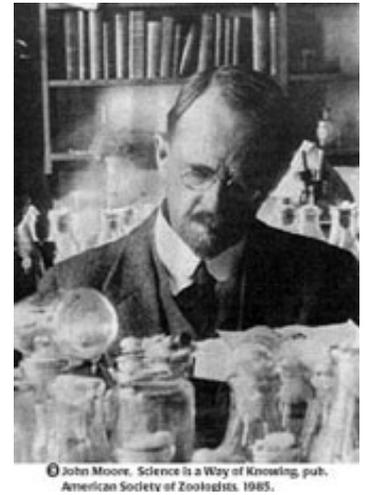


MENDELISMO COMPLEJO



(Johannsen) y W. Bateson



T. H. Morgan

- [Ligamiento a los cromosomas sexuales](#)
 - [Genes del segmento diferencial del cromosoma X](#)
 - [Genes recesivos ligados al segmento diferencial del cromosoma X en humanos](#)
 - [Genes dominantes ligados al segmento diferencial del cromosoma X en humanos](#)
 - [Genes del segmento diferencial del cromosoma Y](#)
- [Alelismo múltiple](#)
- [Prueba de alelismo](#)
- [Variación en las relaciones de dominancia](#)
 - [La codominancia](#)
 - [La dominancia](#)
- [Genes letales](#)
- [Epistasias](#)
- [Penetrancia y expresividad](#)

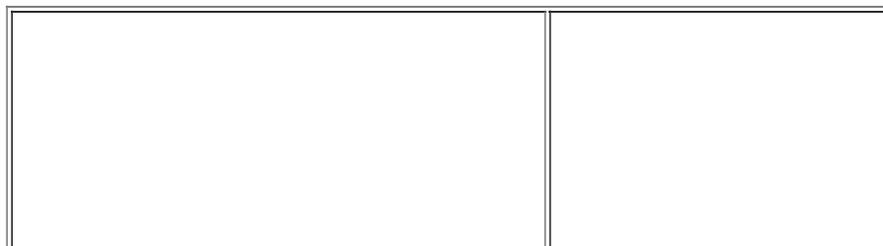
Como dijimos en el capítulo anterior, existen multitud de situaciones en las que se producen cambios en las segregaciones mendelianas. En este capítulo analizaremos únicamente aquellas que se deben a factores simples, tales como localizaciones especiales de los genes o interacciones entre parejas de genes, en las que la clasificación fenotípica sigue siendo discreta, con un número finito y pequeño de clases. Los casos en que la clasificación fenotípica se hace continua se analizarán en el capítulo de Genética Cuantitativa.

↑ Inicio

Genes del segmento diferencial del cromosoma X

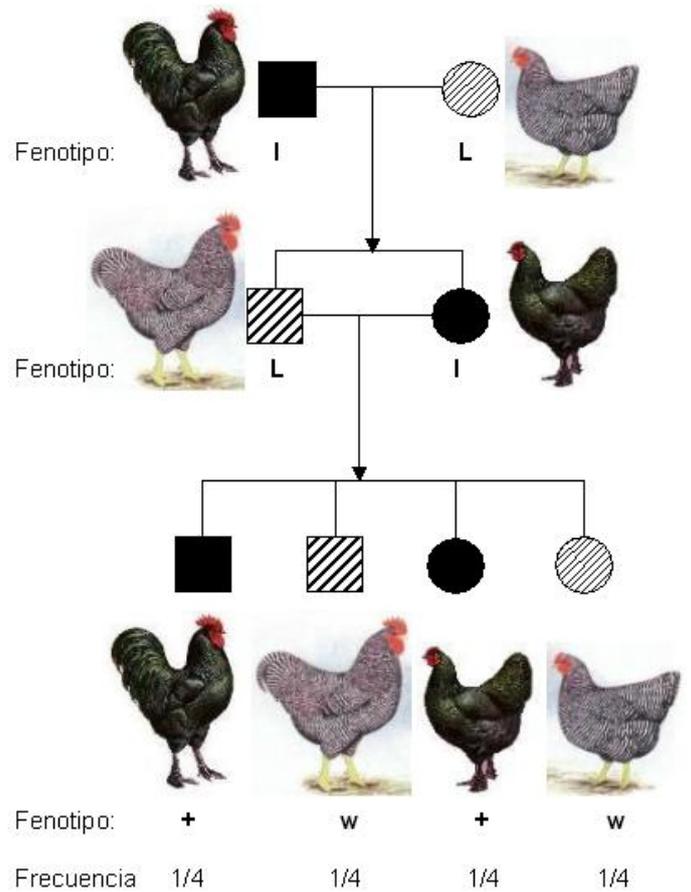
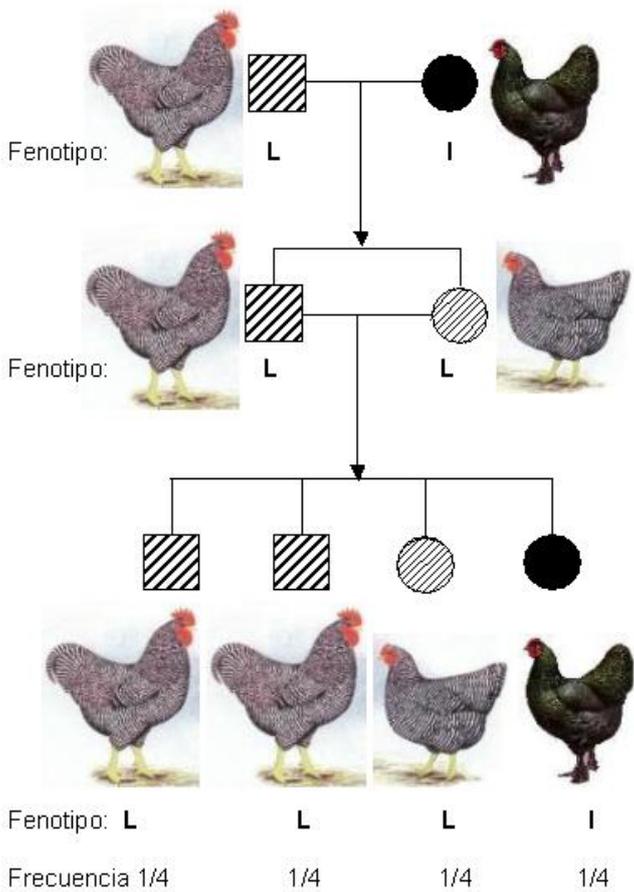
Cuando un gen está situado sobre el segmento diferencial del cromosoma X los cruces recíprocos entre líneas puras no son iguales en cuanto a su descendencia. Uno de los cruces produce una F_1 uniforme y el otro produce hijos machos (m) del mismo fenotipo que su madre e hijos hembras (f) del mismo fenotipo que su padre. Este fenómeno se denomina **herencia cruzada**.

Un caso clásico es el de las gallinas listadas de Bateson. William Bateson realizó cruzamientos entre dos estirpes de gallina con un plumaje claramente diferenciado: la raza Langshan Black, de plumaje negro liso y la raza Plymouth Rock barrada con un plumaje a rayas muy característico





El cruce entre un gallo de plumaje listado (L) y una gallina de plumaje liso (I) produce hijos de plumaje listado, lo cual indica que L es dominante sobre I ($L > I$). Sin embargo, el cruce recíproco, gallo I y gallina L produce una F_1 compuesta de gallos L y gallinas I.



Por si esto fuera poco, Bateson observó que en la F_2 del primer cruce, gallo de plumaje listado (**L**) y gallina de plumaje liso (**I**), la segregación, aunque aparentemente mendeliana, 3 individuos de fenotipo dominante (**L**) por cada individuo de fenotipo recesivo (**I**), todos los individuos de fenotipo recesivo resultaron ser hembras, es decir, que si se consideraba cada sexo por separado la segregación dejaba de ser 3:1 para convertirse en 1:1 en las gallinas y 1:0 en los gallos.

