



LA LEY DE LA SEGREGACIÓN

**Alberto Charccahuana Seqquera
Arequipa - Agosto 2023**

**Idema.
Agropecuaria.
204-Genética general.**

Tabla de Contenidos (Indice)

ii

1. Introducción.	i
2. Segregación.....	iii
3. La ley de la segregación.....	iv
4. Contrastación de la ley de la segregación.....	vi
5. Las leyes de Mendel.	1
6. Las leyes de Mendel ¿se cumplen en humanos?	5
7. La transmisión hereditaria y su aplicación al caso del ser humano.	6
9. Mejoramiento Genético y biotecnológico de plantas (Agro saber. Del banco agrario).6	
10. Conclusiones.....	8
11. Lista de referencias o Bibliografía.	9

Lista de figuras

Ilustración 1 Primeras dos generaciones descendientes del cruzamiento entre plantas altas y plantas enanas.....	iii
Ilustración 2 Asignación de genotipos al cruzamiento.	iv
Ilustración 3 Método para determinar las combinaciones genotípicas de la F2	v
Ilustración 4 Mendel autofecundó las plantas altas y enanas de la F2. encontro que todas las plantas enanas producían solamente descendencia enanas, 75% produjeron descendencia tanto alta como enana en una proporción 3:1	vi
Ilustración 5 Primera y segunda ley de mendel.	1
Ilustración 6 Cuadro de puneb	3
Ilustración 7 La ley de la segregación.	5

1. Introducción.

Hoy sabemos que muchas de las características de las personas, desde el color de su pelo hasta su altura y riesgo de diabetes, está influenciado por los genes. También sabemos que los genes son la manera en la que los padres pasan las características a sus hijos.

La Genética Humana, al igual que todas las ramas relacionadas con genética, nació con las leyes establecidas por el fraile Gregor Mendel en 1865. Desde entonces hasta ahora, el conocimiento sobre esta disciplina ha aumentado considerablemente y continúa aumentando. Hasta la fecha, la genética humana vive una revolución constante incrementada desde 2011 con las primeras máquinas de secuenciación masiva. Aún con ello, las tres leyes (uniformidad, segregación y transmisión independiente) determinadas por el fraile Gregor Mendel con sus estudios con guisantes son la base de la transmisión de rasgos hereditarios definidos por las secuencias de DNA formadas por cuatro bases (adenina, timina, guanina y citosina) que son dependientes de los cambios que se introducen en los procesos de replicación y división de este material genético.

Gregor Johann Mendel (1822-1884) fue un monje austriaco que vivió en el siglo XIX e hizo una aportación impresionante a la ciencia de la genética. La aportación que hizo a esta ciencia fue tan impresionante que la genética moderna se basa en las investigaciones que realizó con plantas de guisante que cultivaba en el jardín del monasterio donde vivía.



Gregor Johann Mendel

Antes de Mendel, las características que los seres vivos heredan se consideraban el resultado de una mezcla de las características de sus padres, y nadie había atinado a explicar la manera en que se produce esta mezcla.

Mendel fue el primero en concluir que los caracteres de los progenitores son heredados por los descendientes según unas leyes comprensibles. Descubrió esas leyes y en 1866 publicó sus resultados. Sin embargo, los artículos que publicó permanecieron en la sombra hasta el año 1900, que fueron redescubiertos por tres investigadores que trabajaban en el tema de la herencia: Hugo de Vries, Karl Fricb Correns y Erich Tschermack.



Hugo de Vries, Karl Fricb Correns y Erich Tschermack

Para entender las leyes que rigen la herencia de los caracteres vamos a analizar estos experimentos que Mendel llevó a cabo en el monasterio de Brno. En estos experimentos Mendel cruzaba diferentes variedades de plantas de guisante oloroso (su nombre científico es *Pisum Sativum*) y luego estudiaba con atención la descendencia que obtenía de los cruces.

Estos experimentos fueron los que le condujeron a resumir sus conclusiones en sus tres leyes que hoy constituyen la base de la genética.



Semilla de *Pisum Sativum*

Más adelante veremos que hoy en día los conocimientos sobre la transmisión de los caracteres heredados han avanzado muchísimo, y que las leyes que Mendel propuso se han matizado, se han formulado con una terminología más concreta (ya que Mendel usaba una terminología abstracta, sin saber exactamente qué eran los *factores* de los que estaba hablando), y también sabemos que hay casos de herencia en los que estas leyes no son aplicables.

