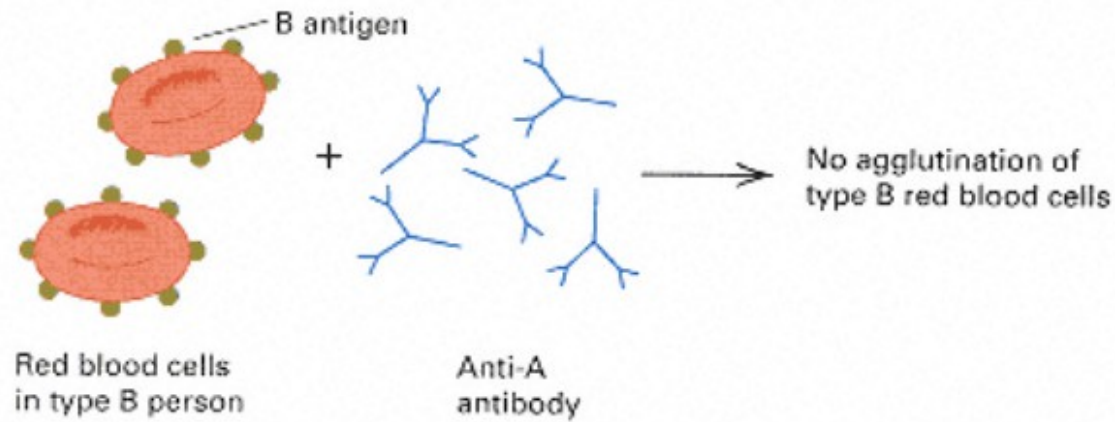
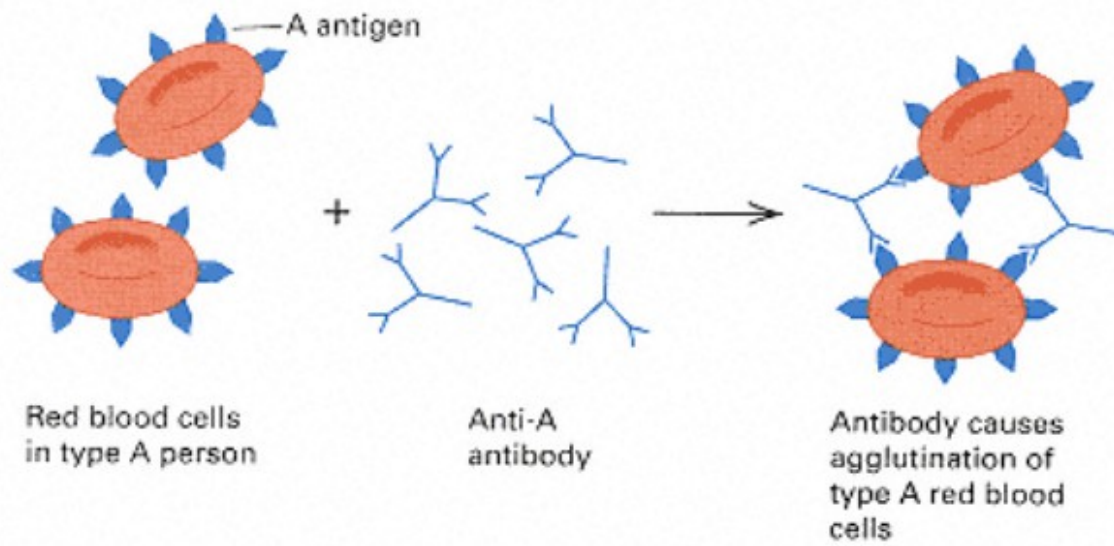


Cadena oligosacàrida dels glicolípids i glicoproteïnes de la membrana dels glòbuls vermells (antígens de superfície)

Compatibilitat dels grups sanguinis ABO

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None









Un exemple d'al·lelisme múltiple:

Color del pèl dels conills

Quatre al·lells: C^+ , C^{ch} , C^h , C^a

Relació de dominància: $C^+ > C^{ch} > C^h > C^a$

	<u>Genotype</u>	<u>Phenotype</u>
 Albino	cc	White hairs over the entire body
 Himalayan	$c^h c^h$	Black hairs on the extremities; white hairs everywhere else
 Chinchilla	$c^{ch} c^{ch}$	White hair with black tips on the body
 Wild-type	$c^+ c^+$	Colored hairs over the entire body

Genotip	Fenotip
$C^a C^a$	Albí
$C^h C^h$ $C^h C^a$	Himalaia
$C^{ch} C^{ch}$ $C^{ch} C^h$ $C^{ch} C^a$	Xinxilla
$C^+ C^+$ $C^+ C^{ch}$ $C^+ C^h$ $C^+ C^a$	Salvatge (agouti)

Un exemple d'al·lelisme múltiple:

Color dels ulls en Drosophila

Existeixen múltiples al·lells causants del color dels ulls en *Drosophila* que fan variar la intensitat del color des del vermell o salvatge fins al blanc, passant per diferents fenotips intermedis.

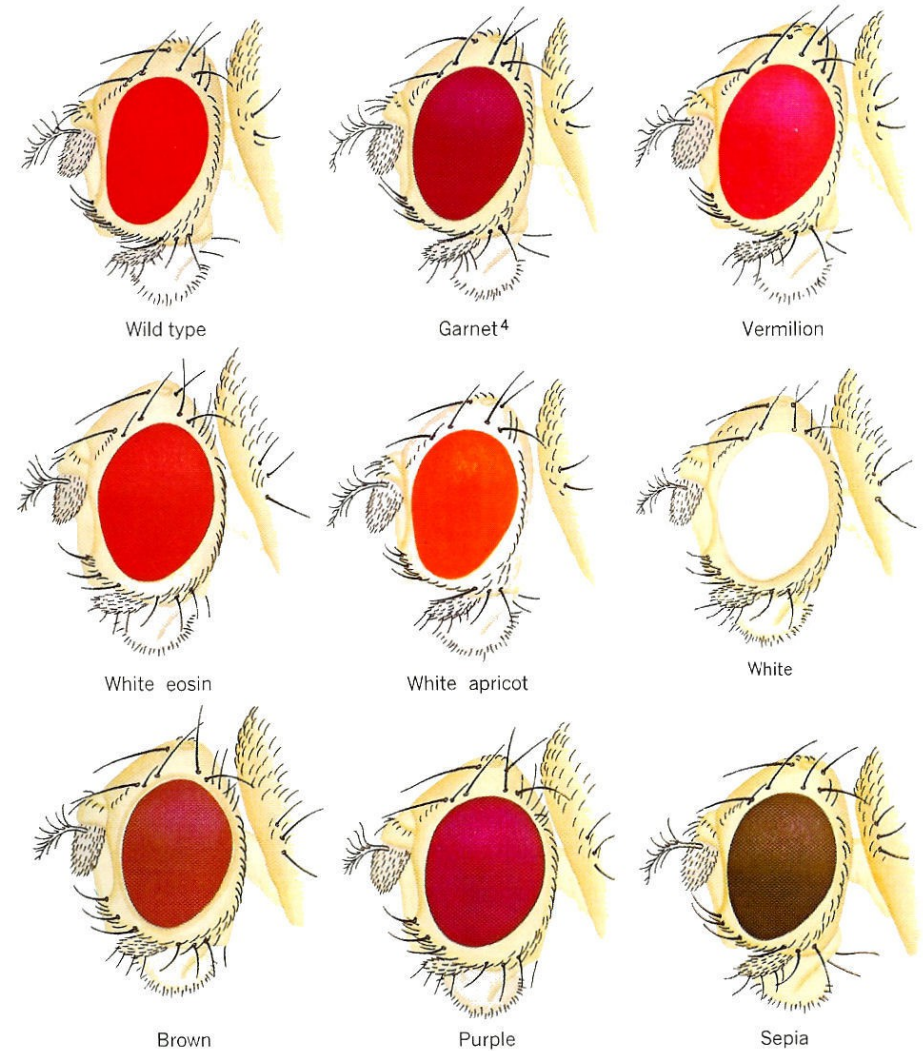
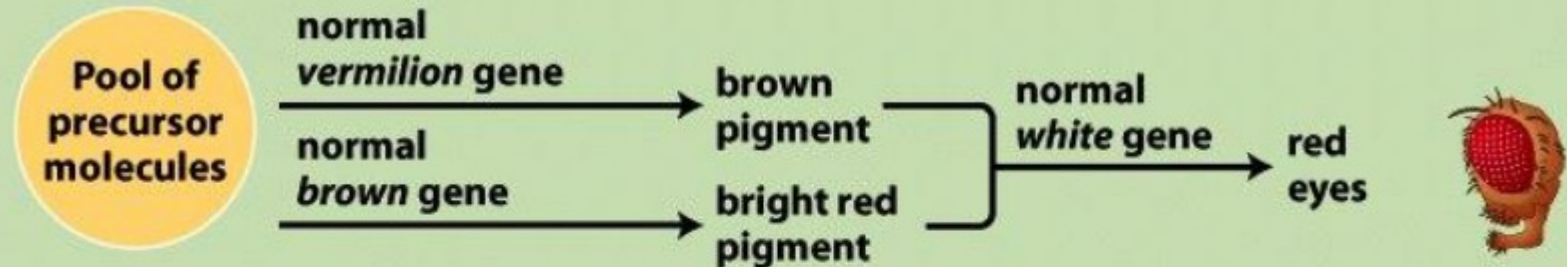