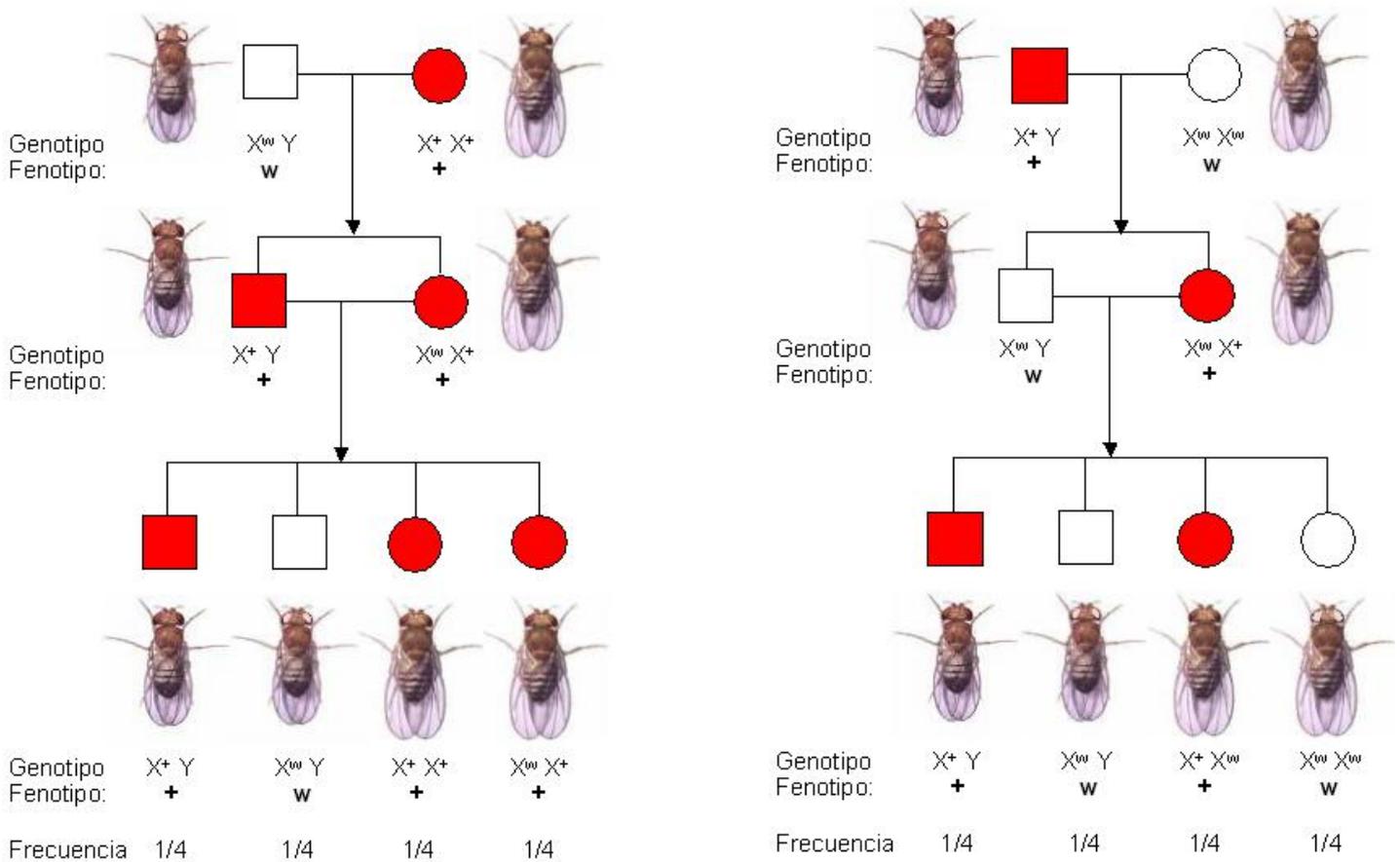
El segundo cruce, gallo de plumaje liso (**I**) y gallina de plumaje listado (**L**), que ya mostró una segregación atípica en la F_1 produjo una F_2 con una segregación 1:1 que, en este caso, era igual en machos y hembras.

La explicación de este tipo de fenómeno la encontró Thomas Hunt Morgan al realizar experimentos con *Drosophila melanogaster*. Morgan encontró un macho de ojos blancos (**w**) y lo cruzó con hembras normales con ojos rojos (**w⁺**). Los hijos de esta pareja tenían ojos rojos, es decir **w** es recesivo frente a **w⁺**. La F_2 del cruce presentaba una segregación mendeliana 3 : 1 pero con la peculiaridad de que todos los individuos de ojos blancos eran machos.

Cuando obtuvo una hembra de ojos blancos y pudo realizar el cruce recíproco (hembra **w** y macho **w⁺**) observó que en la F_1 los todos hijos machos tenían ojos blancos y todas las hijas hembras tenían los ojos rojos. y que, en la F_2 , la segregación era 1:1 en ambos sexos, en vez de 3:1

La explicación que dio Morgan se basa en el hecho de que las anomalías observadas en ambos cruces, en casi todos los casos, están relacionadas con el sexo de los individuos, salvo en el caso de la F_2 del segundo cruzamiento, F_2 que, no obstante, procede de una F_1 que presentaba una anomalía relacionada con el sexo de los individuos.

Morgan sabía que la *Drosophila melanogaster* posee una pareja de cromosomas sexuales, XX en las hembras y XY en los machos (años más tarde se descubrió que la determinación del sexo en esta especie depende del número de cromosomas X por complemento haploide y no del cromosoma Y) La idea que propuso Morgan consiste en suponer que los genes **w** y **w⁺** están situados en el segmento diferencial del cromosoma X y, por tanto, los genotipos de las hembras incluyen dos copias del gen, mientras que los genotipos de los machos incluyen una sola copia del gen. Si analizamos los cruzamientos descritos bajo ese supuesto, tal como se hace en el esquema siguiente, veremos que todos los fenómenos atípicos observados se pueden explicar fácilmente.



En este esquema se representa como **X⁺** al cromosoma X que lleva el alelo **w⁺**, como **X^w** al cromosoma X que lleva el alelo **w** y como **Y** al cromosoma sexual Y.

Por tanto, **w** está situado en el segmento diferencial del cromosoma X y, como es activo en hemicigosis, se manifiesta fenotípicamente en todos los machos portadores, es decir, en todos los individuos portadores de sexo heterogamético. Eso explica, por ejemplo, por qué todos los hijos machos del segundo cruce tienen ojos blancos, ya que todos ellos reciben de su madre un cromosoma X con un alelo **w** y, de su padre, un cromosoma Y que no incluye al locus **w**; por otra parte, los machos de la F_2 del primer cruzamiento reciben un único cromosoma X, procedente de su madre, y ese

cromosoma llevará, la mitad de las veces, un alelo w y, la otra mitad, un alelo w^+ .

El caso de las gallinas descrito por Bateson es esencialmente igual, salvo que en las aves el sexo heterogamético es el femenino, es decir las hembras son ZW y los machos ZZ.

Existe un ejemplo curioso de este tipo de genes que es el que produce el color negro o naranja en el pelaje de los gatos persas de la raza Calico o la Tortoiseshell (concha de tortuga). Los machos son negros o anaranjados, dependiendo de cuál sea el alelo que hayan recibido de su madre. Las hembras, en cambio pueden ser negras, anaranjadas o ambas cosas a la vez, mostrando un complicado mosaico de manchas de uno y otro color; estas hembras a manchas son muy vistosas y los anglosajones muestran una clara preferencia por ellas a la hora de elegir una mascota. Este mosaico se debe al fenómeno de la lionización o inactivación de uno de los dos cromosomas X, del que hemos hablado en el capítulo correspondiente.



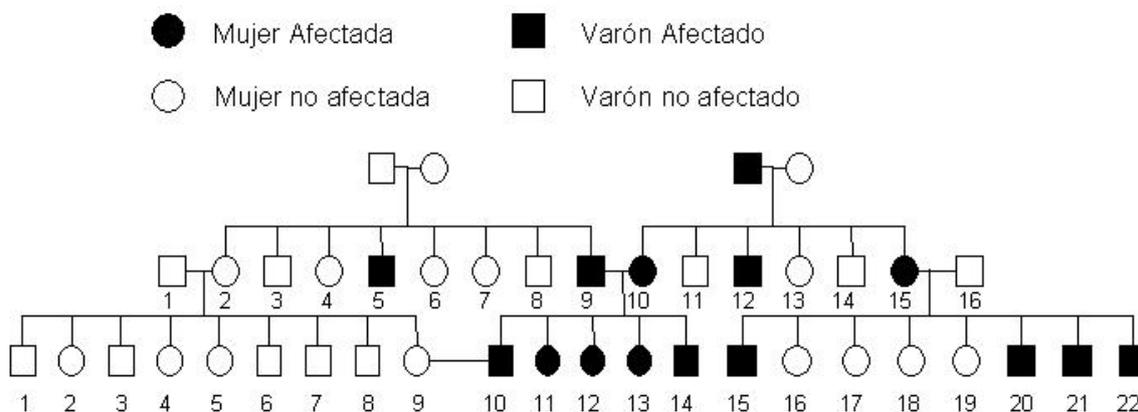
↑ Inicio

Genes recesivos ligados al segmento diferencial del cromosoma X en humanos

En los humanos existen muchos genes conocidos que se encuentran situados en el segmento diferencial del cromosoma X. En las genealogías humanas el criterio para reconocer genes recesivos ligados al sexo es:

- 1) El fenotipo es más común en machos que en hembras.
- 2) Los hijos varones de un hombre afectado no suelen estar afectados y el gen se pierde en esa línea. Sin embargo, las hijas (mujeres) son portadoras del gen y, por tanto, la mitad de sus hijos varones estarán afectados.

La siguiente genealogía nos muestra un caso típico .



Como vemos, se trata de un gen recesivo:

- Existen muchos más individuos normales que afectados,
- Todos los individuos normales tienen, al menos, un parental normal,
- Sin embargo, existen individuos afectados hijos de padres normales,
- El cruce de dos individuos afectados (el que se produce entre los individuos 9 y 10 de la segunda generación) sólo produce individuos afectados.

Consideramos que se trata de un gen ligado al sexo porque:

- El primer cruce de la primera generación produce hijos afectados, todos ellos varones y exactamente la

mitad de los hijos varones, 2 de 4 (la madre debe ser heterocigota)

- El segundo cruce de la primera generación resulta un tanto sorprendente pues, siendo el padre el afectado, aparecen hijos afectados; no obstante, entre los hijos afectados hay dos mujeres, por tanto, el gen que exhibe el hijo varón afectado procede de su madre.
- El cruce entre los individuos 15 y 16 de la segunda generación produce un ejemplo típico de herencia cruzada: Madre afectada, padre normal, ocho hijos, cuatro de ellos varones y afectados (como su madre) y cuatro mujeres normales (como su padre)

Conviene destacar, no obstante, que todo esto podría suceder igualmente si se tratara de un gen autosómico; sin embargo, si este fuera el caso la probabilidad de que sucediera lo que se observa en la genealogía sería, aproximadamente, unos 10 millones de veces menor que la probabilidad de que sucediera lo mismo en el caso de un gen ligado al segmento diferencial del cromosoma X.