2. Segregación.

iii

La descendencia del cruzamiento de los individuos de la P1 se denomina primera generación filial o F1, Mendel también los denominó híbridos porque eran descendientes de dos progenitores distintos (plantas altas o enanas). Nos referimos específicamente a la descendencia de los guisantes altos y enanos como **monohíbridos**, porque son híbridos respecto a una sola característica (la altura).

Puesto que todas las plantas de la F1 eran altas, al carácter alto Mendel lo denominó **dominante**.

Al carácter alternativo, enano, lo denominó **recesivo**.

Los términos dominante y recesivo se utilizan tanto para describir los genes como los caracteres que controlan, así decimos que el carácter alto, y el gen que produce las plantas altas son dominantes, la dominancia es la aparición del carácter en el mono híbrido, no implica que el carácter dominante sea mejor, más abundante o que vaya a aumentar de frecuencia en la población a lo largo del tiempo.

Cuando la F1 se autofecundó para obtener la generación de la F2 (fig. 1), aparecieron en la descendencia tanto plantas altas como enanas, es decir el carácter enano reapareció. Mendel observó en la descendencia 787 plantas altas y 277 enanas, es decir una proporción 2,84 a 1. El hecho de que Mendel reconociera en estos números una proporción aproximada 3:1, lo que sugirió el mecanismo de la herencia de la altura, es una demostración de su perspicacia.

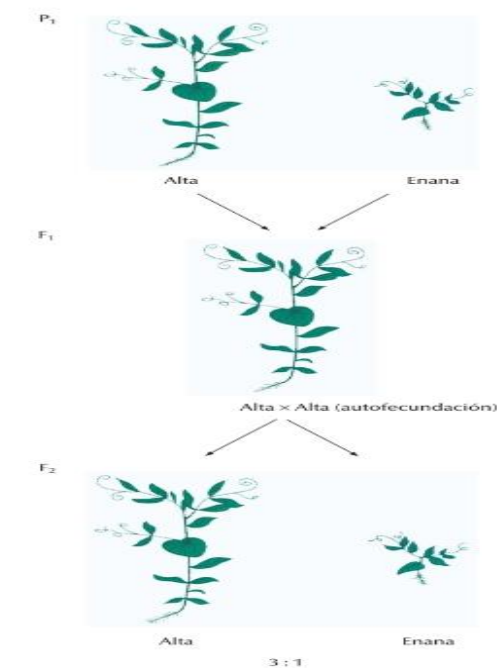


Ilustración 1 Primeras dos generaciones descendientes del cruzamiento entre plantas altas y plantas enanas.

3. La ley de la segregación.

Mendel supuso que cada planta contenía dos determinantes, que actualmente denominamos genes, para el carácter altura.

Las distintas formas de un gen que existen en una población se denomina alelos. Por ejemplo, una planta de guisante híbrida de la F1 posee en el gen que controla la altura de la planta en alelo dominante para la planta alta y un alelo recesivo para la planta enana.

Para desarrollar el fenotipo recesivo se requiere la presencia de un par de alelos para la planta enana. En cada gameto sólo se transmite uno de los dos alelos, y la unión de dos gametos para formar un cigoto restablece el complemento doble de alelos.

El hecho de que el carácter recesivo reaparezca en la generación F2 de muestra que el alelo que lo controla no fue alterado mientras estaba encubierto en el individuo de la F1.

Esta explicación de la transmisión de los determinantes hereditarios, los genes, se denomina primera ley de Mendel o ley de la segregación. Esta ley puede resumirse de la siguiente manera: un gameto recibe uno de los dos alelos que posee un organismo; la fecundación (la unión de dos gametos) restablece el número doble. Podemos visualizar este en la figura 1 utilizando letras para representar los alelos.

Mendel utilizó letras mayúsculas para los alelos que controlan caracteres dominantes y letras minúsculas para los que controlan caracteres recesivos. Siguiendo esta notación emplearemos T para el alelo que determina planta alta, y t para el alelo que determina planta enana. En la figura 2 podemos ver cómo la ley de la segregación de Mendel explica tanto la homogeneidad de la generación F1 (todas las plantas eran altas) como la proporción 3:1 de plantas altas y enanas en la generación F2.