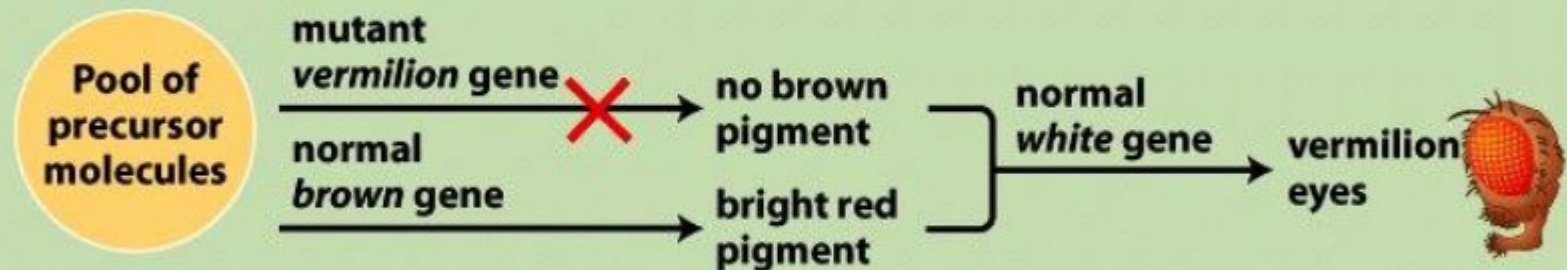
Plate I. *Some eye colors in Drosophila melanogaster.* (After E. M. Wallace, in *An Introduction to Genetics* by Sturtevant and Beadle, Saunders, 1938.)

Interacting mutations affect eye color in *Drosophila*

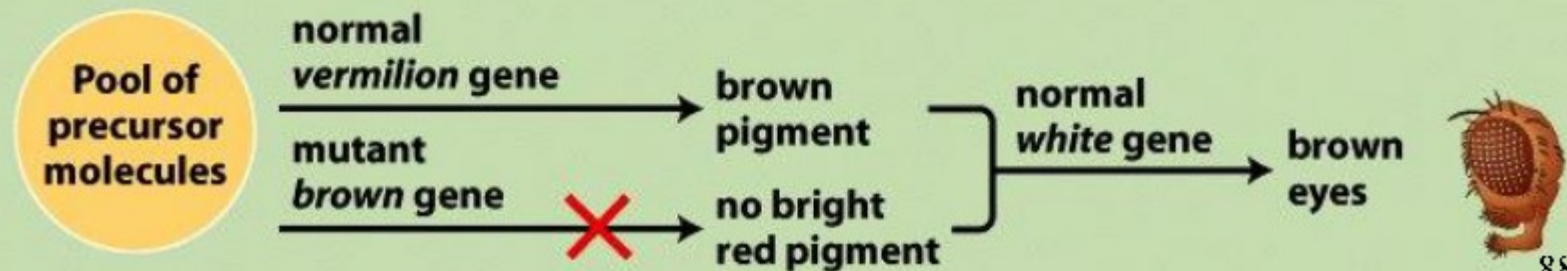
(a) All genes normal



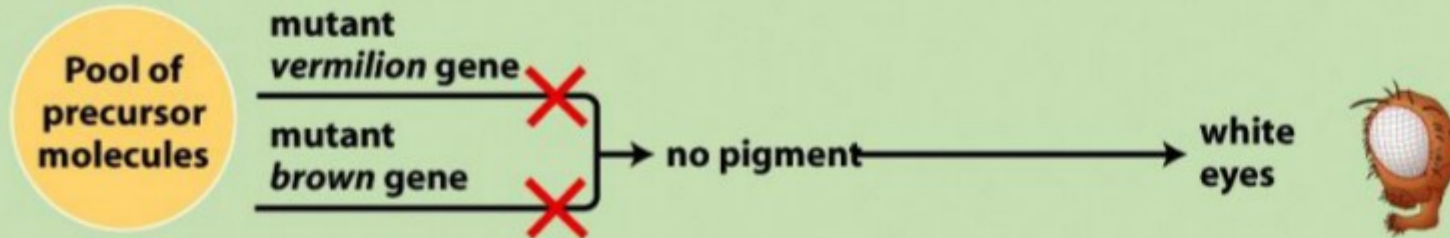
(b) One mutant gene: *vermilion*



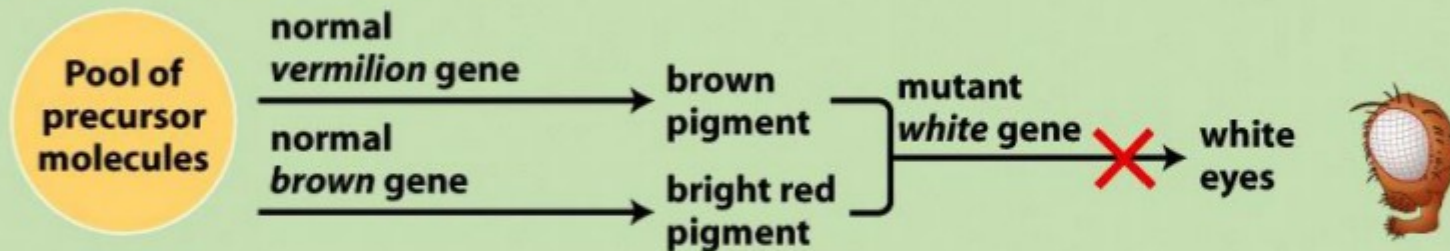
(c) One mutant gene: *brown*



(d) Two mutant genes: *vermilion* and *brown*



(e) One mutant gene: *white*



- Multiple genes affect eye color
- Some genes interact
- More than one genotype leads to white eyes

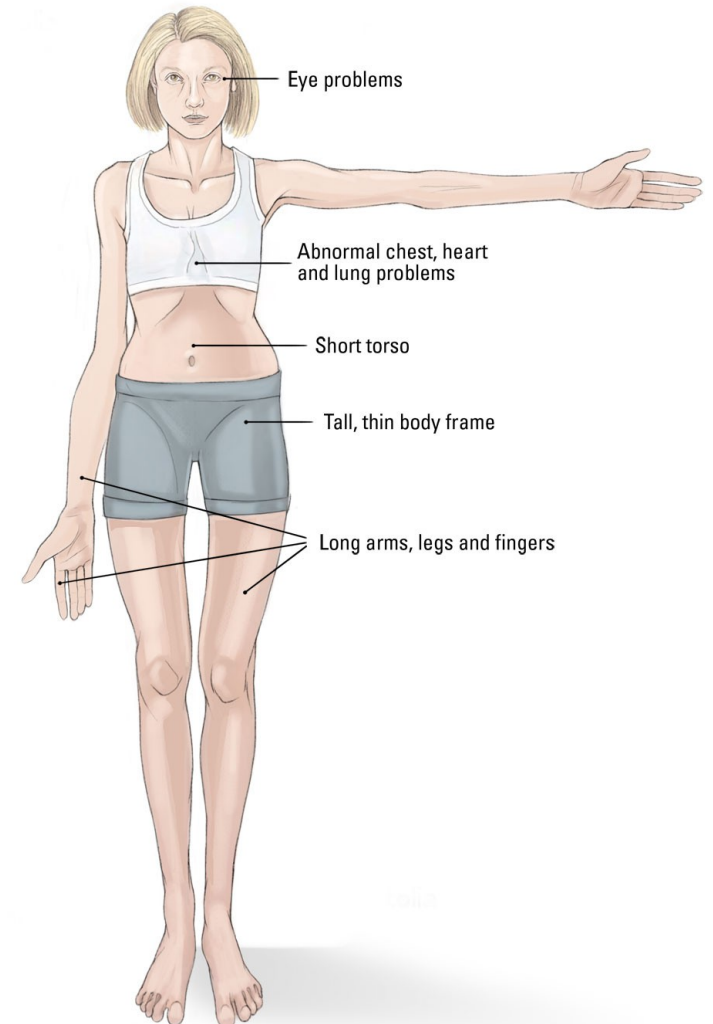
Pleotropia

- Es parla de pleotropia quan un **sol gen té múltiples efectes fenotípics**. La majoria de gens tenen efectes pleotròpics.
- Exemples: gen causant de la síndrome de Marfan, gen causant de l'anèmia falciforme, gen causant de la fenilcetonúria, etc.

Síndrome de Marfan (FBN1)

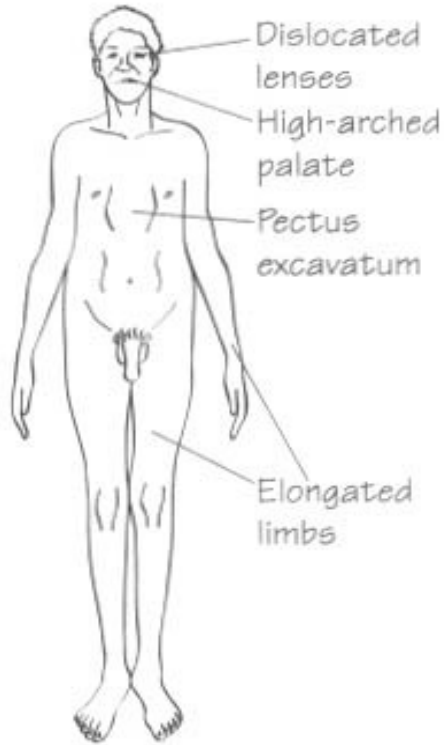
La causa de la síndrome de Marfan és l'alteració d'un gen (autosòmic dominant) que codifica la proteïna *fibrilina* del teixit connectiu. Tot i només estar implicat un gen, les persones amb el síndrome de Marfan mostren més de 30 efectes diferents: alçada elevada, cames i mans desproporcionadament llargues, tòrax de forma anòmala, problemes cardíacs molt greus, problemes oculars, problemes pulmonars...