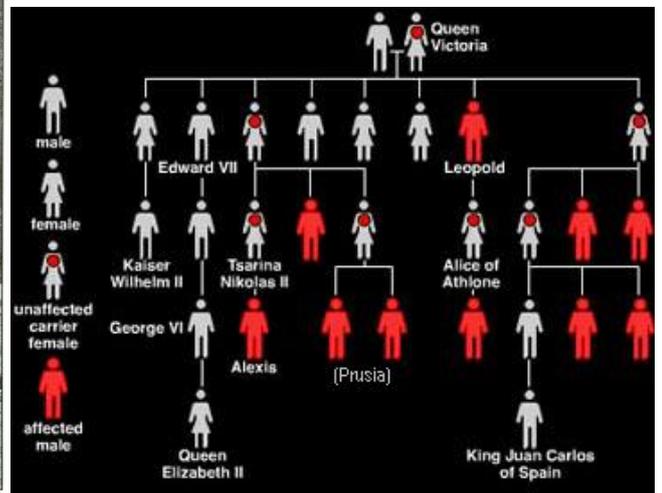
Un ejemplo bien conocido de este tipo de genes es el del gen responsable de la hemofilia. Este gen produce un factor de coagulación que está ausente en los individuos afectados, en los cuales cualquier herida o golpe trivial puede resultar mortal pues, al no producirse la coagulación, la sangre fluye hasta provocar la muerte; por razones obvias, la hemofilia siempre ha sido 100% letal en mujeres, aunque algunos hombres llegaban a superar los veinte años. En la primera mitad del s XX, la mortalidad se redujo gracias a las transfusiones, hasta que apareció en escena el virus VIH y los pacientes de hemofilia se convirtieron en un grupo de riesgo de SIDA. Actualmente, se puede suministrar a estos pacientes el factor de coagulación obtenido por síntesis y mediante ingeniería genética.

Lo más curioso de esta enfermedad es que, debido a la "oportunidad" de una de sus copias mutantes, se convirtió en un factor decisivo de la reciente historia europea. Por una increíble casualidad, resultó que la Reina Victoria de Inglaterra era portadora del alelo que producía la enfermedad; es casi seguro que la mutación tuvo que producirse en sus padres o durante el desarrollo ontogénico de la propia reina, pues la probabilidad de que se hubiera arrastrado de generaciones anteriores, sin que apareciera ningún individuo afectado en estas generaciones previas o en las ramas colaterales de la familia, es prácticamente despreciable. Por otra ironía del destino, la familia de la reina victoria fue muy extensa (9 hijos/as) que se casaron con príncipes de una gran parte de las familias reinantes en toda Europa y, así, el gen se extendió por todas las monarquías europeas a través de las hijas y nietas portadoras.



Photograph of Queen Victoria with members of her family, 1881
© Papmerfoto

La Reina Victoria y su familia



Resumen genealógico de la incidencia de la hemofilia en la realeza europea

La casa real inglesa en seguida se libró de las consecuencias de este accidente genético pues Eduardo VII, el hijo y heredero de la reina, no estaba enfermo (¡Obviamente!, en aquella época, padecer hemofilia suponía una condena a muerte, sin paliativos) La abuela de nuestro Rey, Doña Victoria Eugenia (nieta de la Reina Victoria) era portadora de la enfermedad y tuvo dos hijos hemofílicos; no obstante, su hijo D. Juan no estaba afectado y, a través de él se eliminó el gen de la línea de sucesión al trono español. Otras familias afectadas fueron la familia del Kaiser Guillermo, la danesa y la rusa y, de forma indirecta la familia real griega y la sueca. En este último caso, el último de los afectados fue el zarevich Alexis, único hijo varón del zar Nicolás II, muertos ambos en la revolución rusa.

Otra enfermedad genética asociada al segmento diferencial del cromosoma X es el daltonismo o ceguera a los colores. Existen muchos tipos de ceguera cromática que afectan en mayor o menor grado a la percepción de distintos colores, siendo la más conocida la incapacidad para distinguir el color rojo y el verde. El daltonismo no es letal en sí mismo, como la hemofilia, pero puede ser un peligroso inconveniente si la propia vida depende de la agudeza visual, como sería el caso de un cazador prehistórico o del conductor de un vehículo que no distinguiera las luces rojas y verdes de los semáforos.

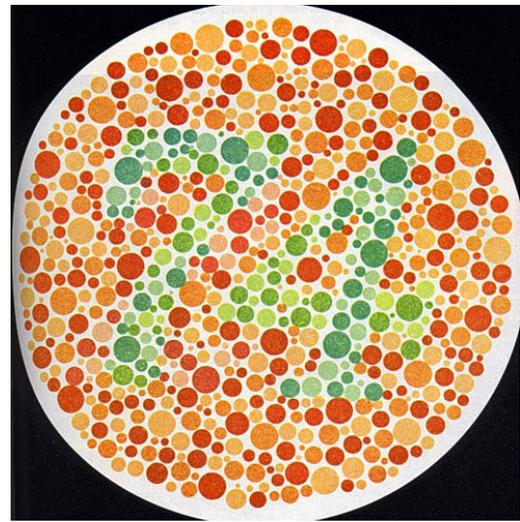
Para diagnosticar el daltonismo se emplean test visuales como los que se muestran en las figuras siguientes, en los que los individuos normales y los afectados por distintas patologías ven distintos números o letras, dependiendo de cuales sean los colores que son capaces de distinguir.



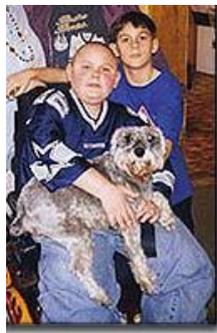
Diferentes pruebas para detectar la ceguera cromática



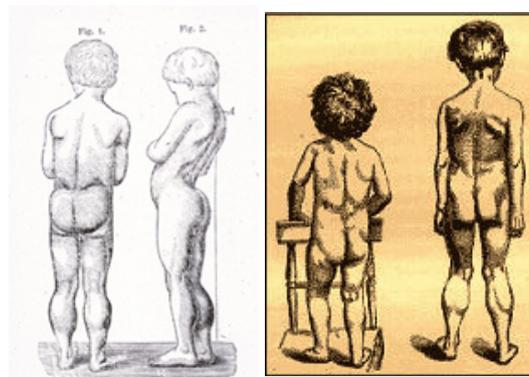
¡Ah!, por cierto, las respuestas "correctas" son: 58, 18, E, 17 y 74



Otra dolencia letal y desgraciadamente frecuente, asociada al segmento diferencial del cromosoma X es la distrofia muscular de Duchenne. La enfermedad se produce por una anomalía en un gen que codifica una proteína muscular, la distrofina. Los síntomas empiezan hacia los seis años con la pérdida de masa muscular en la pelvis y las piernas que acaba confinando al paciente en una silla de ruedas. Por la falta de soporte, los huesos se desarrollan anormalmente. La debilidad muscular y los problemas óseos también afectan a la respiración y al músculo cardíaco y, a veces, producen deterioro intelectual.



Niño afectado con su hermano normal

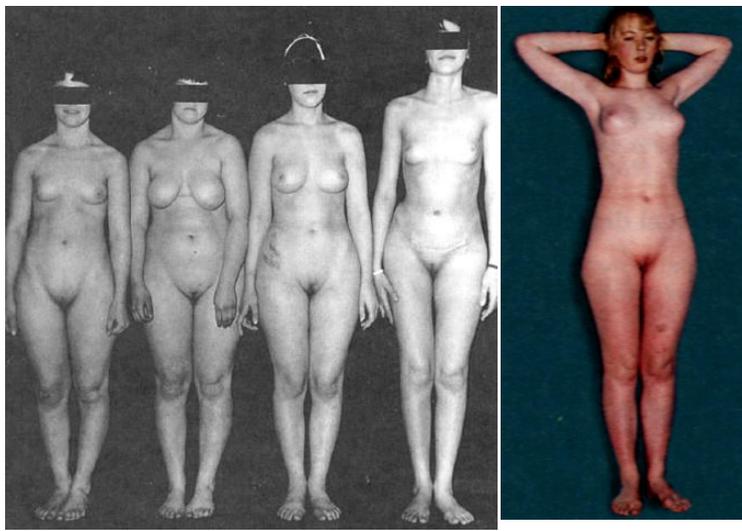


Diversos efectos de la enfermedad

Por último, no puedo resistirme a mencionar el gen que produce el síndrome de feminización testicular. Este síndrome está producido por un alelo recesivo ligado al segmento diferencial del cromosoma X que provoca, en hemigogosis una insensibilidad del tejido gonadal a la acción de la testosterona.

