

Genética General. Grupo A. Tercer parcial. 20 de Marzo de 2015.

Apellidos	Nombre	Firma:
-----------	--------	--------

1/3- En un estudio del carácter "longitud media de los telómeros de leucocitos de sangre periférica a los 25 años" realizado sobre un grupo de 20 parejas de gemelos monocigóticos se estimaron las varianzas dentro de cada una de las 20 parejas que se dan en la tabla; es decir, se meten en la calculadora las dos longitudes medias (en pares de bases) de la primera pareja, se pulsa la tecla $\sigma_{(n-1)}$ de la calculadora y el resultado se eleva al cuadrado dando el primer valor de varianza que aparece en la tabla en pb^2 . El mismo proceso se repite para obtener el valor de varianza de la segunda pareja y así consecutivamente hasta completar el cálculo de las 20 varianzas:

nº de pareja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
varianza	20200	15000	26500	31400	28900	22700	14200	33300	17600	13800
nº de pareja	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
varianza	20600	15400	26900	31800	29300	23100	14600	33700	18000	14200

Por otro lado, la estima de la varianza fenotípica del carácter en la población resultó ser de 245600 pb^2 . Calcule la heredabilidad. (2 puntos)

La media de las 20 varianzas dentro de parejas es 22560 pb^2 y se puede considerar una estima de la varianza ambiental.

La estima de la varianza genotípica es $245600 - 22560 = 223040pb^2$, por lo que la estima de la heredabilidad sería: $223040 / 245600 = 0,91$

2/3- Los autores de un estudio GWAS, realizado sobre 271 personas esquizofrénicas y 128 personas sanas, dicen que han encontrado un snp (rs10132223 con las variantes G y T) asociado a la predisposición a padecer la enfermedad. Los resultados de asociación entre los genotipos para el snp y la enfermedad se dan en la tabla:

		Esquiz.	Sanos	
Genotipos	GG	164	108	272
		184,7	87,3	
	GT + TT	107	20	127
		86,6	40,7	
		271	128	399

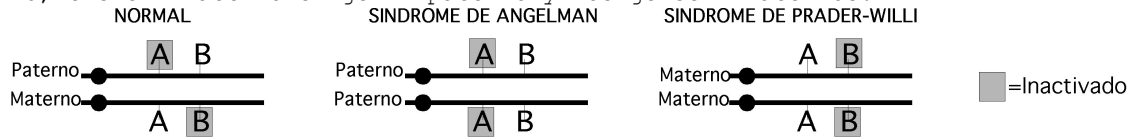
Grados de libertad	Probabilidad					Distribución χ^2			
	0.70	0.50	0.30	0.20	0.10	0.05	0.01	0.001	
1	0.15	0.46	1.07	1.64	2.71	3.84	6.64	10.83	
2	0.71	1.39	2.41	3.22	4.60	5.99	9.21	13.82	
3	1.42	2.37	3.66	4.64	6.25	7.82	11.34	16.27	

- a) Determine objetivamente si los autores tienen razón. (2 puntos)
b) Indique cual es el alelo asociado con una mayor probabilidad de sufrir esquizofrenia y calcule un índice que represente el riesgo asociado. (1 punto)

a) El chi cuadrado de contingencia prueba la asociación entre genotipos y enfermedad: $\chi^2=22,8 \gg 10,83$ (1gl al 1 por mil). Es altamente significativo.

- b) El alelo asociado con una mayor probabilidad de padecer esquizofrenia es T.
El odds ratio es una forma de representar el riesgo asociado a los genotipos que llevan el alelo T: $OR=(107/164)/(20/108)= 3,52$

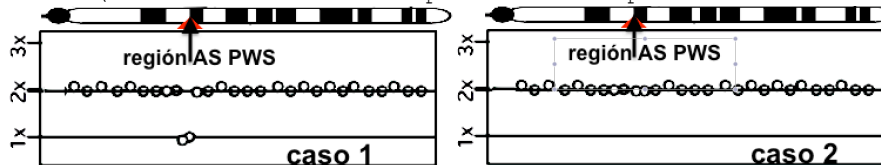
3/3- Una de las causas (no la más frecuente) de los síndromes de Angelman (AS) y Prader-Willi (PWS) es la disomía monoparental del cromosoma 15. Si los dos cromosomas provienen del padre, el niño es un AS y si provienen de la madre es un PWS. Esto se debe a que en una región de unas pocas Mb en ese cromosoma (región AS-PWS) se encuentran el gen UBE3A, al que llamaremos gen A, que se inactiva por metilación en el cromosoma paterno, y una zona adyacente con varios genes a los que llamaremos genes B que se inactivan en el cromosoma materno. Los individuos que heredan normalmente el par de cromosomas 15, tienen inactivo el gen A paterno y los genes B maternos:



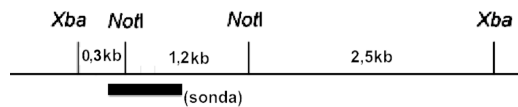
Se tienen dos niños (casos 1 y 2) con cariotipo aparentemente normal que se analizan para los microsatélites e, f, g y h con las localizaciones que se indican sobre el cromosoma 15:



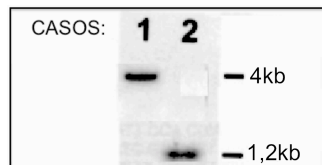
Se realiza un análisis mediante hibridación genómica comparativa para determinar la dosis genómica a lo largo del cromosoma (el mismo resultado se puede obtener por PCR cuantitativa):



Se realiza la prueba clínica típica mediante southern blot con *NotI* (corta los sitios no metilados GC*GCGGC) y *XbaI* (diana GCT*GCAGC) según mapa de restricción de la zona del promotor de un gen de la región B:



Los resultados del southern blot fueron:



a) Diga a qué síndrome corresponde cada caso. (0,5 puntos)

CASO1: **PWS** CASO 2: **AS**

b) Explique cuál es la anomalía genética y su origen en cada caso. (2,5 puntos)

Caso 1. Tanto el padre como la madre aportan alelos de los marcadores (confirmado por e y g) por lo que no es una disomía monoparental. La hibridación genómica comparativa revela una microdelección que afecta a la región AS-PWS. El southern blot indica metilación en la región B sin que aparezca la banda correspondiente a no-metilación. Los datos sugieren que el niño heredó un cromosoma materno normal (metilado en B) y un cromosoma paterno con la delección de la región AS-PWS.

Caso 2. La madre no aporta alelos para los microsatélites (confirmado por e, g y h) pero el niño tiene dos dosis del cromosoma 15. Por lo tanto es una disomía monoparental con dos cromosomas paternos. El southern blot confirma que es un Angelman. Los dos cromosomas paternos heredados por el niño tienen distintos marcadores en la región próxima al centrómero por lo que debió de ocurrir una no-disyunción en la MI que dio lugar a un gameto del padre con dos cromosomas 15. El cromosoma 15 de la madre se perdió probablemente al inicio, después de la fecundación que generó un cigoto trisómico.