Marfan syndrome

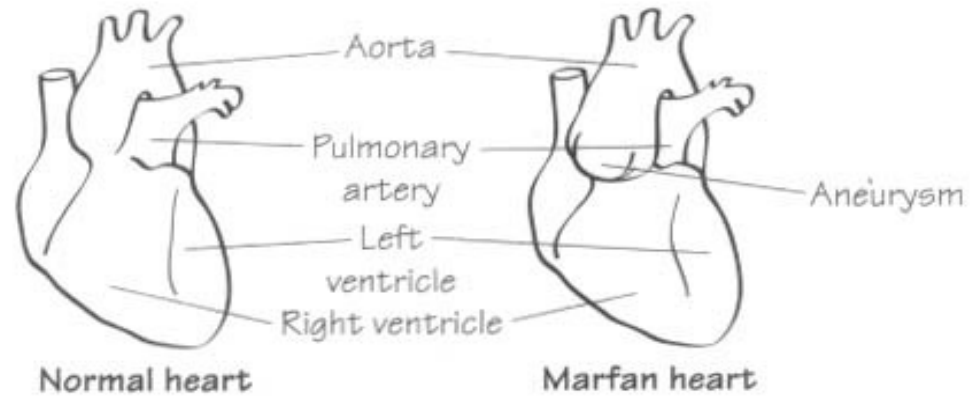


Marfan syndrome

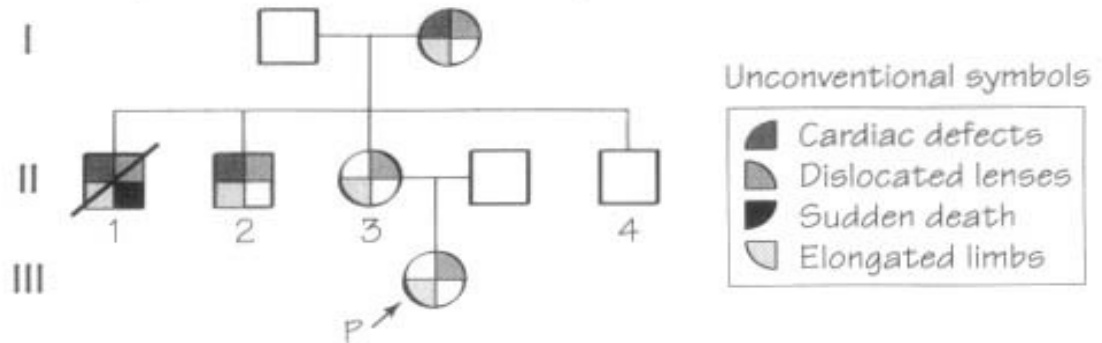
Adult heterozygote showing tall stature



Heart defect



Family pedigree showing variable expression

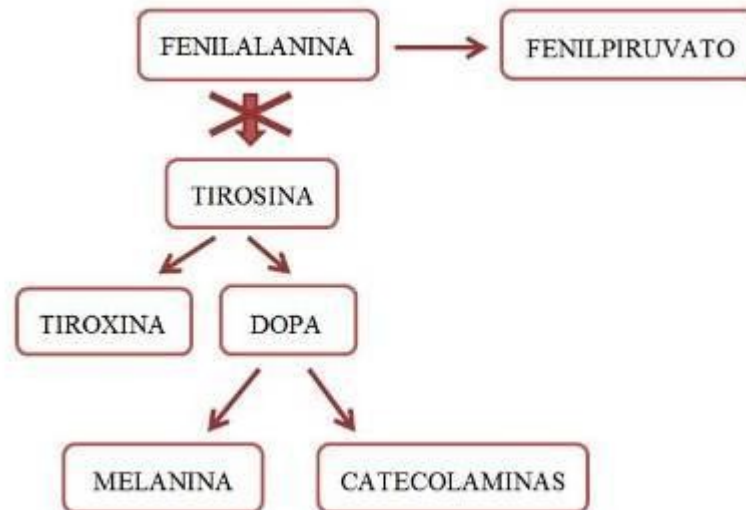


Fenilcetonúria (PKU)

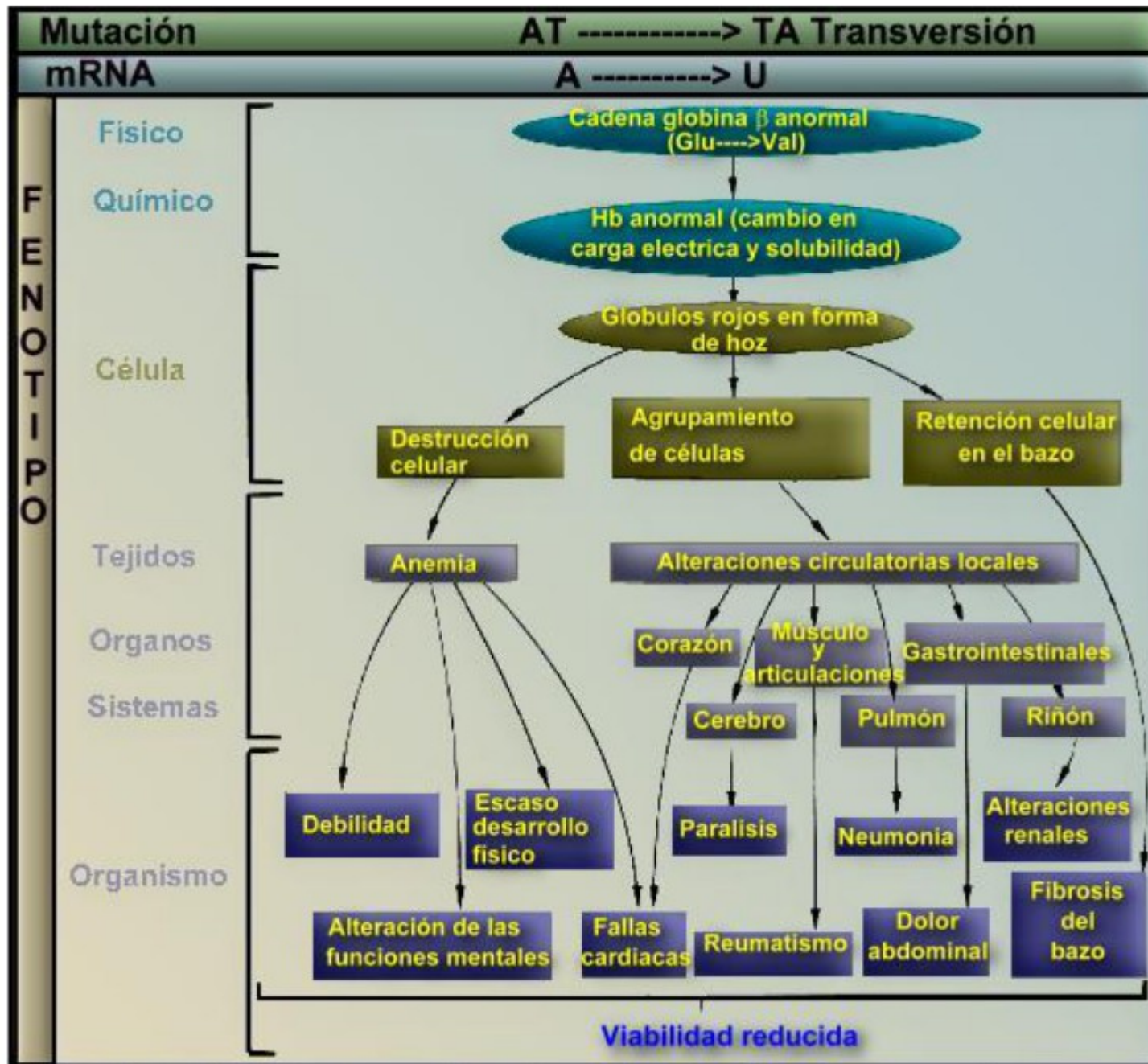
La fenilcetonúria és una malaltia genètica (autosòmica recessiva) deguda a la falta de l'enzim que ajuda a transformar l'aminoàcid fenilalanina (phe) en l'aminoàcid tirosina (tyr). Com a conseqüència, la fenilalanina i altres molècules relacionades, com l'àcid fenilpirúvic (neurotòxiques), s'acumulen. Aquestes molècules interfereixen en el desenvolupament del sistema nerviós i produeixen un retard mental greu, cap petit, pèl de color clar...

Si els individus amb PKU s'identifiquen al néixer i segueixen una dieta amb poca fenilalanina, llavors es desenvolupen amb normalitat.

En molt països, es fa una prova de rutina al néixer per detectar el dèficit d'aquest enzim.