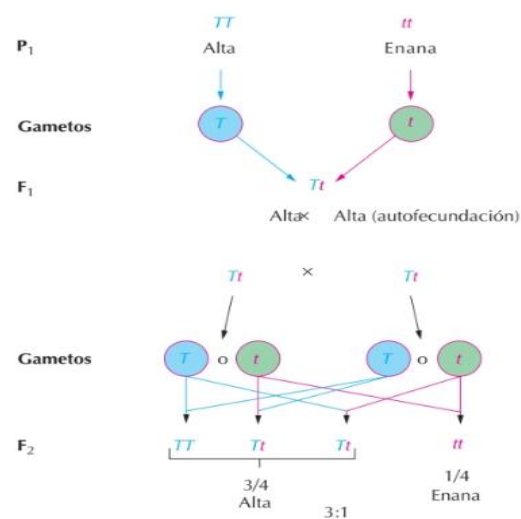


Ilustración 2 Asignación de genotipos al cruzamiento.

El genotipo de un organismo se refiere a los genes que posee, en la figura 2 el genotipo de la planta parental alta es TT; el de la planta alta de la F1 es Tt. El fenotipo se refiere a las características observables de un organismo. Las plantas con cualquier de los dos genotipos citados, TT o tt, son fenotípicamente altas los fenotipos se distribuyen en dos clases generales: homocigotos, que poseen dos alelos iguales, como TT o tt y heterocigotos, que poseen alelos distintos, como Tt. Estos dos últimos términos fueron acuñados por Willian Bateson en 1901. La palabra gen fue utilizada por primera vez por el botánico danés Wilhelm Johannsen en 1909.

Si observamos la figura 2 podemos ver que el homocigoto TT solo puede producir un tipo de gameto, el que lleva el alelo T. de igual forma, el homocigoto tt solo produce gametos que llevan el alelo t. En consecuencia, los individuos de la F1 son todos heterocigotos Tt, y cada uno de ellos puede producir dos clases de gametos en frecuencias iguales: los que llevan el alelo T y los que llevan el alelo t. Al producirse la generación F2, estos dos tipos de gametos se unen al azar durante el proceso de fecundación. En la figura 3 se muestran tres maneras distintas de representar este proceso.

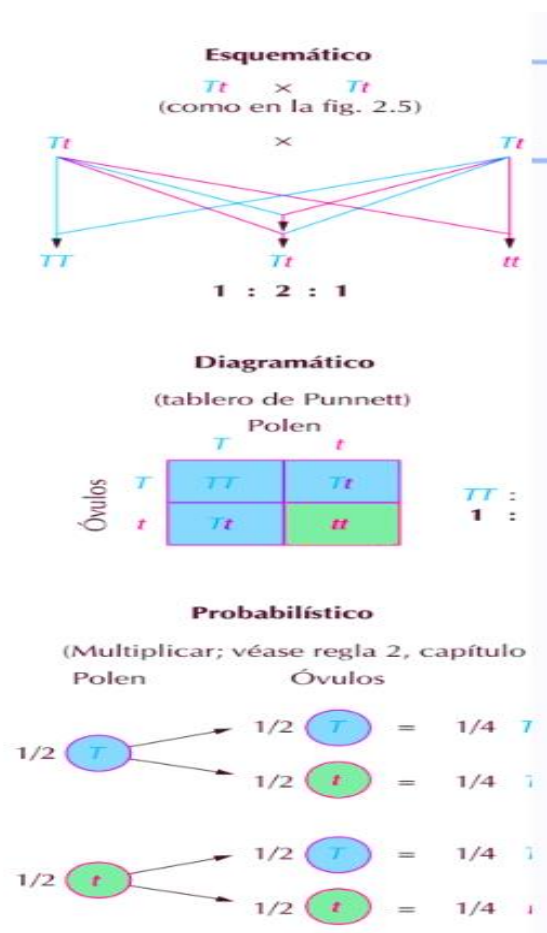


Ilustración 3 Método para determinar las combinaciones genotípicas de la F2

4. Contrastación de la ley de la segregación.

En la figura 3. Podemos ver la generación de la F₂ presenta una proporción fenotípica **3:1**, la clásica proporción Mendeliana. Sin embargo, también hay una proporción genotípica **1:2:1** de homocigotos dominantes, heterocigotos y homocigotos recesivos respectivamente. La demostración de esta proporción genotípica constituye una buena contrastación de la hipótesis mendeliana de la segregación.