En los mamíferos el desarrollo de los caracteres sexuales primarios, es decir, el desarrollo del pene o la vagina depende de la presencia o ausencia, respectivamente, de la hormona del sexo heterogamético; en este caso, aunque la hormona está presente, el tejido gonadal no reacciona ante su presencia y así los embriones afectados se desarrollan como si fueran femeninos. Al alcanzar la pubertad, los testículos, que se encuentran localizados en la cavidad abdominal, producen testosterona... y progesterona también, como cualquier otro testículo (esto se debe al gran parecido bioquímico entre ambas hormonas) y la "niña" desarrolla todos los caracteres sexuales secundarios femeninos salvo por el detalle de que no tiene menstruación. La ausencia de menstruación y la consiguiente visita al ginecólogo suele ser la forma más habitual en la que se realiza el diagnóstico del síndrome, aunque a veces, simplemente, los testículos tratan de descender a la bolsa escrotal (inexistente) y esto produce una crisis en la que se les diagnostica de apendicitis aguda y se diagnostica el síndrome, durante la posterior operación,

La feminización testicular no tiene más inconveniente que el hecho de que provoca esterilidad porque los testículos siguen siendo testículos y no se transforman en ovarios. Sin embargo, a todos los demás efectos los individuos afectados son mujeres normales y sanas (con cromosomas XY, eso sí)



4 hermanas con feminización testicular

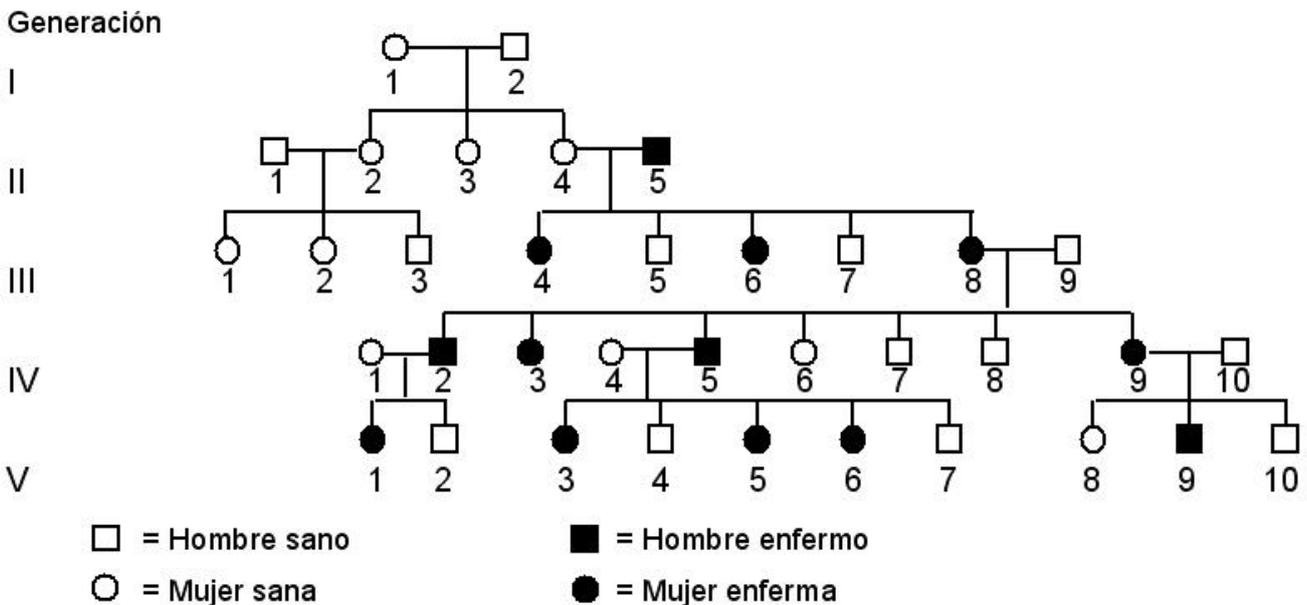


Genes dominantes ligados al segmento diferencial del cromosoma X en humanos

En las genealogías humanas el criterio para reconocer genes dominantes ligados al sexo es:

- 1) Como en toda genealogía para un gen dominante, el fenotipo aparece en todas las generaciones.
- 2) Todos los individuos afectados son hijos de, al menos, un parental afectado.
- 3) Los varones afectados transmiten el carácter a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos.
- 4) Las mujeres lo transmiten a la mitad de los hijos de cada sexo.

La siguiente genealogía nos muestra un caso típico .



- Los individuos afectados siempre son hijos de otro individuo afectado, al menos hasta donde es posible saberlo porque no disponemos de información acerca de los padres del individuo II-5;
- El fenotipo alterado aparece en todas las generaciones.

Consideramos que se trata de un gen ligado al sexo porque

- El padre II-5 y las hijas III-4, III-6 y III-8.
- El padre IV-2 y la hija V-1.

- El padre IV-5 y las hijas V-3, V-5 y V-6.

Un ejemplo típico de este tipo de genes es el del causante de la hipofosfatemia insensible a la vitamina D, que es un tipo de el raquitismo.

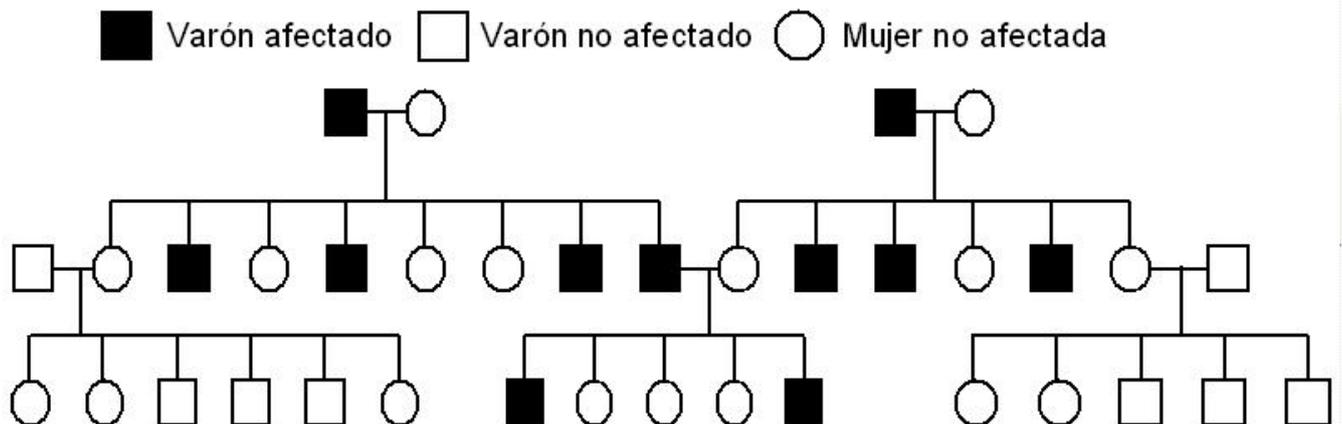
Otro ejemplo de este tipo de genes el el del causante de la incontinencia pigmentaria. Esta enfermedad solo se encuentra en mujeres, probablemente porque resulte mortal para los embriones masculinos. Los individuos afectados presentan manchas en la piel, como remolinos, convulsiones, escoliosis y, a veces, trastornos mentales y emocionales.



↑ Inicio

Genes del segmento diferencial del cromosoma Y

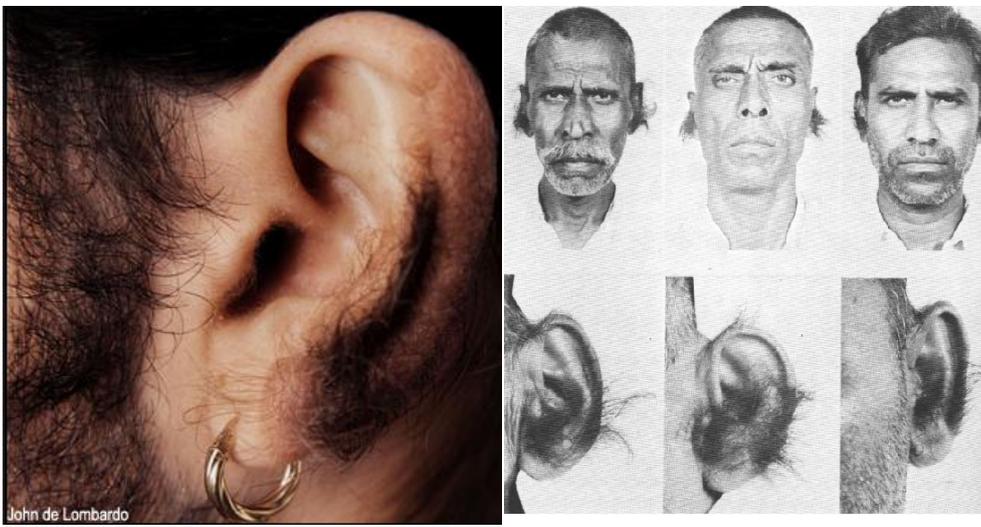
Cuando el gen en estudio se encuentra localizado en el segmento diferencial del cromosoma Y el el fenotipo correspondiente sólo se observa en machos (carácter holándrico) Estos caracteres se transmiten de padres a hijos machos.



- Sólo hay machos afectados,
- Todos los afectados son hijos de afectados,
- Los afectados que se reproducen transmiten el carácter a todos los hijos machos.

En este tipo de genes no tiene sentido hablar de dominancia ni recesividad porque estos alelos siempre están en hemiciogis y, por tanto, siempre se expresan en el fenotipo.

El ejemplo más repetido de este tipo de genes, en humanos, es el del gen de la hipertrichosis o borde de la oreja peluda. Este síndrome aparece con una frecuencia elevada entre los aborígenes australianos y ciertas poblaciones de la India, donde puede llegar al 16% de los adultos; en realidad se debe a la interacción entre dos genes, uno de ellos situado en el segmento diferencial del cromosoma Y y otro localizado en el apareante y, debido a este segundo gen, excepcionalmente, aparecen mujeres con hipertrichosis.

