

## Genética General. Grupo A. Cuarto parcial. 8 de Mayo de 2015.

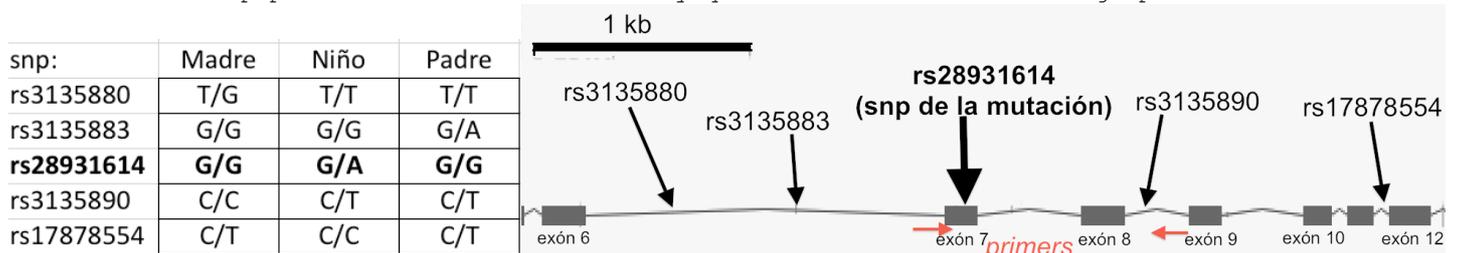
Apellidos	Nombre	Firma:
-----------	--------	--------

1/3- Ud. es un experto en genética que dispone de un laboratorio. Es contratado como perito por una azafata de vuelo de 26 años que ha tenido un bebé con acondroplasia. La causa de la enfermedad es una mutación dominante del gen *FGFR3* que se localiza en el cromosoma 4. La mujer, que está casada con un hombre de 56 años, pretende reclamar una indemnización a la empresa en la que trabaja porque cree que la exposición prolongada a los rayos cósmicos durante los vuelos a gran altura produjo la mutación que lleva su hijo.

a) Exprese a la azafata una opinión preliminar sobre la posibilidad de que un análisis genético pueda dar un resultado favorable a su demanda. (1 punto)

En general, la gran mayoría de las nuevas mutaciones se originan en líneas germinales paternas. Además, en este caso el padre es viejo y por lo tanto sospechoso de acumular mutaciones a frecuencia muy alta en la línea germinal. No parece muy probable que la mutación hubiera aparecido en la madre aunque haya recibido algo más de radiación de origen cósmico. (también son válidos otros comentarios)

b) A continuación, la azafata le muestra el resultado de un análisis previo realizado por otro laboratorio. Ese análisis concluye que el defecto en el gen es una mutación puntual muy común en esta enfermedad: sustitución G->A en el exón 7, con código snp rs28931614. También da información sobre otros 4 snp próximos sin efecto clínico y que tienen variación en el grupo familiar:



Basándose en estos datos previos, diseñe un procedimiento para determinar si la mutación se originó en la línea germinal materna, describiendo brevemente los pasos a realizar, indicando además la colocación aproximada de primers, nombrando las técnicas básicas que serán necesarias y diciendo cual es la observación clave que permitirá aclarar el origen de la mutación. (2 puntos)

El snp rs3135890 permitirá aclarar la duda ya que se conoce el alelo transmitido por cada progenitor: la madre le transmitió el alelo C y el padre el alelo T. El niño es doble heterocigoto G/A y C/T para el sitio de la mutación (rs28931614) y el snp rs3135890. El problema consiste en determinar la fase en la que están asociados los alelos de estos dos snp en el niño. Si la asociación es GC/AT, el responsable es el padre. Si la asociación es GT/AC, la responsable es la madre.