La forma más sencilla de contrastar la hipótesis es mediante una prueba de descendencia, esto es auto fecundado los individuos de la F₂ para producir una generación F₃, tal como hizo Mendel. A partir de su hipótesis es posible predecir las frecuencias de las clases fenotípicas resultantes. Las plantas enanas de la F₂ eran homocigotos recesivos, y por tanto al ser auto fecundados, sólo deberían producir gametos que lleven el alelo t y tener solamente descendencia enana en la generación F₃. Las plantas altas de la generación F₂ sin embargo formaban un grupo heterogéneo en el que 1/3 debían ser homocigotos TT y 2/3 heterocigotos Tt (fig. 4). Los homocigotos altos, al ser autofecundados, deberían producir descendientes altos en la F₃ (genotípicamente TT). En cambio, los heterocigotos de la F₂ al ser autofecundados deberían producir descendientes altos y enanos en proporciones idénticas a las producidas por las plantas autofecundadas de la F₁, es decir 3:1. Mendel encontró que, como se encontraba, todas las plantas enanas de la F₂ (homocigotos) producían descendencia uniformemente enana. Entre las plantas altas un 72% (72/100) produjo descendientes altos y enanos, mientras que el restante 28% (28/100) dio lugar a descendencia uniformemente alta. La predicción era de 2/3 (66.6%) y 1/3 (33.3%), respectivamente. Los valores observados por Mendel estaban muy próximos a los esperados. Podemos concluir por lo tanto que la prueba de descendencia llevada a cabo por Mendel confirmó su hipótesis de la ley de la segregación.

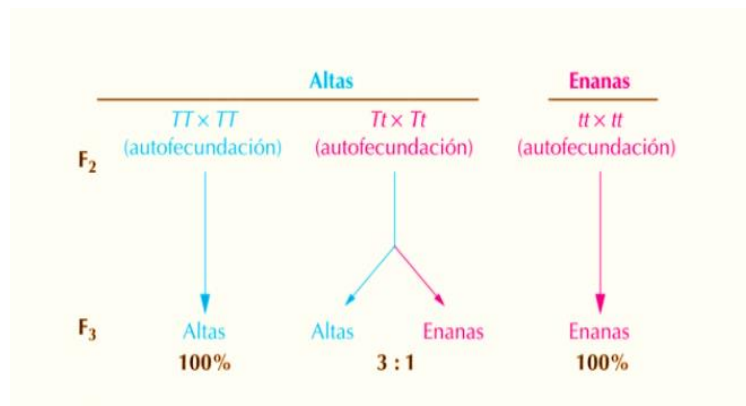


Ilustración 4 Mendel autofecundó las plantas altas y enanas de la F₂. encontro que todas las plantas enanas producían solamente descendencia enanas, 75% produjeron descendencia tanto alta como enana en una proporción 3:1

5. Las leyes de Mendel.

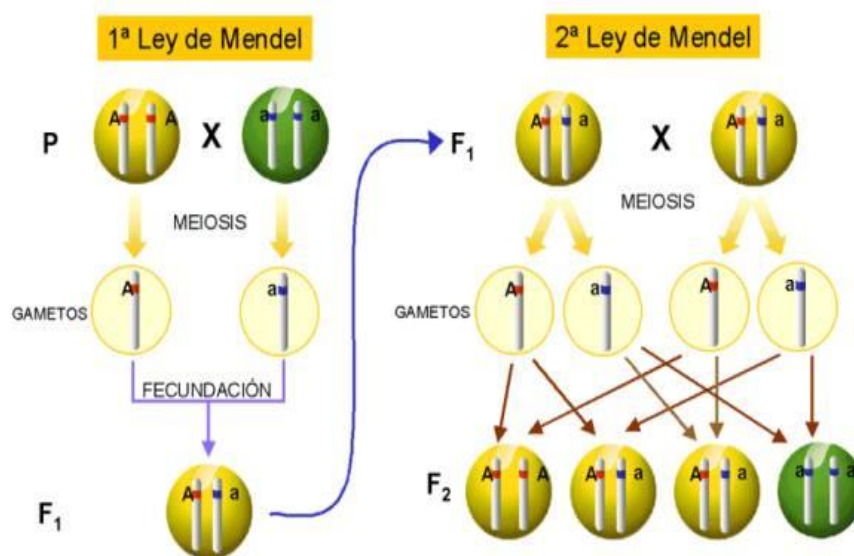


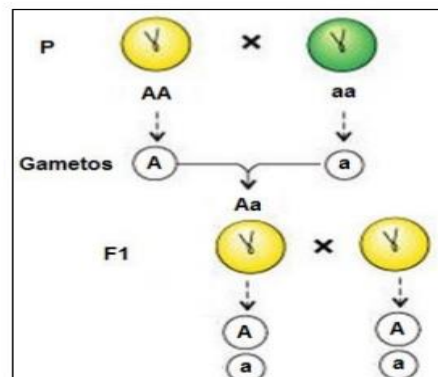
Ilustración 5 Primera y segunda ley de Mendel.