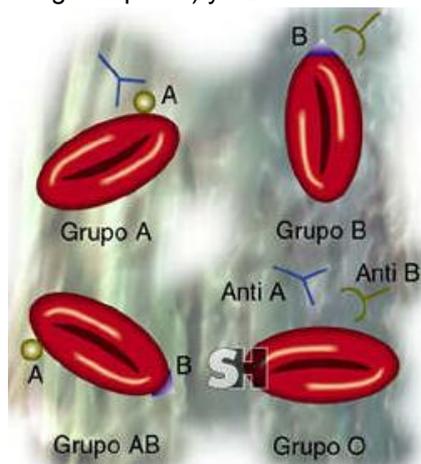


↑ Inicio

Alelismo múltiple

En contra de lo que pudiera parecer al repasar los experimentos de Mendel, la mayoría de los genes tienen más de dos alternativas alélicas, consideradas como tales aquellas que producen efectos fenotípicos visibles diferentes; desde luego, si se considera la variación a nivel molecular el número de alelos por gen llega a ser enorme, pero incluso si nos limitamos a la definición anterior podemos encontrar fácilmente genes con 3, 4,... 20 alelos. El conjunto de los alelos posibles en un locus se llama **serie alélica**.

El ejemplo más conocido es el de la serie alélica que determina los grupos sanguíneos A, B, O. Los individuos que llevan un alelo A poseen el antígeno A en la membrana de sus eritrocitos, los individuos que llevan un alelo B poseen el antígeno B en la membrana de sus eritrocitos y O es un alelo nulo. Por tanto A y B son dominantes sobre O y codominantes entre sí, de tal modo que existen cuatro fenotipos diferentes: A (que incluye a los genotipos AA y AO) B (que incluye a los genotipos BB y BO), O (que sólo corresponde al genotipo OO) y AB.



Otro ejemplo menos conocido es el de una serie alélica que afecta al color de la capa en lagomorfos: color >

chinchilla > himalaya > albino (los signos > indican el sentido de la dominancia entre alelos) . El alelo color más frecuente en la naturaleza se llama agutí y proporciona al conejo su aspecto característico en tonos gris pardo. Chinchilla es un alelo que produce un pelaje variegado en gris y blanco. El alelo himalaya produce un efecto que depende de la temperatura; en las partes más frías del cuerpo del animal (la nariz, la cola, las orejas y las patas) el color del pelo es negro, mientras que en las zonas más calientes se muestra el color base del animal (dependiente de otros genes de coloración). El alelo albino, en homocigosis produce ausencia de pigmentación (es el típico conejo blanco con ojos rojos).



Agutí



Chinchilla



Himalaya



Albino

No obstante, existen multitud de variantes de coloración que se deben a otras series alélicas para pigmentación.



Lo curioso de la serie color, chinchilla, himalaya, albino es que himalaya no es una variante exclusiva de los conejos sino que aparece en otras especies, en concreto en los gatos domésticos dando lugar al tipo "siamés" del que existen múltiples variantes dependiendo del color de fondo.



Gatos himalaya

Otra serie menos "vistosa" pero crucialmente importante es la de los alelos de histoincompatibilidad, es decir la serie HLA que, en cada uno de sus dos genes (HLA y HLB) posee más de 50 alelos (cada poco se descubre alguno nuevo, así que no arriesgaré una cifra) Esta serie es la que establece un código de reconocimiento para las células del cuerpo, cuya función primaria era la defensa contra los tumores, en muchos de los cuales se afecta el patrón de histoincompatibilidad. Después del desarrollo de la tecnología de los trasplantes, la compatibilidad del patrón HLA entre donante y receptor es imprescindible para que no se produzca rechazo y condiciona las posibilidades de pacientes con patrones raros (lo que reconoce el sistema inmune es la presencia de alelos "exóticos" en los tejidos trasplantados, sin que sea grave la ausencia de algún alelo presente en los tejidos del receptor). Se ha demostrado que algunos de los alelos de la serie HLA están relacionados con enfermedades, como la diabetes y otros, en cambio, parecen proporcionar una cierta inmunidad contra enfermedades como la malaria.

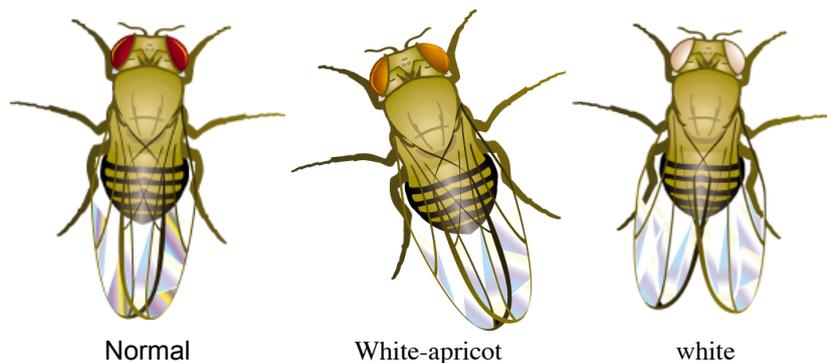


Prueba de alelismo

A priori, cuando observamos tres o más fenotipos diferentes para un determinado carácter no sabemos si se deben todos a la segregación de múltiples alelos en un locus o al efecto combinado de genes en diversos loci.

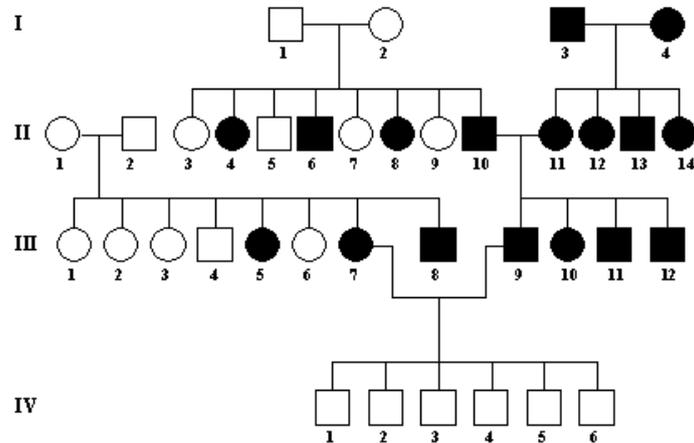
Para comprobar si los genes que causan los distintos fenotipos son alelos o no, el método más simple consiste en realizar cruces entre todas las alternativas fenotípicas. En el caso de que se trate de una serie alélica, la segregación que observaremos en cada caso se presentará en proporciones mendelianas simples que implicarán a los fenotipos ya observados; si los genes no son alelos aparecerán segregaciones no mendelianas o incluso fenotipos insólitos de combinaciones raras de genes.

Por ejemplo, en *Drosophila melanogaster* existe una serie alélica, la serie white, cuyos alelos producen distintos tonos de color de ojos, desde el alelo white (w) del que toma su nombre, que, en homocigosis, produce ojos blancos, hasta el alelo normal (w^+) que no afecta al fenotipo de ojos rojos. Si tomamos un alelo "intermedio" de la serie, por ejemplo white-apricot (w^a) que, en homocigosis, produce ojos color albaricoque, y cruzamos una línea pura white-apricot ($w^a w^a$) con otra white (ww), la descendencia será uniforme y con ojos de color albaricoque, tal como si se tratara de alelos del mismo locus, que es lo que en realidad ocurre.



Sin embargo, si los genes no son alelos, pueden ocurrir cosas como las que se aprecian en la genealogía siguiente referente a una forma de sordera congénita.

SORDERA CONGENITA



En esta genealogía los cruces entre los individuos 1 por 2 y 3 por 4 de la primera generación y 10 por 11 de la segunda generación parecen indicar que se trata de un carácter recesivo pues aparecen afectados hijos de padres normales y las parejas de padres sordos sólo producen hijos sordos. Sin embargo, el cruce entre los individuos 7 y 9 de la tercera generación nos indica lo contrario, pues sólo produce hijos normales, lo cuál sólo es posible si el alelo responsable de la sordera es dominante. En realidad, lo que estamos viendo aquí es el resultado de la acción conjunta de dos genes distintos que presentan un tipo de interacción infrecuente, conocido como epistasia, del que hablaremos al final de este capítulo.



Variación en las relaciones de dominancia

Los dos alelos de un mismo gen presentes en un genotipo dado interactúan para producir el fenotipo del individuo. Vamos a analizar estas interacciones suponiendo que el genotipo es el único factor en la determinación del fenotipo.

Cuando el individuo es homocigoto, es decir, cuando los dos alelos son iguales, el fenotipo que se produce es único y caracteriza al alelo en cuestión

Cuando el individuo es heterocigoto, los dos alelos presentes pueden:

1. Manifestarse independientemente en el fenotipo. A esta situación se le llama **Codominancia**.
2. Interactuar para mostrar un rasgo único. A esta interacción se le llama **Dominancia** y puede ser de varias maneras diferentes: Completa, incompleta, intermedia y sobredominancia.