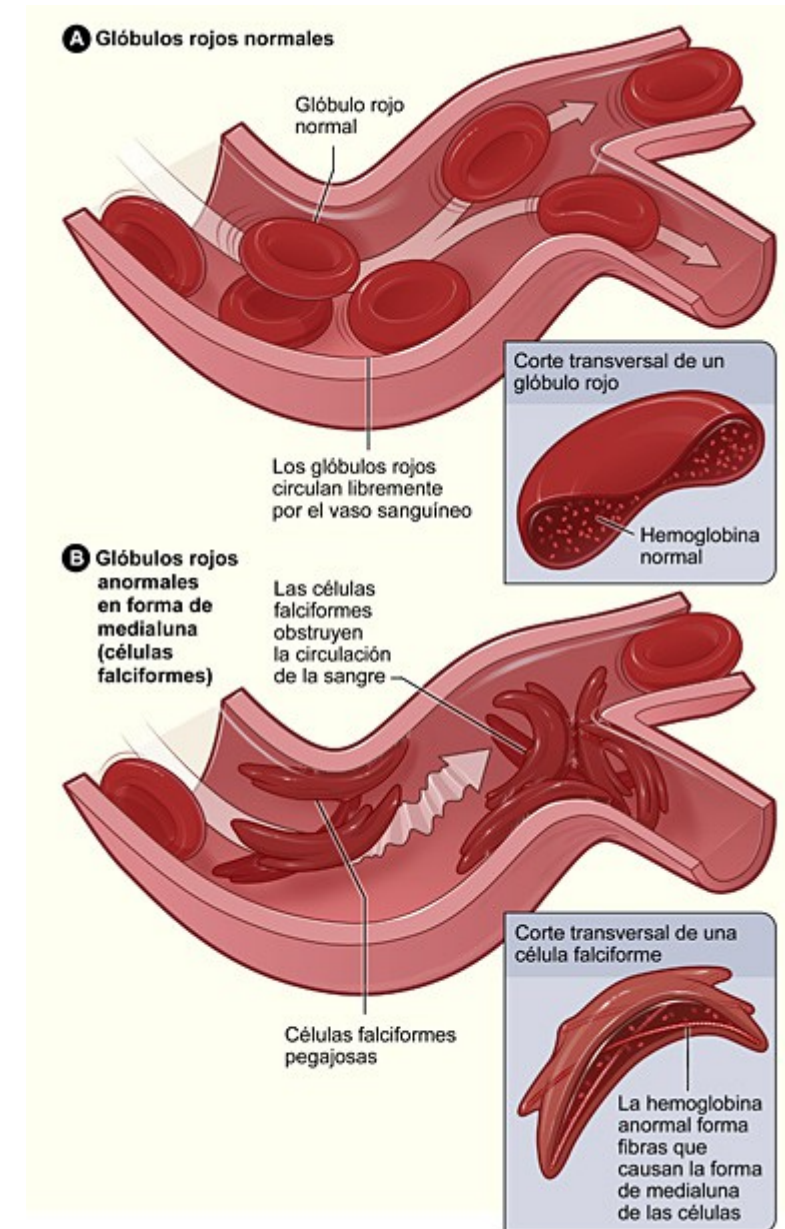
El gen causant de l'anèmia de les cèl·lules falciformes, o anèmia drepanocítica, és un altre exemple de gen pleotròpic.



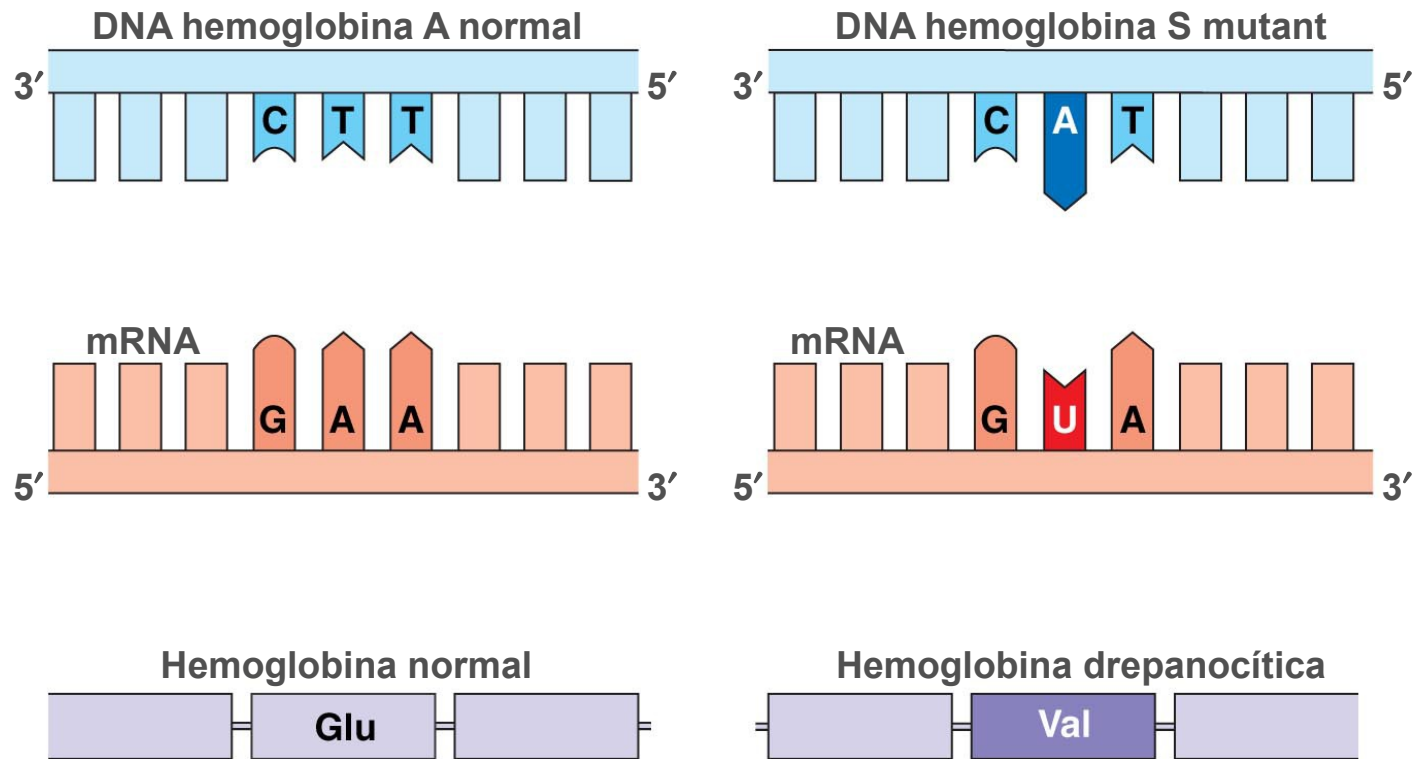
Estudi d'un cas:

L'anèmia falciforme o drepanocítica

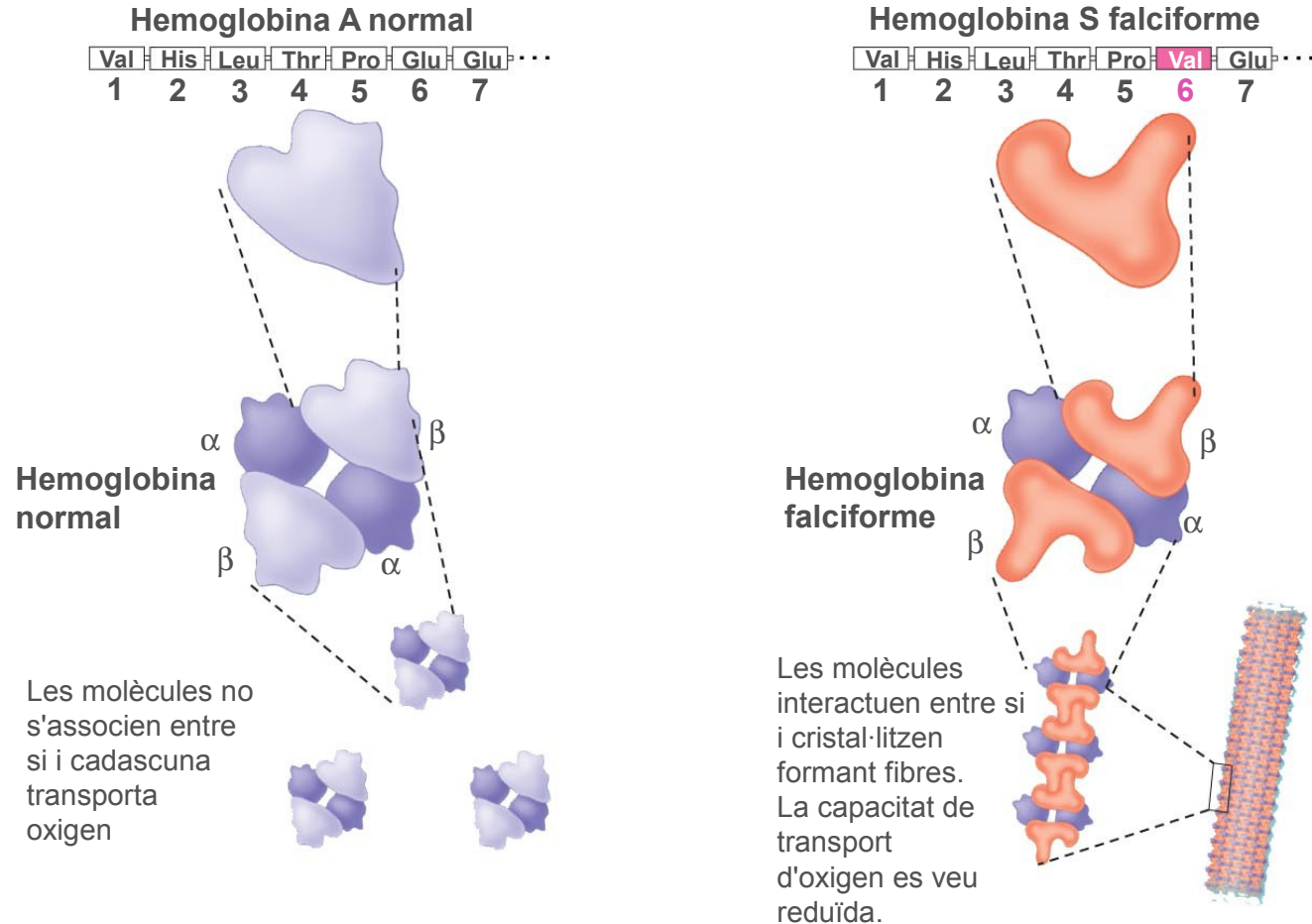
- És una malaltia molt greu de la sang, .
- El gen causant codifica per a una hemoglobina anormal (hemoglobina S).
- Els glòbuls rojos normals tenen forma de disc, però en els individus afectats, les molècules d'hemoglobina tendeixen a cristal·litzar i deformar les cèl·lules que la contenen donant-li una forma de falç característica.
- Els glòbuls rojos amb forma de falç tendeixen a aglutinar-se i obstruir els vasos sanguinis produint danys a diferents òrgans del cos. A més, aquests eritròcits tenen una vida més curta que els normals produint una anèmia greu. Les persones afectades moren prematurament.