Las leyes de Mendel son un conjunto de principios que explican la transmisión genética hereditaria de padres a hijos. Lo más interesante es observar que estos factores están sujetos a normas estadísticas muy simples.

La primera ley de Mendel.

Ley de la Segregación o la Ley de la Pureza de los Gametos:

- Según esta ley, los genes se encuentran en pares en los individuos pero durante la formación de los gametos, **cada gen se segrega o se separa del otro miembro del par y pasa a un gameto diferente**, de modo que cada gameto tiene solamente uno de cada tipo de gen.



Mendel eligió la planta herbácea de los guisantes verdes (*Pisum sativum*) y no por casualidad. Se trata de una planta muy fácil de cultivar y con mucha productividad. Así que él cultivó y estudió durante años las relaciones hereditarias transmitidas por el macho y la hembra, en la generación de seres de la misma especie. Era el inicio del famoso cruce de guisantes.

Su metodología fue la autopolinización, con la cual brotó y separó diversos linajes de guisantes 'puros', capaces de servir de parámetros en las siete características de los guisantes: color de la flor, posición de la flor en el tallo, color de la semilla, aspecto externo de la semilla, forma de la vaina, color de la vaina y altura de la planta. Sin embargo, se dio cuenta de que los diferentes linajes, con diferentes atributos elegidos, siempre generaban semillas puras, inalterables con el paso de las generaciones.

Por lo tanto, Mendel escogió plántulas de guisante de semilla amarilla y otros de semilla verde, combinando las flores todavía no maduras y, con eso, polinizando las flores del guisante amarillo con el polen de las flores del guisante verde, y viceversa. Así, los descendientes de estos cruces son la primera generación, indicado por generación F1, así como la posterior será llamado generación F2, generación F3, y así sucesivamente. Por lo tanto, las semillas obtenidas en F1, fueron amarillas e iguales a uno de los pares. Ya las semillas obtenidas en la generación F2 fueron verdes y amarillas.

La proporción de dominancia fue del 75%, es decir, $\frac{3}{4}$ de los tipos poseían semillas lisas y 25% o $\frac{1}{4}$ poseían semillas rugosas. Mendel se da cuenta, por tanto, que sólo había amarillas en F1, y los dos tipos en F2, lo que permitió explicar estos factores de la transmisión de los padres a los hijos por medio de los gametos, hecho que fue comprobado posteriormente por la meiosis, que sucede durante la concepción de los gametos. También se une al factor 'A' (mayúsculo) el título de 'dominante', mientras que 'recesión' estaría marcado por 'a' (minúsculo).

Esta es la primera ley de Mendel, llamada la ley de la segregación o ley de la pureza de los gametos, cuya declaración es: 'cada carácter es determinado por un par de factores que se separan en la formación de los gametos, yendo un factor del par para cada gameto, que es, por tanto, puro'.

Segunda ley de Mendel.

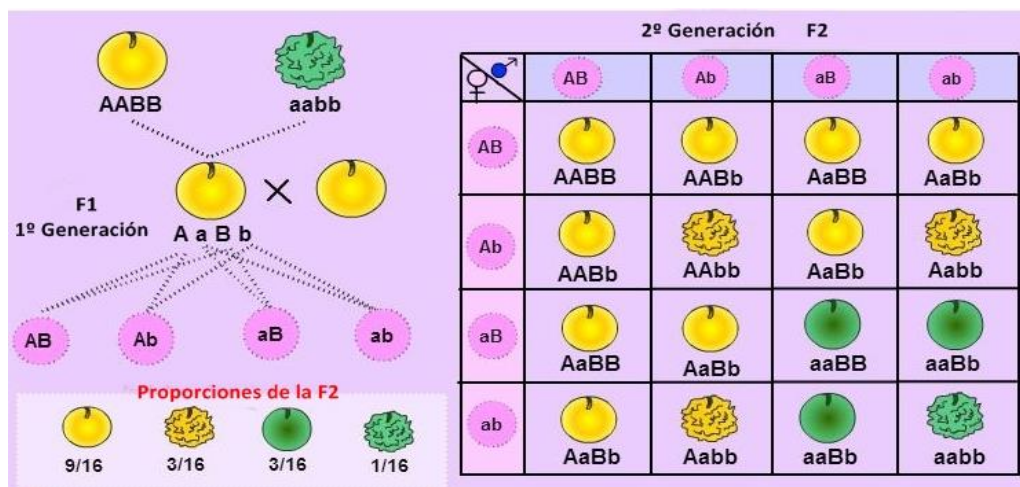


Ilustración 6 Cuadro de punnett

La segunda ley de Mendel se llama ley de la independencia de los caracteres hereditarios de los genes y postula: 'las diferencias en un carácter se heredan independientemente de las diferencias en otras características'.

