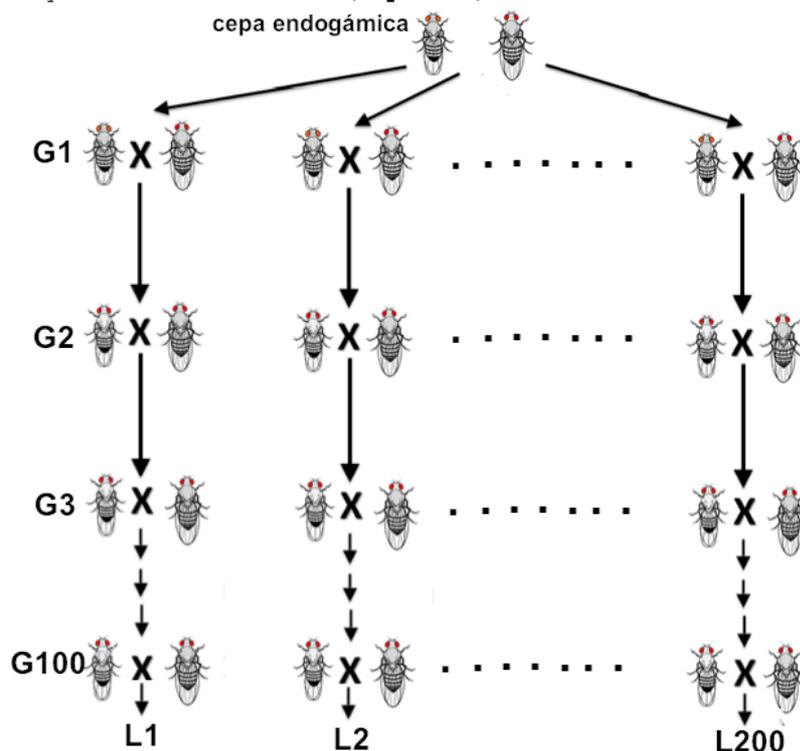




2/4- Se conserva el ADN extraído de los descendientes finales (L1 a L200) de cada una de las 200 líneas endogámicas mantenidas durante 100 generaciones (G1 a G100) de cruzamientos hermano x hermana según se indica en el esquema. También se conserva ADN de la cepa endogámica a partir de la cual se originaron las 200 líneas. Se secuenció una región no-codificante de 10 Kb del cromosoma II y solamente se encontraron dos mutaciones puntuales en dos de las líneas. Calcule la tasa de mutación por sitio y por generación para esa región autosómica. Por otra parte, también se analizó otra región del mismo tamaño del cromosoma mitocondrial contabilizándose doce mutaciones. Calcule la tasa de mutación para esta región mitocondrial y determine objetivamente mediante una prueba estadística si es mayor que la del autosoma. (2 puntos)



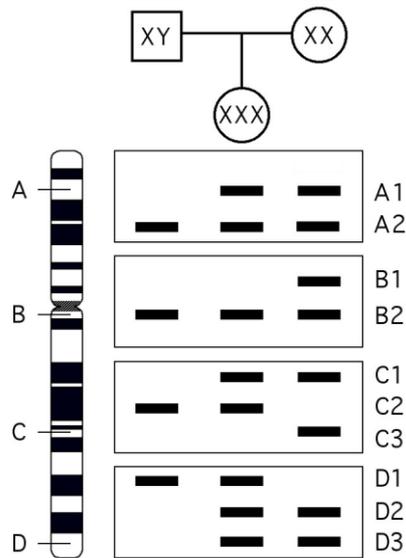
**CALCULO APROXIMADO:**

- 200 líneas x 100 generaciones x 10000 pb =  $2 \times 10^8$  eventos de copia de sitios. El hecho de que haya 4 genomas por generación no influye ya que de cada 4 sitios homólogos solo se fijará uno al final del proceso. Con este cálculo se interpreta que cada mutación observada corresponde a un solo evento de mutación y no varios acumulados en el mismo sitio a lo largo de las generaciones en una línea concreta.
- Tasa o probabilidad de mutación por sitio y por generación en autosoma =  $2 \text{ mutaciones} / 2 \times 10^8 \text{ eventos} = 10^{-8}$
- Tasa o probabilidad de mutación por sitio y por generación mitocondria =  $12 \text{ mutaciones} / 2 \times 10^8 \text{ eventos} = 6 \times 10^{-8}$
- Test de Chi2 (se pueden usar otras pruebas estadísticas). El asunto tiene su aquel:

	autosoma	mitocondria
mut	2	12
	7,0	7,0
No-mut	2000000 - 2	2000000 - 12
	1999993,0	1999993,0

Chi2 = 7,14 >> 3,84 al nivel del 5%. Parece que la tasa de mutación es mayor en la mitocondria que en el núcleo.