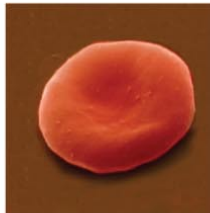
- Una mutació en el gen que codifica la síntesi de les subunitats β de l'hemoglobina origina, en lloc de l'hemoglobina A normal, l'hemoglobina S o falciforme. En els individus afectats, la subunitat β té, en la posició 6 d'una cadena de 146 aminoàcids, una **valina** en lloc d'un **àcid glutàmic**. La cadena lateral de la valina és molt diferent de la del glutamat i és la causa de la malaltia.



- Quan el contingut d'oxigen de la sang d'un individu afectat per la malaltia és baix (per exemple a elevades altituds o després d'un esforç físic), la presència de valina en l'hemoglobina propicia l'aglomeració d'aquestes i la formació d'unes fibres causants de la forma de falç del glòbul roig.



Els eritròcits normals estan plens de molècules individuals d'hemoglobina; cadascuna transporta oxigen.



Les fibres de l'hemoglobina anormal deformen el glòbul roig, que adopta la forma de falç.



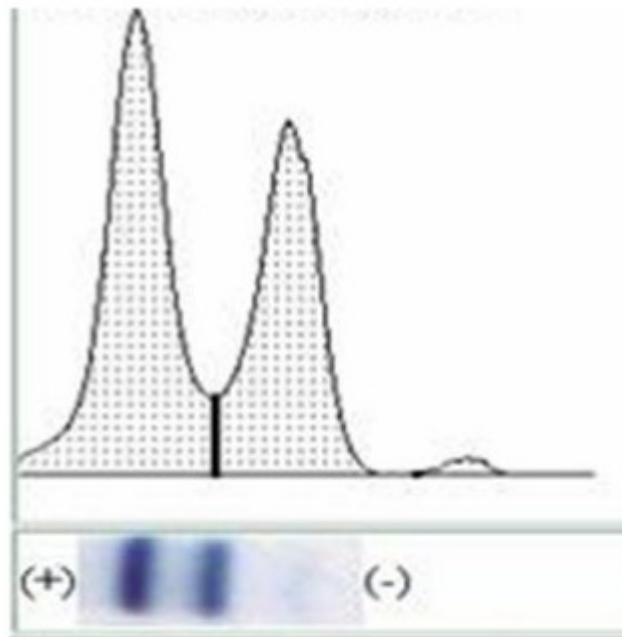
Herència de l'anèmia falciforme

- L'anèmia falciforme és una malaltia hereditària, autosòmica recessiva.
- El gen responsable (Hb) presenta dos al·lels, Hb^A i Hb^S, codominants entre si.
 - Hb^A: codifica per a l'hemoglobina normal
 - Hb^S: codifica per a l'hemoglobina S

Genotips	Fenotips
Hb ^A Hb ^A	Presència d'hemoglobina normal. Els glòbuls rojos no es deformen. Individus sans.
Hb ^A Hb ^S	Presència d'hemoglobina normal i hemoglobina falciforme. Els glòbuls rojos només es deformen sota concentracions baixes d'oxigen. En general individus sans. Poden presentar algun símptoma si són exposats durant períodes llargs a concentracions baixes d'oxigen.
Hb ^S Hb ^S	Presència d'hemoglobina falciforme. Glòbuls rojos deformats en forma de falç. Individus malalts.

- Els efectes múltiples que provoca l'al·lel responsable de la malaltia és un altre exemple de pleotropia.
- Si bé a nivell molecular els al·lels Hb^A i Hb^S, són codominants, a nivell d'organisme podem considerar que l'herència és dominant ja que només els homozigots recessius estan malalts, els heterozigots són persones sanes.

La hemoglobina S se puede diferenciar de la hemoglobina A por su corrimiento electroforético



→
Migración electroforética

Phenotype	Genotype	Positions to which hemoglobins have migrated	Origin	Hemoglobin types present
Sickle-cell trait	Hb^S / Hb^A	Two spots (one at the left, one at the right)	One box at the right	S and A
Sickle-cell anemia	Hb^S / Hb^S	One spot (at the right)	One box at the right	S
Normal	Hb^A / Hb^A	One spot (at the left)	One box at the right	A

← Migration

L'hemoglobina A i l'hemoglobina S migren de diferent manera quan són sotmeses a un camp elèctric. L'hemoglobina A migra cap al càtode i l'hemoglobina S cap a l'ànode

Interacció gènica

- Es parla d'interacció gènica quan dos o més gens situats en locus diferents interaccionen per definir un fenotip concret (en l'herència dominant, l'herència intermèdia, la codominància i l'al·lelisme múltiple, són els al·lèls d'un mateix gen els que interaccionen entre si).
- Hi ha molts casos d'interacció gènica. Destaquem:
 - Epístasi: un gen d'un locus (el gen epistàtic) altera o emmascara l'expressió fenotípica d'un altre gen d'un altre locus.
 - Herència poligènica o quantitativa: l'efecte additiu de dos o més gens no al·lèlics determina la variació fenotípica d'un caràcter . Es dona en caràcters quantitius, és a dir, caràcters que presenten variacions graduals, com el pes, l'alçada, el color de la pell humana, el color del cabell, etc.

Interacció gènica.

Un exemple d'epístasi: Color del pèl dels ratolins

- El color del pèl dels ratolins (i molts altres mamífers) depèn de dos gens situats en dos locus diferents: els gens B i C, cadascun amb dos al·lells:
 - El color agouti (gris fosc), domina sobre el color marró:



Agouti (B) > Marró (b)

<u>Genotips</u>	<u>Fenotips</u>
BB	Gris fosc
Bb	Gris fosc
bb	Marró

- El gen C determina si el pigment es diposita o no sobre el pèl. L'al·lel dominant C és responsable del dipòsit del pigment. Si el ratolí és homozigot recessiu (cc), llavors el pel és blanc, independentment del genotip del locus agouti/marró. L'al·lel recessiu (c) del gen encarregat del dipòsit del pigment és epistàtic del gen que codifica per al pigment.
- *Quins resultats obtindrem si encreuem ratolins agouti que són heterozigots per ambdós caràcters (BbCc)?*

Quins resultats obtindrem si encreuem ratolins agouti heterozigots per ambdós caràcters (BbCc)?