### PROCEDIMIENTO:

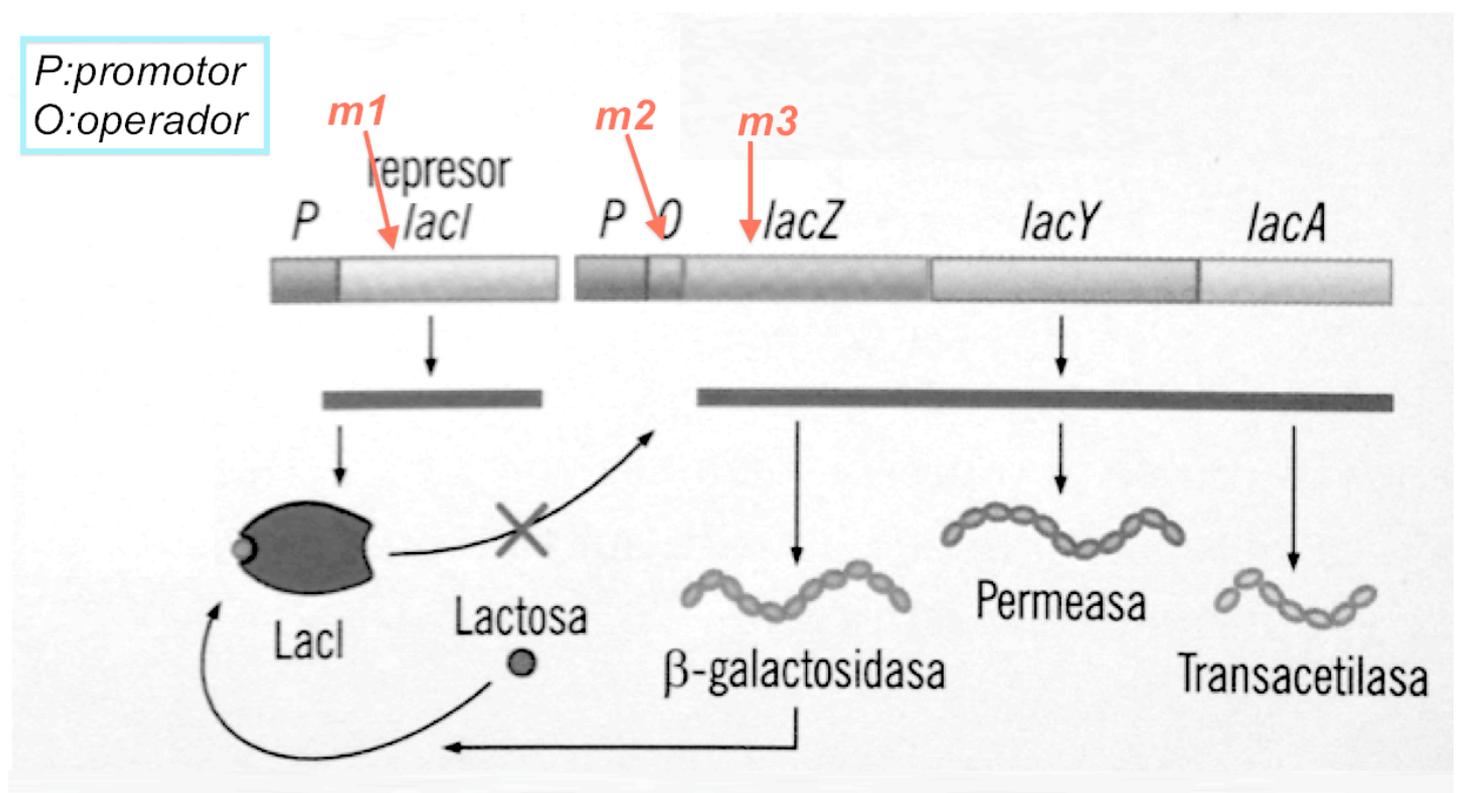
- 1- Extracción de ADN del niño y amplificación por PCR de una región que incluya a la vez (en el mismo amplicón) los snp rs28931614 y rs3135890 (véase una posible colocación aproximada de los primers en la figura).
- 2- Clonación en plásmidos del producto de la PCR para aislar y amplificar moléculas únicas de amplicón.
- 3- Extracción de ADN de varios clones (en realidad con uno sería suficiente para ver la fase).
- 4- Genotipado de los clones por secuenciación para determinar la fase de la asociación de alelos de los dos snp en cada clon.

(se aceptan variaciones)

2/3- Se dispone de tres cepas de *E. coli* (*m1*, *m2* y *m3*); cada una de las cuales lleva una sola mutación puntual que afecta a un único gen o región reguladora del operón lactosa. Las cepas *m1* y *m2* son mutantes constitutivos (han perdido la capacidad de regular la expresión del gen de la  $\beta$ -galactosidasa) mientras que la cepa *m3* no tiene actividad  $\beta$ -galactosidasa. A partir de estas cepas se han construido otras cepas diploides parciales que poseen dos copias del operón lactosa: una en el cromosoma bacteriano y otra en un factor *F'*. La siguiente tabla da los fenotipos en presencia y ausencia de lactosa en el medio (+ significa actividad del enzima  $\beta$ -galactosidasa) para las distintas cepas, así como las procedencias de las dos copias en los diploides parciales:

Cepa:	Actividad $\beta$ -galactosidasa	
	con lactosa	sin lactosa
<i>m1</i>	+	+
<i>m2</i>	+	+
<i>m3</i>	-	-
<i>m1/F'm2</i>	+	+
<i>m1/F'm3</i>	+	-
<i>m2/F'm3</i>	+	+

Señale en el esquema una posible localización de cada una de las tres mutaciones. (2,5 puntos)



(hay otras posibilidades, p.ej. mutaciones en los promotores)

3/3- El alineamiento de una secuencia de 70pb del gen mitocondrial que codifica el tRNA de la serina en cinco especies (hombre, chimpancé enano, gorila, orangután y gibón) es el siguiente:

**sitios informativos:**

Hu: acttttaaag atccattggt cttaggcccc acaagaactg ctaactcatg ccccatgtc tgacaacatg  
 Ch: acttttaaag atcc**g**ttggt cttaggcccc a**t**aagaactg ctaat**t**catg **t**cccatg**gc** tgacaacatg  
 Go: acttttaaag atccattggt cttagg**c**acc **g**taagagctg ctaactcatg ccc**cg**tgc tgacaacatg  
 Or: **g**cttttaaag atcc**c**ttggt cttagg**c**acc acaagaactg ctaact**t**cg **c**tcccatgtc tgacaacatg  
 Gi: acttttaaag atccattggt cttagg**c**acc acaagaactg ctaactcag **a**tcccatgtc tgacaacatg  
 (se resaltan en negrita las diferencias con la secuencia humana)

A partir de estos datos, elabore una filogenia por el procedimiento que quiera. (2,5 puntos)

**Método de máxima parsimonia.** Decidimos arbitrariamente resolver para los cuatro primeros y añadir después el gibón. Otros ordenes de elección podrían dar resultados diferentes (no se garantiza que el árbol filogenético obtenido sea el de menor número de mutaciones).