En este caso, Mendel también enlazó plantas que diferían en afinidad a dos pares de alelos en sus experimentos, mezclando plantas que tenían semillas amarillas y lisas con plantas que poseían semillas verdes y rugosas. Él sabía que los alelos determinantes en las semillas amarillas y lisas eran dominantes y que producirían semillas verdes y rugosas.

Con eso, consiguió que el entrecruzamiento fuese concretizado en el mismo esquema de la primera ley, una doble dominante (AA) era cruzada con una doble recesiva (aa), obteniendo la siguiente combinación de gametos: AB, Ab, Ab, ab, AB, AABB, AABb, AaBB, AaBb, Ab, AABb, AAbb, AaBb, Aabb, aB, AaBB, AaBb, aaBB, aaBb, ab, AaBb, Aabb, aaBb, aabb. Donde:

A: Dominante (color amarillo)

B: Dominante (forma lisa)

aa: recesiva (color verde)

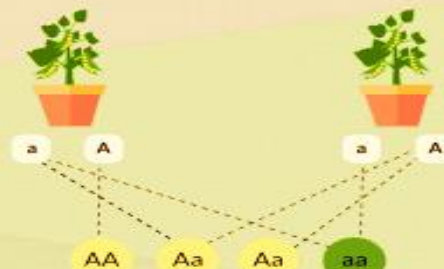
bb: recesiva (forma rugosa)

Mendel descubrió, por tanto, que en la generación F2 cuatro fenotipos distintos se destacan, de manera idéntica, en la generación parental, sin embargo, también generaba dos nuevos (A_bb, aaBb) concluyendo que el fenotipo dominante – amarillo – no era transmitido de modo y el mismo fenómeno puede ser constatado en la transmisión de los fenotipos recesivos para los descendientes.

2ª LEY DE MENDEL: Ley de la segregación. Esta ley dicta que en la segunda generación filial, obtenida a partir del cruce de dos individuos de la primera generación filial, se recupera el fenotipo (y el genotipo) del individuo recesivo de la primera generación parental (aa) en uno de cada 4 descendientes.

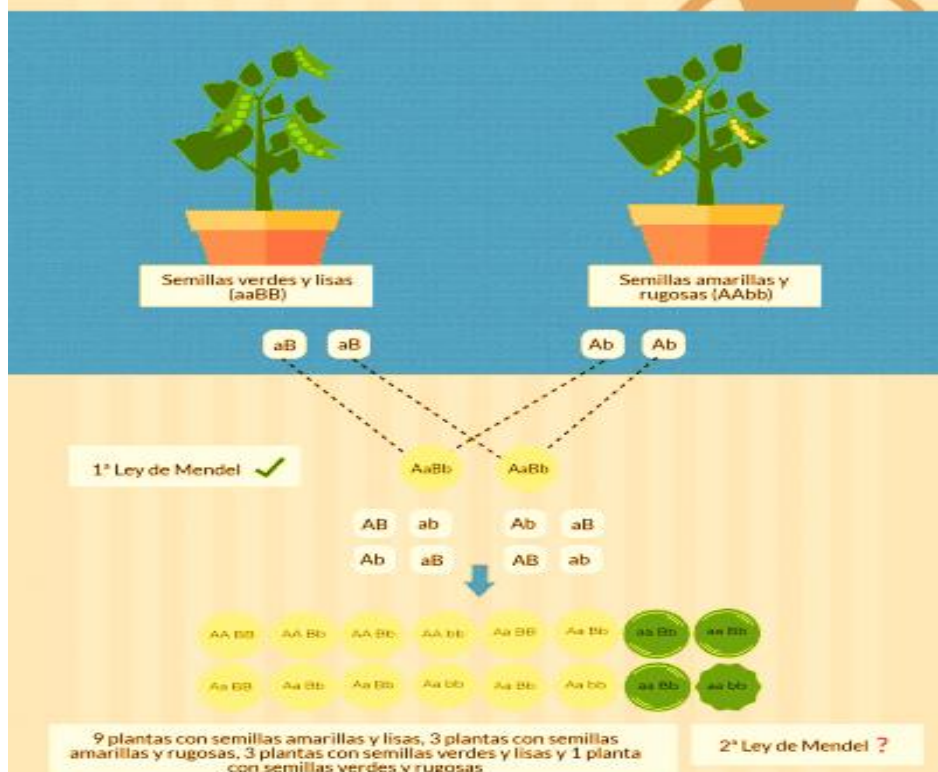
Veamos lo que sucede al cruzar los descendientes de nuestro primer cruzamiento.