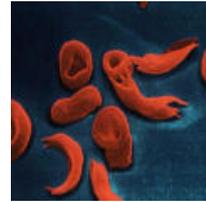
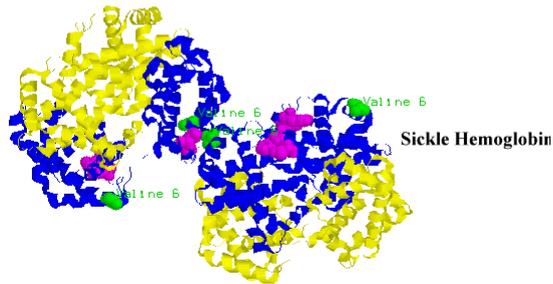
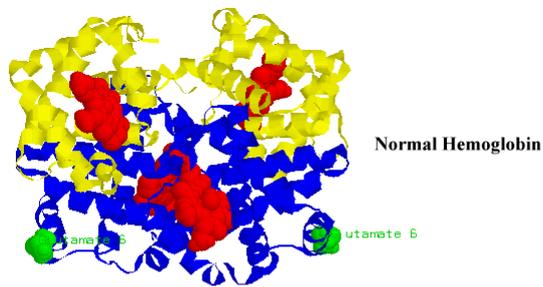
La codominancia es la situación en la que ambos alelos producen efectos distinguibles en el fenotipo.

Los ejemplos más clásicos de genes codominantes son:

A. Los grupos sanguíneos M, N y la serie A, B, O

Tal como dijimos al hablar de series alélicas, en el caso de la serie A, B, O existen cuatro fenotipos posibles porque, cuando se encuentran juntos los dos alelos A y B los eritrocitos del individuo poseen los dos anticuerpos anti-A y anti-B sobre su membrana.

- B. El gen que produce la anemia falciforme, enfermedad que recibe su nombre de la forma que adoptan los eritrocitos. El alelo causante de la enfermedad es una variante del gen de la cadena α de la hemoglobina que produce un polipéptido que sólo difiere del alelo normal por un aminoácido; este único aminoácido produce una cadena que, al incorporarse a la hemoglobina impide que ésta transporte oxígeno y, secundariamente, deforma las células sanguíneas.

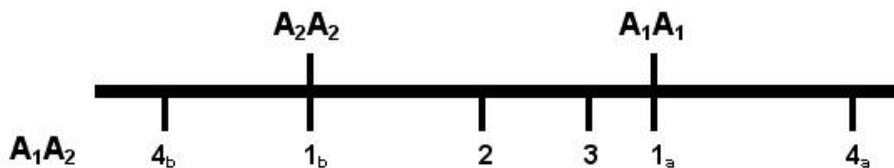


Las dos cadenas de la hemoglobina

Glóbulos rojos en individuos sanos
y enfermos de anemia falciforme.

Como veremos, las relaciones entre el alelo normal (H^+) y el alelo falciforme (H^s) son muy variadas, dependiendo del carácter que consideremos. En este punto lo que nos interesa es que los individuos heterocigotos (H^+H^s) tienen los dos tipos de hemoglobina, detectables por electroforesis, es decir, los dos alelos se expresan, son codominantes.

La dominancia puede ser de diversos tipos. En el siguiente esquema se resumen todas las posibles interacciones entre dos alelos hipotéticos A_1 y A_2 . En él se representan los valores tres genotipos posibles en una escala arbitraria.



1. La situación que observó Mendel en sus experimentos, en la que sólo se distinguen dos fenotipos porque el heterocigoto es idéntico a uno de los dos homocigotos, se llama **dominancia completa** y está representada en el esquema por las marcas que corresponden a 1_a (dominancia completa del alelo A_1) y 1_b (dominancia completa del alelo A_2)

Habiendo visto tantos ejemplos de dominancia completa en los experimentos de Mendel, sólo merece la pena señalar que el alelo normal (H^+) del gen de la anemia falciforme, del que hablábamos en el apartado anterior, muestra dominancia completa sobre el gen mutante (H^s) en lo que refiere al carácter "forma de los eritrocitos" (salvo a concentraciones extremadamente bajas de oxígeno) y, por consiguiente, respecto a la ausencia de la enfermedad (solo padecen la anemia los homocigotos H^sH^s)

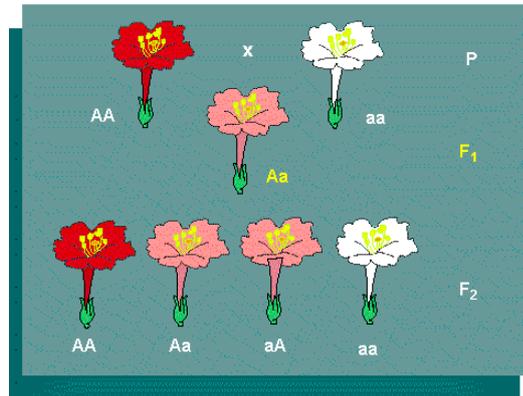
2. Cuando el heterocigoto tiene un fenotipo que es exactamente intermedio en relación a los de los dos homocigotos la situación se denomina **dominancia intermedia** o, más propiamente, **aditividad** y está representada en el esquema por la marca que corresponden a 2.
3. A menudo, el heterocigoto no es exactamente intermedio sino que se parece más a uno de los dos homocigotos que al otro porque la dominancia es **incompleta**. Una de estas situaciones es la que se indica con un 3 el esquema anterior. Ejemplo: El color de la flor del D. Diego de Noche (*Mirabilis jalapa*) que se rige por una serie alélica que produce plantas de colores muy variados y llamativos. Cuando se cruza una planta con flores rojas con otra planta con flores blancas, los híbridos tiene flores rosas y, al autofecundar estos híbridos se obtienen descendencias compuestas de flores rojas, rosas y blancas con una segregación 1 : 2 : 1, que obviamente se corresponde con la segregación genotípica mendeliana.



© 2003 Floridata.com



© 2004 Floridata.com



4. Por el contrario, a veces ocurre que el heterocigoto presenta un fenotipo que está fuera del rango definido por las dos homocigotos, es decir, es más extremo que ambos. Este caso está representado en el esquema por las marcas que corresponden a 4_a (sobredominancia positiva: el heterocigoto es mayor que los dos homocigotos) y 4_b (sobredominancia negativa: el heterocigoto es menor que los dos homocigotos)

Como ya veremos en el capítulo de genética evolutiva, la importancia de los genes sobredominantes reside en que son capaces de mantener mucha variabilidad genética en las poblaciones, variabilidad que podrá utilizarse para adaptarse a nuevos ambientes o nuevos retos biológicos.

Este tipo de acción génica se ha observado, en varias ocasiones pero la mejor documentadas refieren a genes que, en homocigosis, producen patologías graves y que en heterocigosis producen inmunidad frente a enfermedades; muchos de estos genes con acción génica sobredominante están relacionados con los grupos sanguíneos o proteínas de membrana en células sanguíneas. El caso más clásico es, una vez más, el del gen de la anemia falciforme en el cuál el alelo responsable de la enfermedad (H^s) produce, en heterocigosis, inmunidad frente a la malaria y, por ello, se encuentra a frecuencias llamativamente altas en aquellos países en los que la enfermedad es endémica (fundamentalmente en Africa central) Las poblaciones con ese origen geográfico que han sido trasladadas a regiones en las que la malaria no es endémica, experimentan una reducción de la frecuencia de ese gen porque, una vez trasladadas, el alelo no es beneficioso en ningún aspecto y sí es perjudicial en homocigosis.

La sobredominancia negativa es un fenómeno mucho más infrecuente y, al contrario que la sobredominancia positiva su utilidad principal es servir de mecanismo de aislamiento entre poblaciones.



Genes letales

El primer científico que encontró anomalías en la segregación debidas a genes letales fue Cuenot (1904). Existe un gen que afecta al color del pelo del ratón volviéndolo amarillo. El cruce entre dos ratones amarillos produce descendientes amarillos y oscuros en proporción 2 : 1, lo cuál indica que el amarillo es dominante. El cruce de un ratón amarillo por otro oscuro produce una F_1 con una segregación 1 amarillo : 1 oscuro, a partes iguales, lo cual indica que los ratones amarillos

son, invariablemente, heterocigotos.



La única explicación posible para esta conclusión de que los ratones amarillos son siempre heterocigotos es que los homocigotos mueran en fase embrionaria. Por tanto, el alelo que produce color amarillo es dominante respecto al color y recesivo en relación al efecto letal.

En el apartado de genes ligados al sexo hemos visto un ejemplo similar a éste en la especie humana, la incontinencia pigmentaria, que produce lesiones variadas en las mujeres heterocigotas y es letal en varones.

Este fenómeno de que un gen afecte a dos o más características se llama **pleiotropía**. Ya hemos visto antes otros ejemplos de pleiotropía, tales como el caso de el gen de la anemia falciforme (H^S)

En todas las especies, incluida la especie humana, los genes letales no suelen estar relacionados con fenotipos distinguibles y pueden afectar a los individuos en distintos momentos de su vida, desde el embrión hasta el adulto.

Se han descrito, en todas las especies genes que sólo son letales en determinados ambientes, por ejemplo, casi todos los tipos de plantas cultivadas y de animales domésticos no tendrían ninguna oportunidad de sobrevivir en condiciones naturales.

En muchos casos la letalidad de un gen no se manifiesta al 100% y su efecto consiste en reducir la probabilidad de supervivencia lo cual lleva consigo distorsiones de la segregación más o menos obvias. En estos casos, dependiendo de la magnitud del efecto se les llama genes detriminales, subletales o subvital; cuando un gen provoca la muerte del 50% de los individuos homocigotos se le suele llamar **semiletal**.