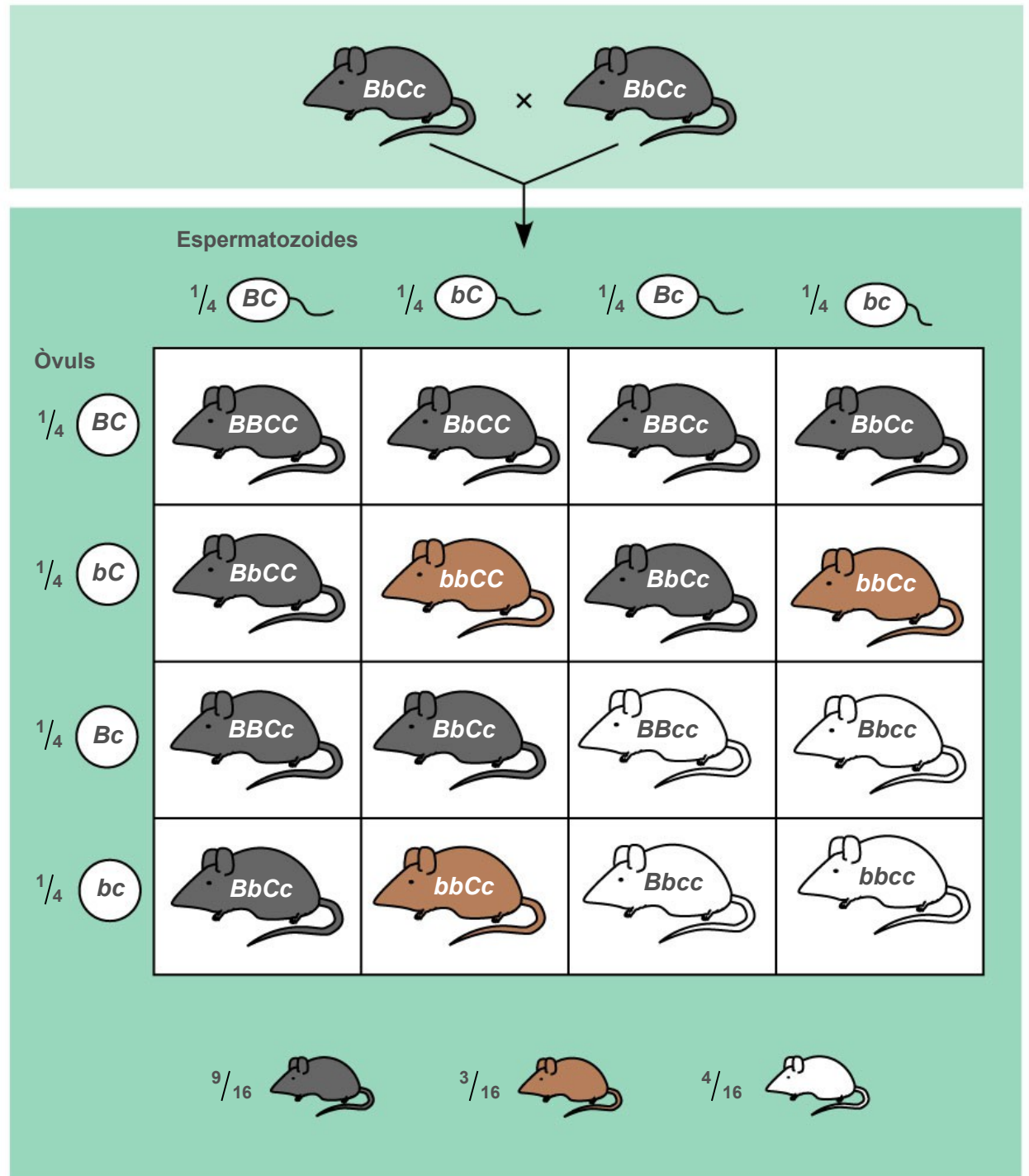
Tot i que els dos gens afecten el mateix caràcter (el color del pèl), segueixen la llei de distribució independent.

Es tracta d'un encreuament dihíbrid F1, com els que produïen les proporcions 9:3:3:1 mendelianes.

Com a resultat de l'epístasi, la proporció fenotípica de la descendència F2 és:

- 9 gris fosc
- 3 marró
- 4 blanc

Com a conseqüència de la interacció entre els gens B i C la proporció mendeliana clàssica 9:3:3:1 es veu alterada.



Interacció gènica:

Un exemple d'herència poligènica:

Color de la pell en humans

- El color de la pell en humans està controlat per l'acció independent d'almenys tres gens: gen A, gen B i gen C (considerarem 3 per simplificar l'explicació), cadascun dels quals té dos al·lels.
- Cada gen aporta una petita quantitat al fenotip. Per a cada gen, l'al·lel dominant aporta més intensitat de color que l'al·lel recessiu.
- Així els individus **aabbcc** presentaran el color més pàl·lid, els individus **AABBCC** el més intens i una persona **AaBbCc** presentarà una pigmentació de la pell intermedi. Com que els al·lels tenen un efecte acumulatiu, els genotips, per exemple, **AaBbCc** i **AABbcc** contribueixen de la mateixa manera al color de la pell.
- Els factors ambientals, com l'exposició al sol, també afecten el fenotip del color de la pell.

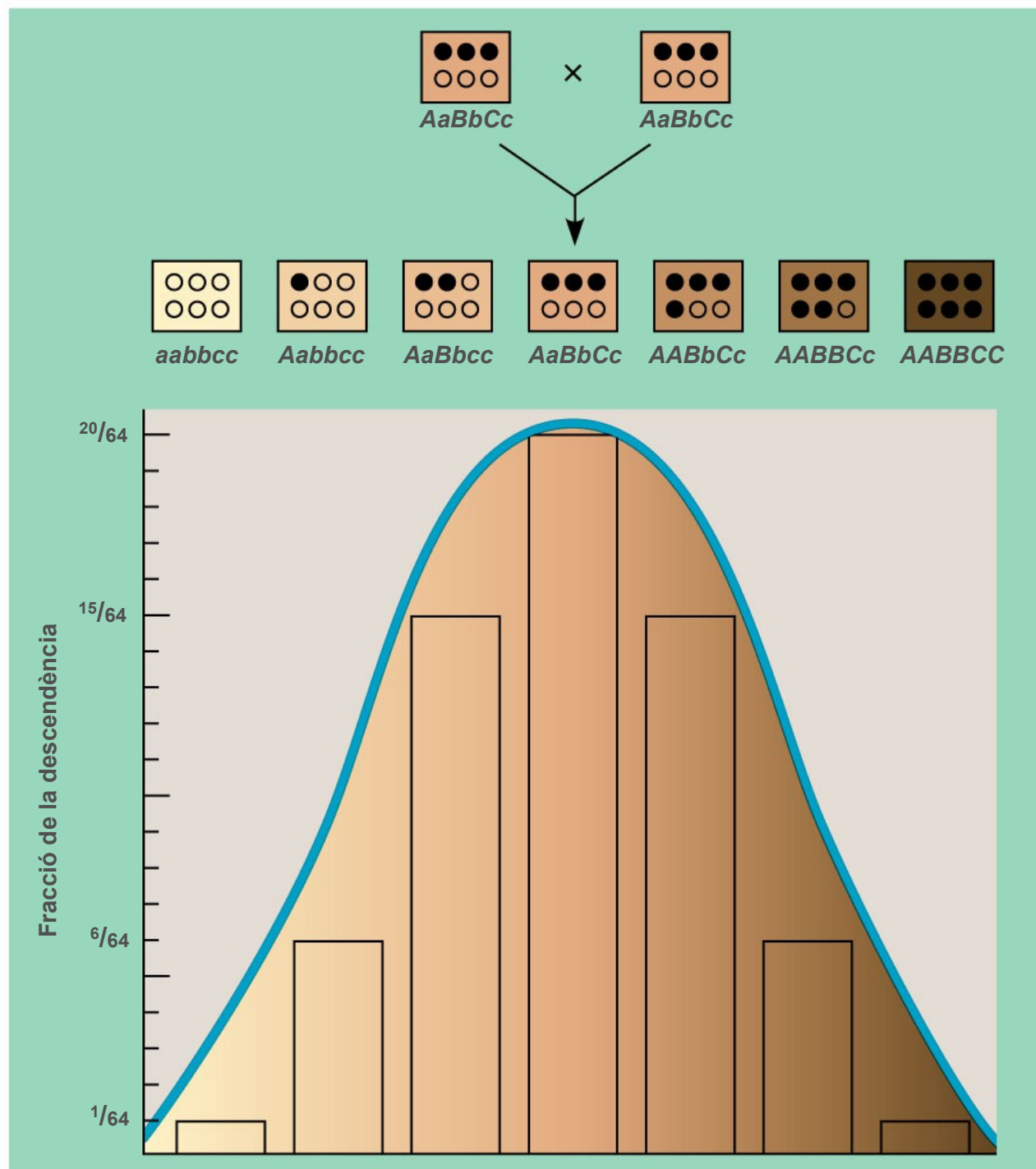
La figura mostra de quina manera l'herència poligènica pot donar una corba en forma de campana (corba de Gauss) en la descendència d'un aparellament hipotètic entre dos heterozigots per als tres gens.

Els individus heterozigots (AaBbCc) representats pels dos rectangles de la part superior de la figura, són portadors de 3 al·lels de pell fosca (cercles negres) i de 3 de pell clara (cercles clars).

Dalt del gràfic es mostren les variacions en el genotip i el color de la pell que es poden presentar.

L'eix vertical representa la fracció dels descendents amb cadascun dels colors de pell possibles.

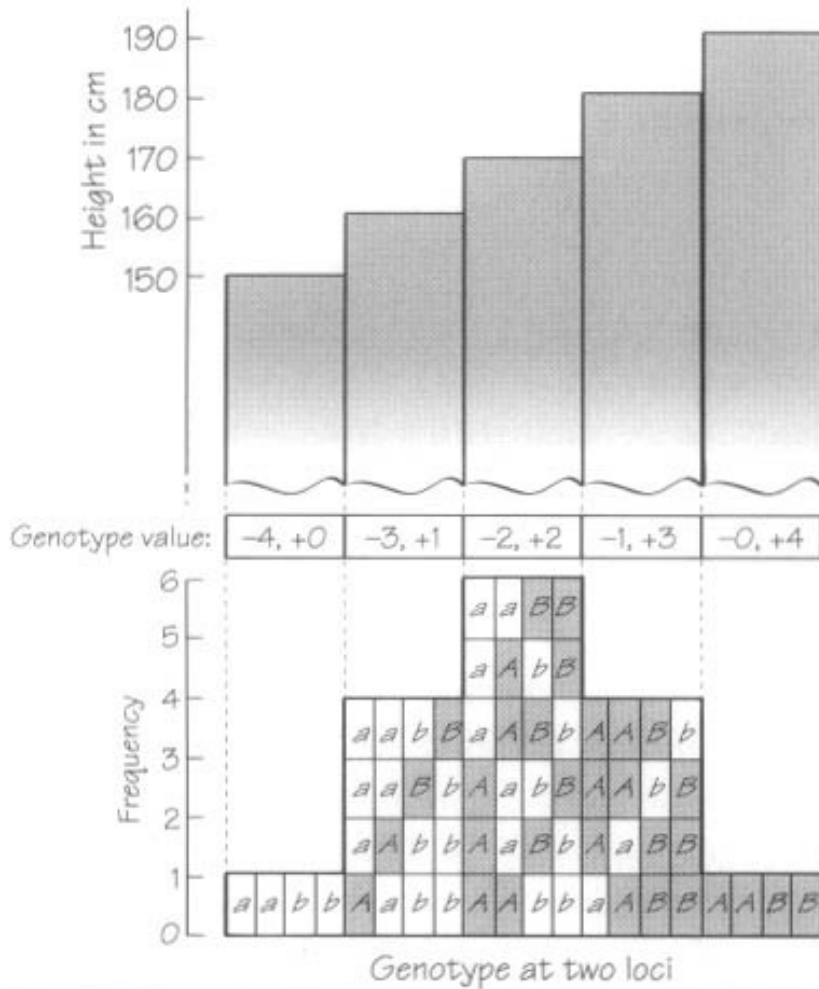
Els factors ambientals que afecten el color de la pell fan del gràfic una corba suau en lloc d'un histograma.