3/4- En la genealogía de la figura, **la niña tiene tres cromosomas X**. Sus padres tienen cariotipo normal. Para determinar el origen de la anomalía, se analizaron **cuatro microsatélites** del cromosoma X. El microsatélite **A** se localiza muy próximo al extremo del brazo corto, el **B** está muy próximo al centrómero, el **C** está en el centro del brazo largo y el **D** está cerca del telómero del brazo largo. En la figura se dan los resultados de los análisis de los cuatro microsatélites encolumnados con los individuos de la genealogía. Determine la **causa de la anomalía**, la **composición alélica de los cromosomas de la niña** y la **posición y número mínimo de sobrecruzamientos** en la meiosis que originó el gameto aneuploide. (2 puntos)

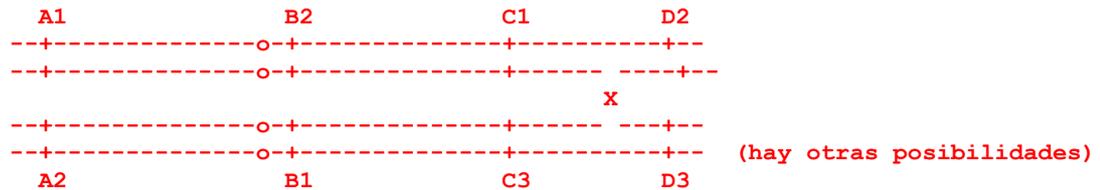


-Causa: no-disyunción en meiosis de la madre (micro D) en la segunda división (micro B)

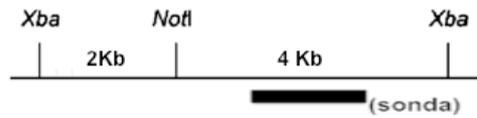
-Composición alélica: A2 B2 C2 D1 / A1 B2 C1 D2 / A1 B2 C1 D3 (hay otras posibilidades)

-Posición y número mínimo de sobrecruzamientos que explican la composición alélica:

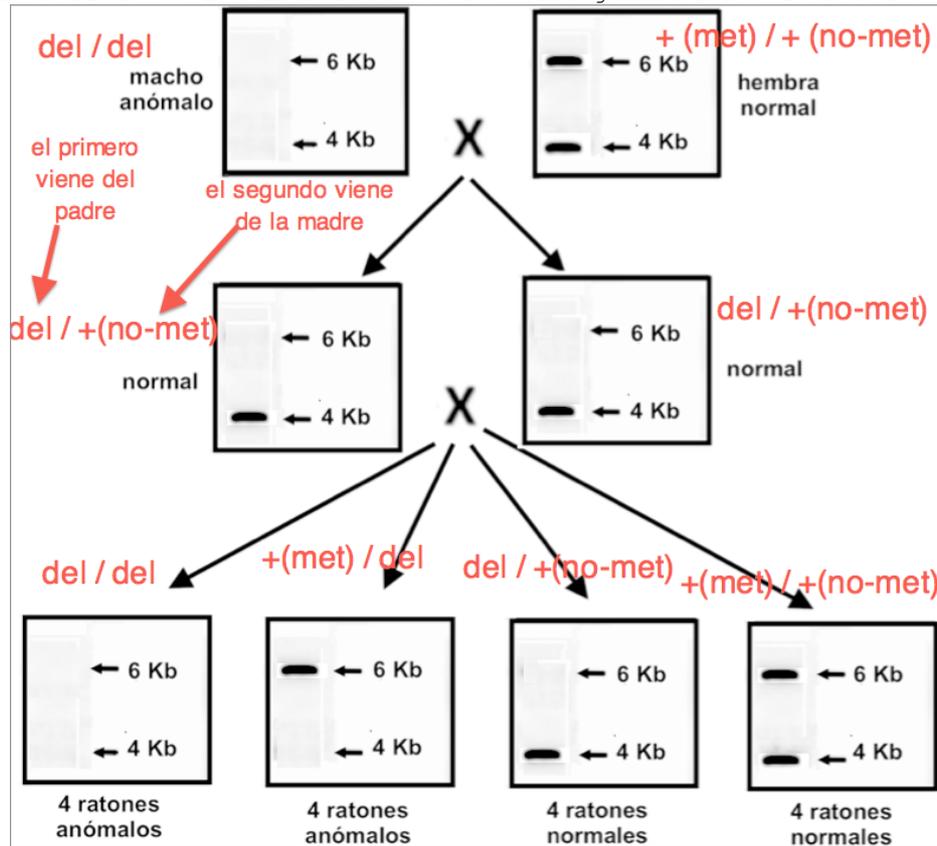
MEIOSIS MADRE:



4/4- La falta función de las dos copias del **gen Ube3a (cromosoma 7)** produce ratones viables con un **fenotipo anómalo** característico (hipotonía y retraso en el crecimiento). Se cruza un macho anómalo con una hembra normal y se obtienen ratones normales. Del cruzamiento entre estos ratones normales se obtienen 16 descendientes, la mitad normales y la otra mitad anómalos. Se realizaron análisis de **southern blot** mediante doble digestión con **NotI** (corta los sitios **no-metilados** GC\*GGCCGC) y **XbaI** (diana GCT\*GCAGC) e hibridación con **sonda de 1,5Kb** correspondiente a una **región próxima a Ube3a**:



Los resultados del análisis de los individuos de las tres generaciones fueron los siguientes:



Elabore una hipótesis que explique los resultados. (2 puntos)

- Una explicación posible para la ausencia completa de bandas en algunos ratones anómalos es que sean homocigotos para una delección que abarque Ube3a y la región de la sonda. De esta forma se explica la anomalía y la ausencia de señal en el southern.
- Todos los individuos normales presentan la banda de 4 Kb (sitio NotI no-metilado) sin importar si aparece la otra banda de 6 Kb (NotI metilado) o no (delección).
- Los descendientes de la última generación que llevan en heterocigosis la supuesta delección, pueden ser normales o anómalos dependiendo seguramente de donde venga la copia no-delecionada (padre o madre)

Hipótesis: La expresión del gen Ube3a está sometida a impronta parental por metilación: La copia paterna no se expresa. La interpretación se complica porque hay una delección de la región Ube3a en la genealogía (esquema)