En este caso, como cada individuo puede aportar 2 tipos de gametos, el número de combinaciones es mayor! Exactamente hay 3 combinaciones diferentes.



De cada 4 individuos, 1 tendrá el fenotipo recesivo, es decir, el 25% será una variedad pura con semillas verdes

Pero Mendel no se quedó únicamente en estas dos leyes. Él continuó haciendo cruzamientos y se dio cuenta de otra cosa: los caracteres se heredaban de forma totalmente independiente. Para poder comprenderlo mejor, cruzaremos las siguientes plantas:



A Mendel no le cuadraban los datos viendo estos nuevos resultados, ¿o sí?

Él se fijó bien en cada carácter por separado y vio que, de esa forma, sus dos leyes anteriores se cumplían, ya que en este último experimento tendría:

- 1 planta con semillas rugosas por cada 4 plantas con semillas lisas ✓
- 1 planta con semillas verdes por cada 4 plantas con demillas amarillas ✓

2ª Ley de Mendel ✓

Ilustración 7 La ley de la segregación.

6. Las leyes de Mendel ¿se cumplen en humanos?

La primera enfermedad genética relatada en la historia, fue la hemofilia A (enfermedad que impide la coagulación de la sangre) hace 1.800 años. En la Torah recopilaciones orales y escritas judío sagradas, se describía la presencia de esta patología en el momento de la circuncisión.

En ese libro un rabino comentaba que los dos hijos anteriores de una mujer murieron desangrados luego de esta práctica y se decidía eximir al tercer hijo de la misma.

En el siglo XII, el médico judío Maimónides, revisó este y otros casos de la literatura de los rabinos y estableció que el tercer hijo no debía ser circuncidado. Además, no importaba si el hijo provenía de un primer o segundo matrimonio. La hemorragia, tal como interpretó Maimónides, era debido a que la madre portaba alguna anomalía y la transfería a su descendencia. Sin saber nada de la Herencia Mendeliana, los rabinos habían asociado una enfermedad humana con un patrón que se heredaba. Recién en el siglo XX se pudo comprender a la hemofilia A y las características genéticas de esta patología.

Así como en las plantas, también en los humanos...

Como sucedía con los guisantes, la genética humana parecía sencilla porque mostraba patrones de herencia mendelianos.

¿Cuáles son estos patrones de herencia en Homo sapiens?

Los rasgos heredados tienden a repetirse en las familias, pero existen otros factores, no genéticos, que pueden mimetizarse con un defecto genético y confundir al médico. Por ejemplo, la desnutrición, las costumbres y tradiciones o las condiciones ambientales adversas que llevan a un determinado hábito dietético, que puede mantenerse a través de las generaciones y llevar a patologías “familiares” no genéticas como por ejemplo la desnutrición.

Asimismo, puede aparecer esporádicamente alguna enfermedad sin antecedentes en la familia cercana y que su origen sea genético.

Pero lo que identifica a las enfermedades hereditarias es que siempre pueden transmitirse de una generación a la siguiente y si se saltea alguna generación o generaciones es probable que se vuelva a manifestar.

Recordemos que siempre poseemos 2 cromosomas de cada par de cromosomas homólogos (cromosomas que comparten la misma información) uno heredado de nuestra madre y el otro proveniente de nuestro padre. Puede ocurrir que heredemos ambas alelos o genes correctamente (homocigosis) o que uno este alterado y el otra sea correcto (heterocigosis) o que ambos estén alterados (homocigosis). De acuerdo a como heredemos a los alelos de nuestro gen o duplicaciones de nuestro

gen, y si un alelo es enmascarado por el otro alelo (recesivo) o una de ellos es el que enmascara al otro (dominante) podemos determinar los patrones de herencia mendeliana presente en nuestra especie.

Además, para que se manifieste fenotípicamente el carácter recesivo, deben estar presentes ambos alelos alterados, mientras que para un carácter dominante sólo basta la presencia de un alelo alterado (heterocigosis) para que se manifieste en su fenotipo.

7. La transmisión hereditaria y su aplicación al caso del ser humano.

El ser humano, como organismo diploide sigue los mismos patrones de herencia de las demás especies con reproducción sexual. El desarrollo del Proyecto Genoma Humano ha facilitado la información sobre la organización estructural de todas las secuencias del ADN de nuestro genoma. De este modo sabemos que tenemos un total aproximado de 25.000 genes, con un amplio repertorio de alelos en muchos de ellos, de lo que surge la enorme diversidad genotípica de nuestra especie, que se define en una identidad prácticamente irrepetible de cada individuo humano.