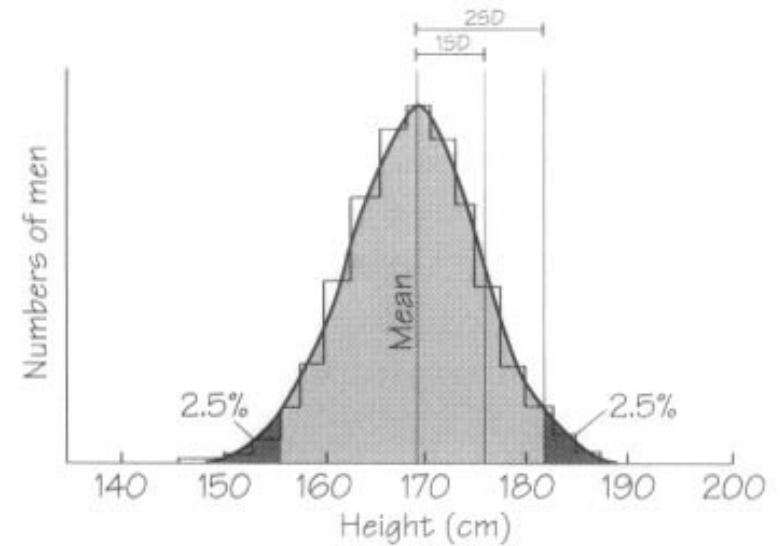
Model simplificat: herència poligènica del color de la pell.

Polygenic basis of stature

In this theoretical model height is considered to be controlled by two genes, each with two codominant alleles, A/a and B/b . Alleles A and B make positive, and a and b negative contributions to height. The basis of a normal distribution is created, with individuals of medium height most frequent.



Normal distribution of stature in men



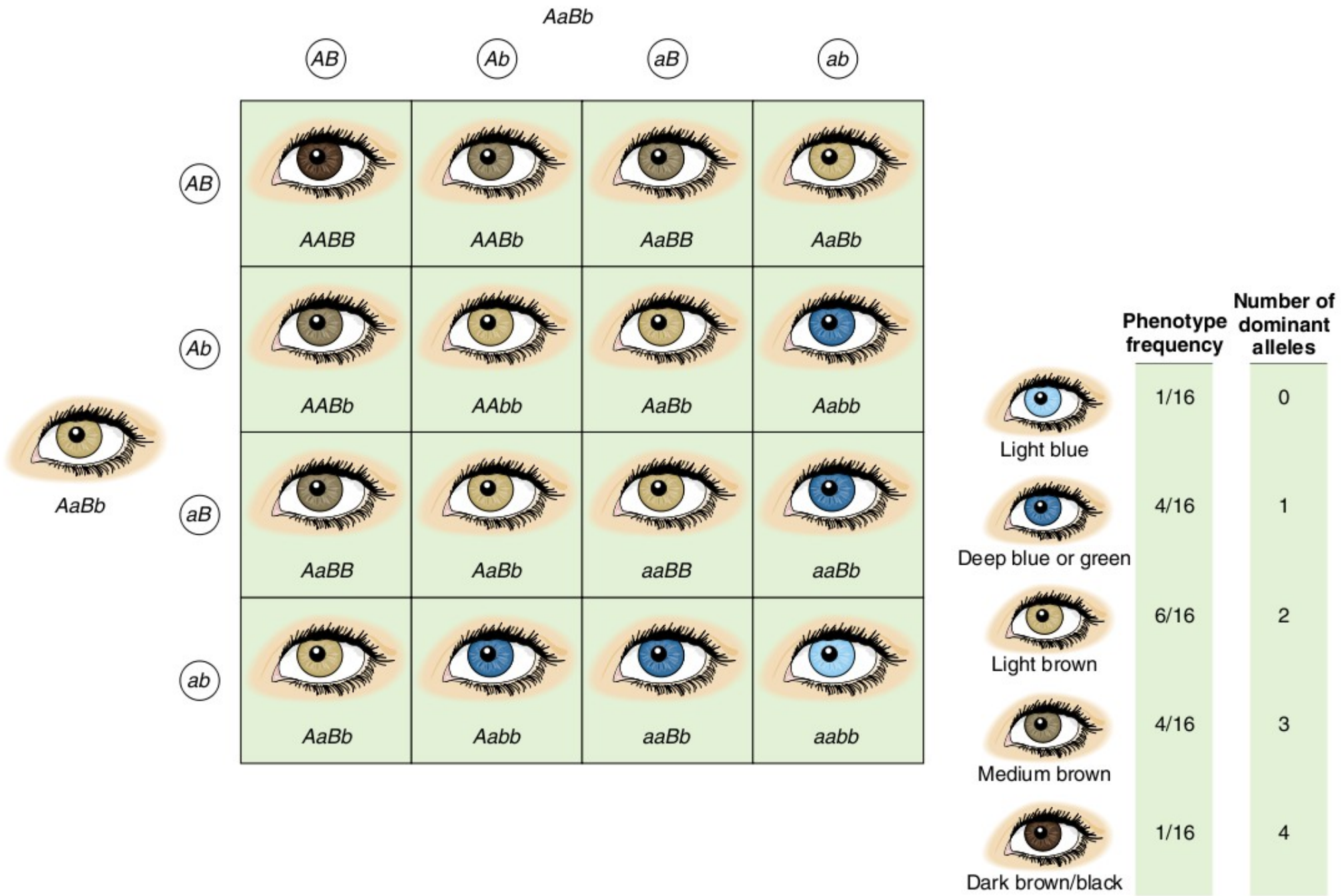
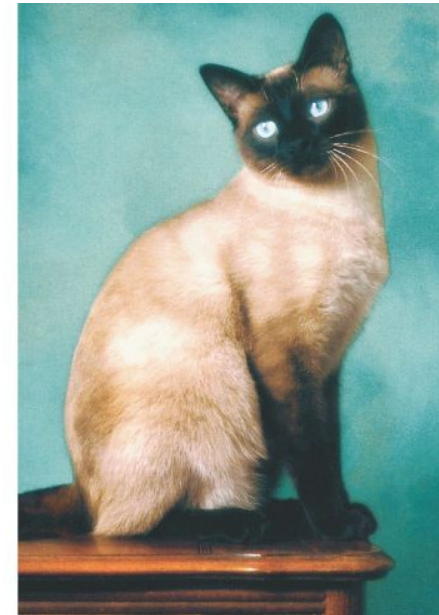


FIGURE 24.10

Variations in eye color. A model of two genes, with two alleles each, can explain five human eye colors.

Interacció entre els gens i l'ambient

- L'expressió dels gens sovint és modificada per factors com ara la temperatura, la nutrició, la llum, etc..
 - Un exemple de la influència de la temperatura s'observa en els gats siamesos i en els conills himàlaia.
 - Aquests animals presenten pelatge fosc a les zones del cos on la temperatura corporal és més baixa, com ara les orelles, el nas, la cua i les potes.
 - Aquest patró es deu a l'expressió d'un al·lel (C^h) que codifica per a l'enzim responsable de la formació del pigment; aquest enzim s'inactiva a temperatures superiors als 30°C . Només aquelles zones del cos amb una temperatura inferior són fosques i la resta clares.