Acción conjunta de varios genes sobre un carácter: Epistasias

A menudo, un carácter es el resultado de la acción conjunta de varios genes. Estos genes pueden combinarse de multitud de maneras en su efecto.

En la mayoría de los casos, los genes cuyos efectos se combinan para producir un carácter son muchos y la clasificación fenotípica tiende a parecerse a la de una variable aleatoria continua. El estudio de este tipo de genes y caracteres constituye una parte de la genética, la Genética Cuantitativa, de la que nos ocuparemos en otro capítulo.

En este apartado analizaremos, únicamente, aquellos genes que se combinan por parejas produciendo una clasificación fenotípica discreta, es decir, con 9 clases o menos. En estos casos, los efectos de los genes se suman o se combinan y con frecuencia se producen interacciones entre alelos de genes distintos. Estas interacciones entre genes no alélicos se llaman **epistasias**.

Vamos a ocuparnos, en principio, de la situación más simple que es la de las epistasias entre genes bialélicos, a los que vamos a denominar genéricamente A,a y B,b, con dominancia completa en ambos casos, cuyos efectos se combinan para determinar el fenotipo. Estas epistasias pueden producir dos tipos de efectos: Fenotipos excepcionales o alteraciones de la segregación.

A) Fenotipos excepcionales

Este es un caso relativamente excepcional, en el cual sistema de los dos genes segrega a las frecuencias mendelianas esperadas, es decir, $9 : 3 : 3 : 1$ pero se observan fenotipos excepcionales.

El ejemplo por excelencia de esta situación es la interacción entre los genes que determinan la forma de la cresta de las gallinas en diversas razas. Existen cuatro fenotipos que, en principio, podrían proceder de una serie alélica: roseta, guisante, nuez y aserrada.



Cresta en roseta

Cresta en guisante

Cresta en nuez

Cresta aserrada

Si se cruza una gallina de una raza pura con cresta en nuez con un gallo de una raza pura con cresta aserrada (o viceversa) la descendencia híbrida de la F_1 tiene cresta en nuez. Si, a continuación cruzamos una pareja de híbridos de la F_1 , la segregación fenotípica de la descendencia será:

9 Cresta en nuez : 3 Cresta en roseta : 3 Cresta en guisante : 1 Cresta aserrada

Esta descendencia presenta la segregación mendeliana esperada 9 : 3 : 3 : 1 pero aparecen dos fenotipos nuevos que corresponden con las clases que aparecen con frecuencia 3 en el cruce mendeliano, es decir, si los genes afectaran a caracteres distintos se trataría de las clases fenotípicas con un carácter dominante y otro recesivo.

Por tanto, por comparación con la segregación 9 : 3 : 3 : 1 estándar, la conclusión que se deduce es la siguiente:

- Los individuos con cresta aserrada son los dobles homocigotos recesivos aabb,
- Los individuos con cresta en nuez son los que tienen al menos un alelo dominante en cada uno de los dos loci, es decir, son los de genotipo $A_B_$,
- Los individuos con cresta en roseta son los que tienen al menos un alelo dominante en uno de los dos loci, por ejemplo el A, y son homocigotos recesivos en el otro locus, es decir, son los de genotipo A_bb ,
- Los individuos con cresta en guisante son los que tienen el genotipo contrario al del caso anterior, o sea, al menos un alelo dominante en el otro de los dos loci, el B, y son homocigotos recesivos en el locus A, es decir, son los de genotipo $aaB_$.

Como comprobación adicional, si se cruza un gallo de una raza pura con cresta en roseta ($AAbb$) con una gallina de una raza pura con cresta en guisante ($aaBB$) o viceversa, se obtiene una F_1 con cresta en nuez ($AaBb$) y una F_2 que segrega igual que en el caso anterior.

B) Alteraciones de la segregación

I) Epistasia simple recesiva.

La epistasia simple recesiva es la situación en la que el alelo recesivo de uno de los dos loci (por ejemplo el locus B,b) inhibe la expresión del otro locus.

Cuando esto ocurre, todos los individuos de genotipo bb presentan el mismo fenotipo, independientemente de cual sea su genotipo para el locus A,a y, por tanto, la segregación 9 AB : 3 aB : 3Ab : 1ab estándar se convierte en

9 AB : 3 aB : 4 b

pues Ab y ab son indistinguibles.

El ejemplo más sencillo es el del alelo del albinismo, que aparece en multitud de especies, entre ellas en la especie humana. Cuando un individuo es homocigoto para un alelo albino no importa cuantos o cuales sean los alelos de coloración que pueda tener en otros genes porque tendrá un fenotipo característico con la piel blanca (rosada en los hombres porque se ve la sangre al trasluz), ojos rojizos y pelo o plumas blancos.



II) Epistasia simple dominante

La epistasia simple dominante es muy similar a la anterior. Se trata de la supresión del efecto de un gen por la presencia en el genotipo del alelo dominante de otro gen. Este tipo de alteración se llama **epistasia simple dominante**.

Cuando esto ocurre, todos los individuos de genotipo BB o Bb presentan el mismo fenotipo, independientemente de cual sea su genotipo para el locus A,a y, por tanto, la segregación 9 AB : 3 aB : 3Ab : 1ab estándar se convierte en

$$12 B : 3Ab : 1ab$$

pues AB y aB son indistinguibles.

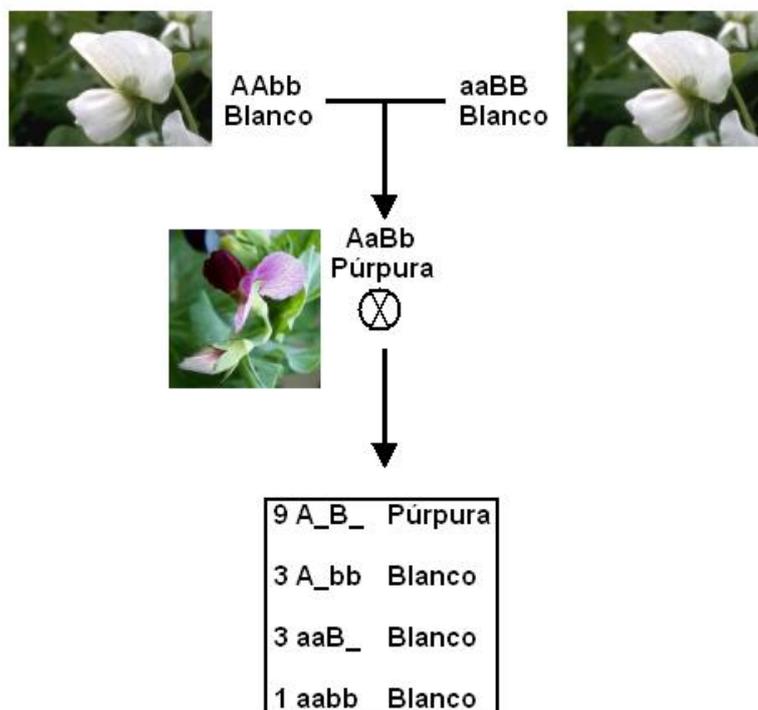
III) Epistasia doble recesiva o acción génica complementaria

En este caso, la aparición de un determinado fenotipo depende de la presencia o ausencia simultánea de los alelos dominantes en una pareja génica.

En este caso, todos los individuos de fenotipo aB, Ab o ab presentan el mismo fenotipo y, por tanto, la segregación 9 AB : 3 aB : 3Ab : 1ab estándar se convierte en

$$9 AB : 7 \text{ no AB}$$

Por ejemplo, en el guisante, existen un par de genes (A,a y B,b) cuyos alelos recesivos determinan, en homocigosis el color blanco de la flor. El cruce entre dos flores blancas homocigotas para alelos diferentes produce una F₁ púrpura y una F₂ con una segregación 9 púrpura: 7 blanco, según el siguiente esquema:



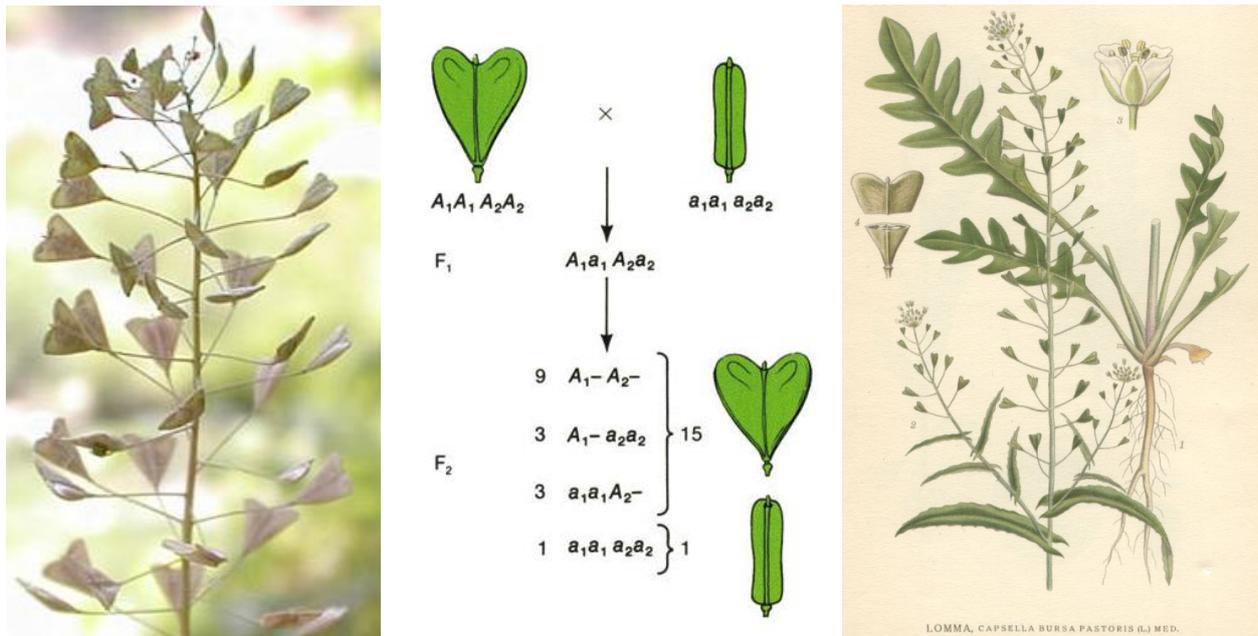
IV) Epistasia doble dominante o acción génica duplicada

Lo característico de la acción génica duplicada es que la manifestación de un determinado fenotipo depende de la presencia de al menos un alelo dominante en cualquiera de los miembros de una pareja de genes.