Existe una base de datos de los genes humanos, llamada OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, que puede consultarse en el siguiente enlace: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>.

Esta base de datos recopila todo lo que se sabe sobre cada uno de nuestros genes y en su caso de las alteraciones en los mismos causantes de enfermedad. Su responsable es el Dr. Victor A. McKusick del Johns Hopkins, y ha sido desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI). Contiene una descripción detallada de cada gen, su localización cromosómica, función, referencias bibliográficas y conexiones a otras bases de datos como MEDLINE y bancos de secuencias.

9. Mejoramiento Genético y biotecnológico de plantas (Agro saber. Del banco agrario).

Selección asistida por marcadores moleculares (MAS)

Los trabajos de ligamiento se realizan con la finalidad de encontrar marcadores asociados a ciertos genes de interés, como resistencia a una enfermedad, rendimiento, entre otros. Para ello se identifican padres muy diferentes para ese gen, por ejemplo, uno debe ser susceptible y el otro resistente. Estos se hibridan y se genera la F1. Luego se hace generalmente la F2 (por autofecundación) para observar la segregación. Este material (población segregante y junto con los padres) debe ser

evaluado con cualquiera de las técnicas moleculares, como por ejemplo AFLP, y a la vez se debe evaluar este material para su respuesta genotípica. Esta comparación nos lleva a la asociación de ciertos fragmentos de DNA (conocidos como marcadores), ya que solo estarán en un parental, por ejemplo, resistente. Este marcador asociado a la resistencia, cuanto más cerca está al gen, se considera mejor marcador para la selección asistida (MAS) o facilitada por marcadores moleculares. Se considera mucho mejor cuando es parte del mismo gen, esto significa que puede ser del promotor, o de la parte estructural del gen (intron o exon). Luego de encontrar marcadores ligados con el gen de interés, se puede utilizar esos marcadores para una selección en los programas de mejoramiento genético. Este marcador ligado, obtenido ya sea por RAPD, AFLP, se debe convertir en específico, usando la técnica SCAR o CAPs. Para facilitar su lectura, se obtiene uno o pocos fragmentos. En general la presencia de esta banda en el genotipo nos indicaría que ese genotipo es resistente. Pero esto no necesariamente será así. Entonces para evitar eso, hay que verificar su respuesta fenotípica en todos aquellos que presentan ese fragmento de resistencia. Puede ser que genotipos susceptibles también tengan ese marcador, esto significaría por ejemplo que ese genotipo tiene el gen, pero sería como pseudogene.

10. Conclusiones.

Según la interpretación actual, los dos alelos, que codifican para cada característica, son segregados durante la producción de gametos mediante una división celular. Esto significa que cada gameto va a contener un solo alelo para cada gen.

Lo cual permite que los alelos materno y paterno se combinen en la descendencia asegurando la variación.

Para cada característica un organismo hereda dos alelos uno de cada pariente. Esto significa que en las células somáticas un alelo proviene de la madre y otro del padre. Estos pueden ser homocigotos o heterocigotos.

11. Lista de referencias o Bibliografía.

<https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/heredity/mendelian-genetics-ap/a/the-law-of-segregation>

[https://books.google.es/books?hl=es&lr=lang_es&id=sYLhDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=la+ley+de+la+segregaci%C3%B3n+en+genetica&ots=ug6GTa_uyA&sig=AcX_kJkZIJ47jk7-](https://books.google.es/books?hl=es&lr=lang_es&id=sYLhDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=la+ley+de+la+segregaci%C3%B3n+en+genetica&ots=ug6GTa_uyA&sig=AcX_kJkZIJ47jk7-Nd0Ahdwgnwk#v=onepage&q=la%20ley%20de%20la%20segregaci%C3%B3n%20en%20genetica&f=true)

[Nd0Ahdwgnwk#v=onepage&q=la%20ley%20de%20la%20segregaci%C3%B3n%20en%20genetica&f=true](https://books.google.es/books?hl=es&lr=lang_es&id=sYLhDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=la+ley+de+la+segregaci%C3%B3n+en+genetica&ots=ug6GTa_uyA&sig=AcX_kJkZIJ47jk7-Nd0Ahdwgnwk#v=onepage&q=la%20ley%20de%20la%20segregaci%C3%B3n%20en%20genetica&f=true)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>