Multiple Alleles in Mammalian Coat Color:

C = black/brown pigment

c^{ch} = chinchilla

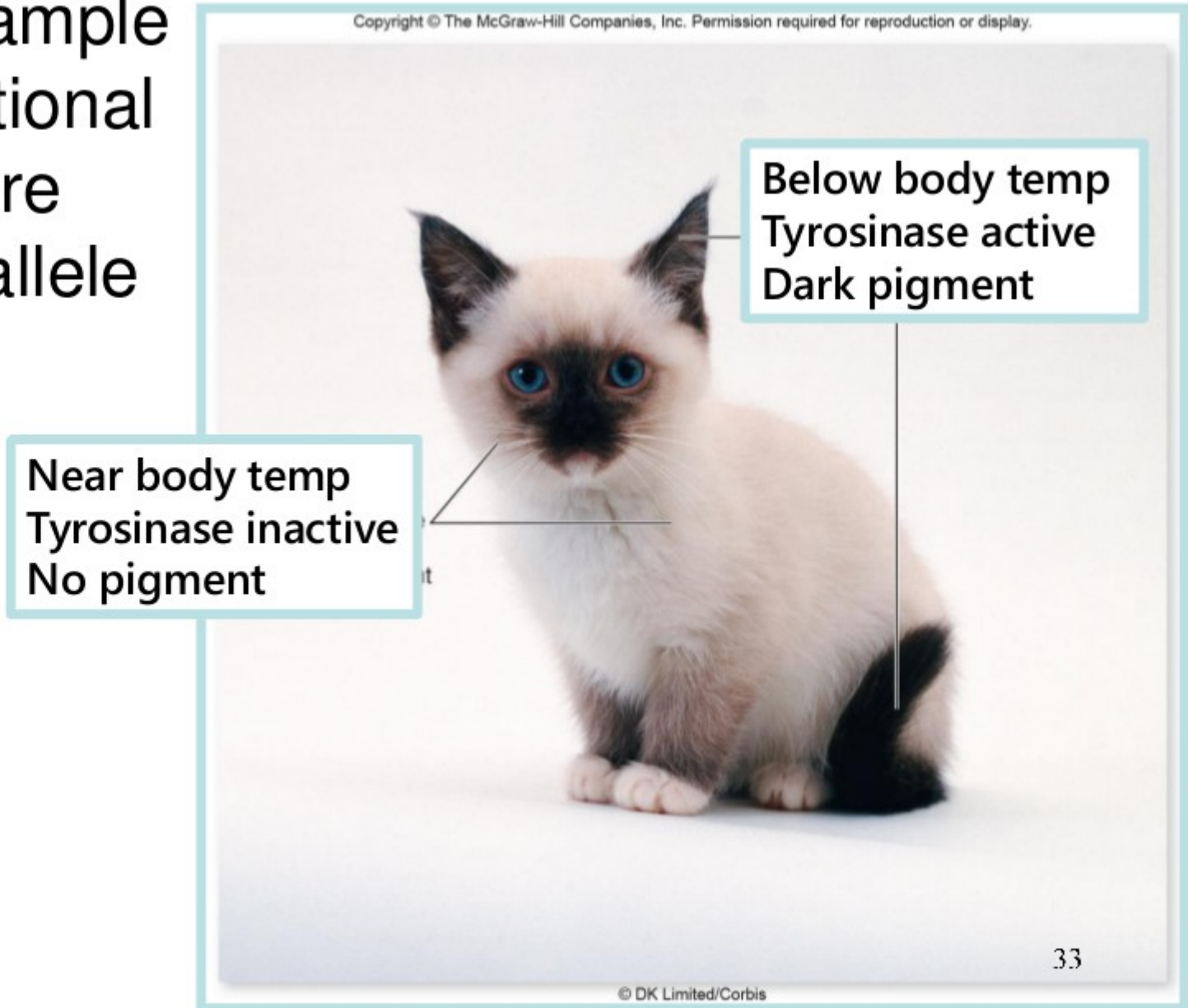
c^h = himalaya

c = albino



c^h - an example of conditional temperature sensitive allele

c^h - an example
of a conditional
temperature
sensitive allele



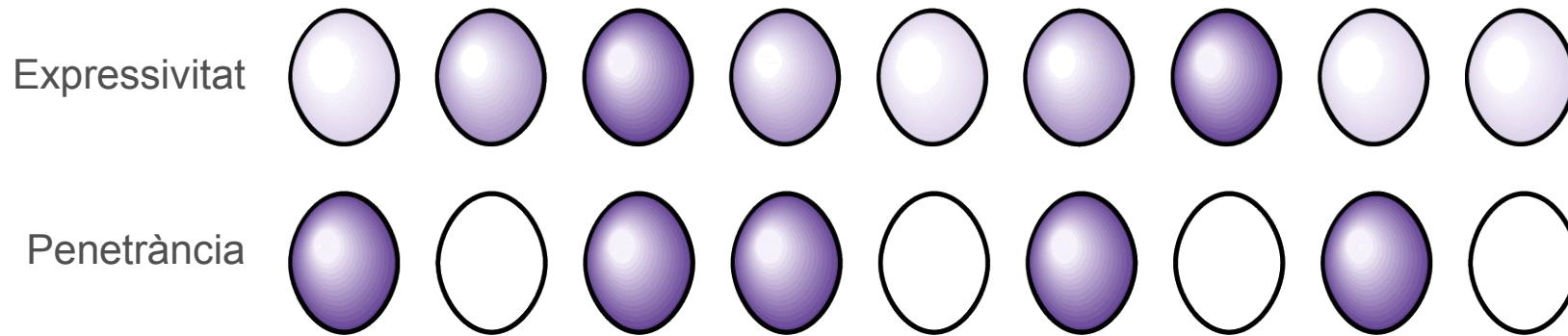


Efecte del medi sobre el fenotip.

Les flors de la hortència exhibeixen una gama de colors que va des del blau violaci fins al rosat en funció de l'acidesa del sòl.

Penetrància i expressivitat.

- **Expressivitat:** grau en que es manifesta en un individu un genotip determinat.
- **Penetrància:** proporció d'individus que manifesten el fenotip associat a un genotip concret. Es refereix a si un al·lel que està present en un individu s'expressa o no.



(Cada oval representa un individu)

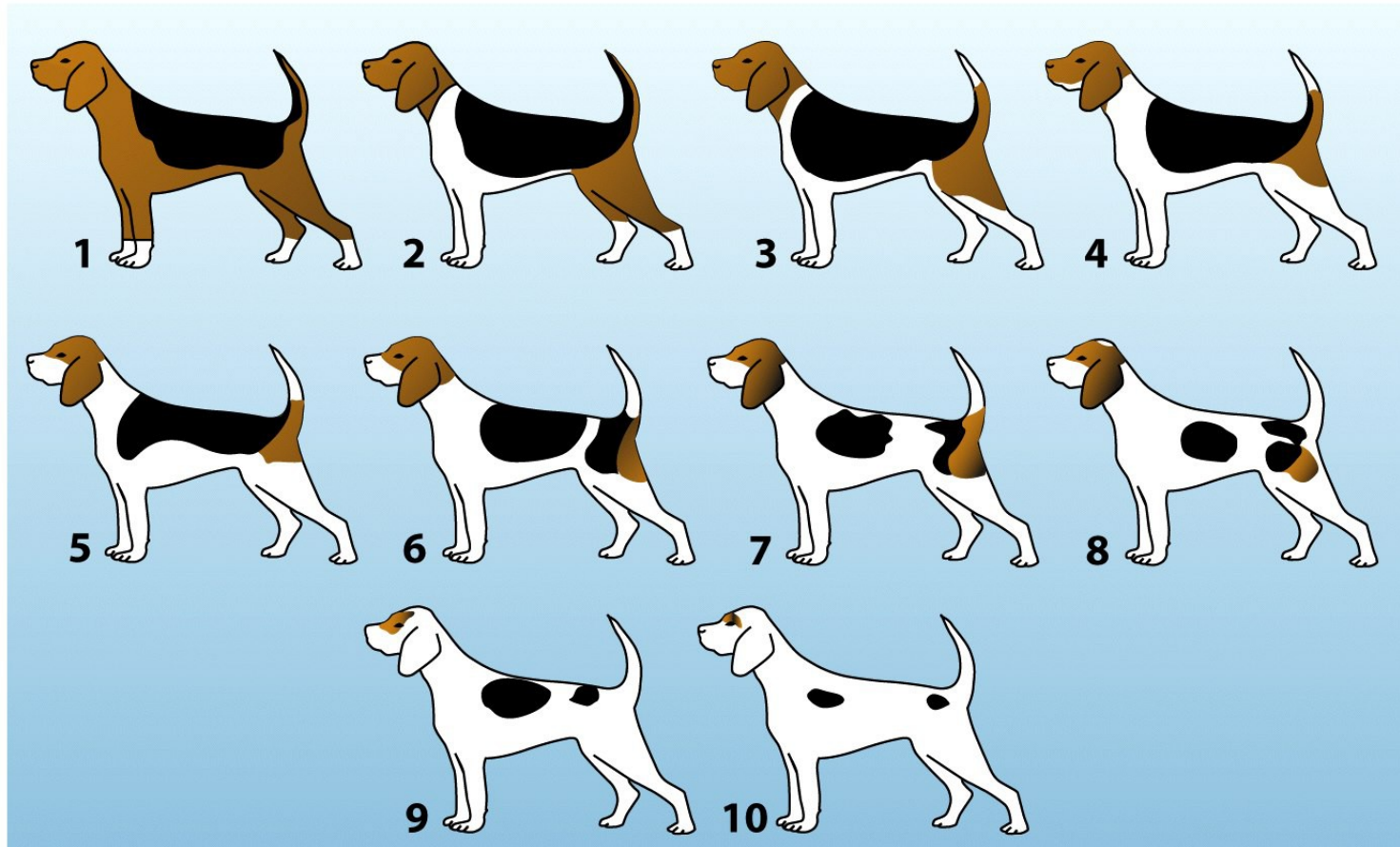
- Les diferències en el grau d'expressió o de penetració d'un gen es deuen a la influència d'altres gens del genoma i a factors ambientals. Hi ha gens, com el color del pèsol, que tenen el 100% d'expressivitat i penetració, però en altres casos no passa així, per exemple la corea de Huntington (espasmes involuntàries de cap i extremitats) pot donar-se en més o menys grau, començar a diferents edats o, fins i tot, no manifestar-se.

Expressivitat



La polidactilia es manifesta en diferents graus

Expressivitat



Diferents graus d'expressivitat en els gossos de raça Beagle segons s'expressi més o menys el gen "Picazo" responsable del fenotip pell tacada.