En esta situación, todos los individuos de fenotipo AB, Ab y aB presentan el mismo fenotipo de tal modo que, la segregación 9 AB : 3 aB : 3Ab : 1ab estándar se convierte en

$$15 : 1$$

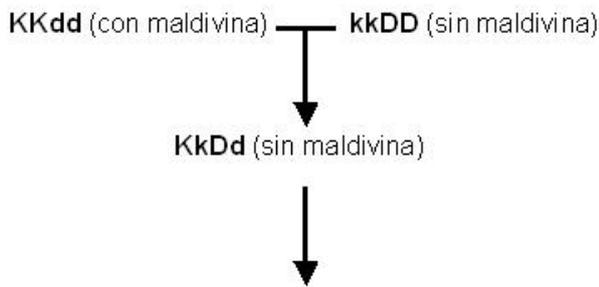
Este es el caso de los genes que controlan la forma del fruto en una planta muy común en nuestro campus, el "zurrón de pastor" o *Capsella bursapastoris*, una crucifera con fruto en silícula de forma redonda o alargada, que depende de una pareja de genes duplicados. Si llamamos A_1, a_1 y A_2, a_2 a los dos genes implicados, un cruzamiento entre dos plantas de dos variedades homocigotas $A_1A_1A_2A_2$ y $a_1a_1a_2a_2$ resulta de la siguiente manera:



IV) Epistasia doble dominante, recesiva o supresión dominante

Esto es lo que ocurre cuando un gen A,a posee un alelo activo (A) y otro alelo nulo (a) y existe otro locus B,b tal que el alelo dominante del segundo locus (B) bloquea la acción del primero y, por tanto, cuando está presente el alelo B el siempre es el que corresponde al genotipo homocigoto para el alelo nulo pues, aunque esté presente el alelo A estará bloqueado por B.

Encontramos un ejemplo de este tipo de epistasia en las primulas en las que existe un gen **K, k** cuyo alelo dominante es responsable de la producción de un compuesto químico llamado maldivina. la acción de este gen puede ser bloqueada por la acción de otro gen dominante no alélico D.



9	K_D_	sin maldivina
3	K_dd	con maldivina
3	kkD_	sin maldivina
1	kkdd	sin maldivina



Cuando los efectos génicos no se combinan sino que se suman para constituir el genotipo pueden aparecer muchas otras epistasias de difícil clasificación.

Por poner un ejemplo sencillo (relativamente), imaginemos una especie vegetal con hojas compuestas en la que el número de foliolos dependiera de dos genes A,a y B,b. Según como interactúen estos genes, el número de foliolos por hoja depende del genotipo de la planta según se indica en la siguiente tabla.

Efectos aditivos				Efectos multiplicativos				Sólo combinación epistática			
	AA	Aa	aa		AA	Aa	aa		AA	Aa	aa
BB	6	5	4	BB	32	16	8	BB	6	4	2
Bb	5	4	3	Bb	16	8	4	Bb	2	4	6
bb	4	3	2	bb	8	4	2	bb	6	4	2

Observando la tabla se aprecia claramente que en el caso de los efectos aditivos, en el que ambos genes tienen comportamientos iguales, cada gen tiene un patrón definido de comportamiento que es independiente del otro, es decir, no existe epistasia.

No obstante, en el caso de los efectos multiplicativos, en el que otra vez ambos genes tienen comportamientos iguales, el patrón de comportamiento de cada locus depende del genotipo en el otro locus, pues la presencia de alelos dominantes en un locus incrementa las diferencias entre los valores atribuibles a cada genotipo; por ejemplo, si el genotipo para el locus A,a es AA los homocigotos BB tienen 24 foliolos más por hoja que los homocigotos bb, mientras que si el genotipo para el locus A,a es aa los homocigotos BB tienen sólo 6 foliolos más por hoja que los homocigotos bb, es decir que dependiendo del genotipo en el locus A,a, pasan cosas distintas en el locus B,b. Esto implica que el efecto de B,b no es independiente de A,a, ni viceversa y, por tanto, existe epistasia.

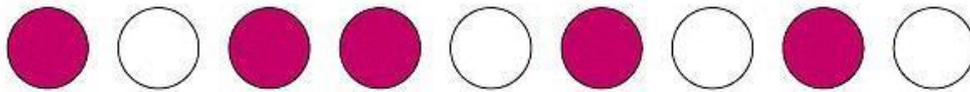
El último caso es excesivamente complejo para el nivel de esta asignatura y no entraremos en su análisis. Se trata de dos genes que no tienen efectos individuales sobre un carácter que determinan pues su efecto se realiza única y exclusivamente a través de una interacción epistática, tal como ocurría en el caso de las crestas de las gallinas, lo cual es insólito en el ámbito de los genes de efectos cuantificables. El modelo propuesto desafía cualquier intento de descripción general de efectos o patrones de combinación entre ambos genes y lo hemos incluido como muestra de hasta que punto pueden complicarse las cosas.

Penetrancia y expresividad

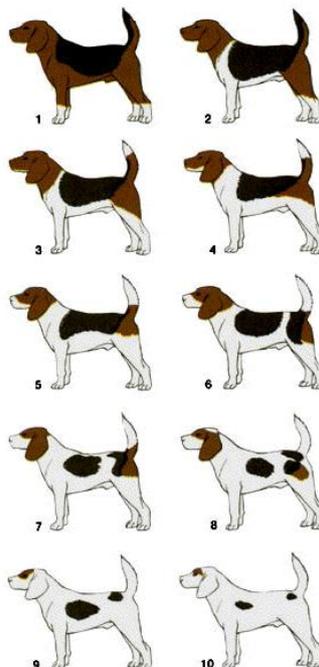
Como acabamos de ver, los genes no actúan de una forma absoluta para producir un determinado fenotipo. Los demás genes del genotipo presentes pueden tener efectos importantes y el ambiente puede producir alteraciones muy importantes en los efectos de los genes.

Estos factores "externos" al gen en estudio pueden modificar su expresión alterando el fenotipo o, simplemente, impidiendo que se expresen. Es en este contexto en el que cabe hablar de **penetrancia** y **expresividad**.

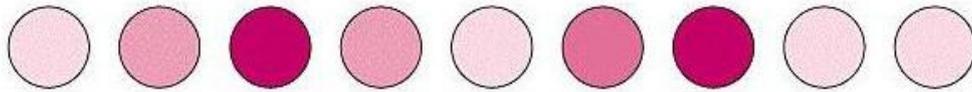
Se llama penetrancia de un genotipo al porcentaje de los individuos de dicho genotipo que exhiben el fenotipo correspondiente. La penetrancia de un genotipo puede depender de sus relaciones con otros genes (epistasias) o del ambiente; se han descrito muchos fenotipos que sólo aparecen por encima o por debajo de cierta temperatura, o en función del tiempo de insolación o de la densidad de población durante el desarrollo embrionario. En el caso de caracteres con clasificación simple la falta de penetrancia de un genotipo puede hacer imposible la correcta clasificación de los individuos, tal como se sugiere en el siguiente esquema en el que no sabemos si los fenotipos "círculo rosa" y "círculo blanco" responden a distintos genotipos o al mismo con distintos niveles de penetrancia.



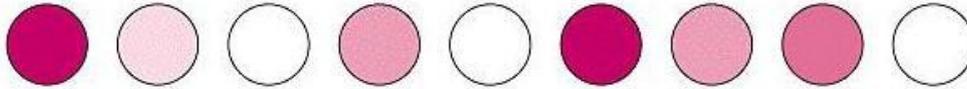
Se llama expresividad al grado o intensidad con que se manifiesta un fenotipo en un individuo y, como en el caso anterior, puede ser función de epistasias o de variables ambientales. Por ejemplo, en la imagen siguiente se ve como puede modificarse el aspecto de los perros de la raza Beagle según se exprese más o menos el gen "picazo", responsable del fenotipo a manchas



En el esquema siguiente se muestran distintos grados de expresividad del fenotipo "círculo rosa", citado anteriormente.



Y para completar el cuadro, veamos lo que ocurre cuando en nuestros "círculos rosa" se combinan problemas de distintos grados de expresividad con falta de penetrancia del fenotipo.



En el estudio de genealogías humanas, estas variantes de la expresión génica pueden inducir a errores graves y afectar al consejo genético,

