

**Genética General. Grupos A y B. Parte 1, Examen Extraordinario del 27 de Junio de 2018.**

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

1/4- Se dispone de dos líneas puras mutantes de *Drosophila melanogaster*, una de ellas tiene los ojos marrones y la otra tiene las alas deformes. Cuando se cruzaron hembras de la línea de ojos marrones con machos de la línea de alas deformes se obtuvo una F1 con todos los individuos normales. Cuando se cruzaron los machos y hembras de esa F1, se obtuvo la siguiente F2 en la que no se apreciaron diferencias entre sexos:

| Fenotipos F2:        | Frecuencias: |
|----------------------|--------------|
| Ojos y alas normales | 45           |
| Solo ojos marrones   | 27           |
| Solo alas deformes   | 28           |

| Grados de libertad | Probabilidad |      |      |      |      | Distribución $\chi^2$ |       |       |  |
|--------------------|--------------|------|------|------|------|-----------------------|-------|-------|--|
|                    | 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 |  |

Elabore las hipótesis del modo de herencia de los dos caracteres (0.5 puntos) y de la relación de ligamiento y la frecuencia de recombinación que habría entre los genes (1 punto) realizando las pruebas estadísticas correspondientes.

**Ojos: La F1 es normal y la F2 se ajusta a las proporciones 3/4(normales):1/4(marrones)**

|      | normales | marrones |
|------|----------|----------|
| Obs: | 73       | 27       |
| Esp: | 75       | 25       |

Chi-cuadrado 1gl = 0.213 < 3.84 ( $\alpha=0.05$ ) (no difiere significativamente de las proporciones 3/4:1/4) Por lo tanto, los ojos marrones parecen estar determinados por el alelo recesivo de un único gen autosómico.

**Alas: La F1 es normal y la F2 se ajusta a las proporciones 3/4(normales):1/4(marrones)**

|      | normales | deformes |
|------|----------|----------|
| Obs: | 72       | 28       |
| Esp: | 75       | 25       |

Chi-cuadrado 1gl = 0.48 < 3.84 ( $\alpha=0.05$ ) (no difiere significativamente de las proporciones 3/4:1/4) Por lo tanto, las alas deformes parecen estar determinadas por el alelo recesivo de un único gen autosómico.

**Ligamiento:**

|               | Ojos normales | Ojos marrones |
|---------------|---------------|---------------|
| Alas normales | 45            | 27            |
|               | 52.5          | 19.5          |
| Alas deformes | 28            | 0             |
|               | 20.5          | 7.5           |

Chi-cuadrado independencia 1gl = 14.38 >> 3.84 ( $\alpha=0.05$ ) (difiere significativamente de las proporciones que se esperan según la hipótesis de segregación independiente de los dos genes). Por lo tanto, los dos genes están ligados.

**SIN EMBARGO, DADO QUE LOS MACHOS DE DROSOPHILA NO TIENEN RECOMBINACIÓN MEIOTICA, ES IMPOSIBLE CALCULAR LA FRECUENCIA DE RECOMBINACION EN ESTE CRUZAMIENTO PARTICULAR. AL SER UN PARENTAL HOMOCIGOTO DOMINANTE PARA UN GEN Y EL OTRO PARENTAL DOMINANTE PARA EL OTRO, NO SE DIFERENCIAN EN LA F2 LOS INDIVIDUOS QUE LLEVAN COMBINACIONES RECOMBINANTES.**

2/4- Resuelva este caso extraño de paternidad (0.8 puntos) y diga qué tipo de anomalía podría explicar la observación, cual sería su origen y cómo se comprobaría (0.7 puntos)

**FRECUENCIAS EN LA POBLACION DE REFERENCIA:**

| DXS215 Cromosoma X |            |
|--------------------|------------|
| Alelo              | Frecuencia |
| 4                  | 0,0900     |
| 5                  | 0,1413     |
| 6                  | 0,2102     |
| 7                  | 0,2439     |
| 8                  | 0,1344     |
| 9                  | 0,1113     |
| 10                 | 0,0690     |

| TPOX Crom 2 |            |
|-------------|------------|
| Alelo       | Frecuencia |
| 7           | 0,0053     |
| 8           | 0,5374     |
| 9           | 0,1103     |
| 10          | 0,0534     |
| 11          | 0,2651     |
| 12          | 0,0267     |
| 13          | 0,0018     |

| D3S1358 Crom 3 |            |
|----------------|------------|
| Alelo          | Frecuencia |
| 12             | 0,0098     |
| 13             | 0,0049     |
| 14             | 0,0931     |
| 15             | 0,2549     |
| 16             | 0,2059     |
| 17             | 0,2598     |
| 18             | 0,1471     |
| 19             | 0,0245     |

| D8S1179 Crom 8 |            |
|----------------|------------|
| Alelo          | Frecuencia |
| 8              | 0,0151     |
| 9              | 0,0202     |
| 10             | 0,0656     |
| 11             | 0,0707     |
| 12             | 0,1187     |
| 13             | 0,3209     |
| 14             | 0,2146     |
| 15             | 0,1742     |

**RESULTADOS:**

| Microsatélite   | Madre | Hijo varón | Presunto padre |
|-----------------|-------|------------|----------------|
| DXS215 (crom.X) | 6,10  | 6,9        | 9              |
| TPOX            | 9,12  | 12,12      | 12,12          |
| D3S1358         | 15,17 | 15,17      | 15,16          |
| D8S1179         | 8,14  | 10,14      | 10,14          |

**EXPRESIONES DE CONSENSO:**

| Indice de Paternidad | Paternidad:             |
|----------------------|-------------------------|
| Mayor de 399:1       | Prácticamente Probada   |
| Mayor de 99:1        | Extremadamente Probable |
| Mayor de 19:1        | Muy Probable            |
| Mayor de 9:1         | Probable                |
| Menor de 9:1         | Sin indicios            |

El hijo varón hereda anómalamente el alelo del padre que se localiza en el cromosoma X. De todas formas, este microsatélite es informativo para la paternidad por lo que se incluye en el análisis (se ha pedido de palabra que se utilice toda la información disponible)

$$X = 1 * 1 * (1/2 * 1/2 + 1/2 * 0) * 1/2 = 0.125$$

$$Y = 0.1113 * 0.0267 * (0.2549/2 + 0.2598/2) * 0.0656 = 5.0 * 10^{-5}$$

$$IP = X/Y = 2491.6 \text{ (Paternidad prácticamente probada)}$$

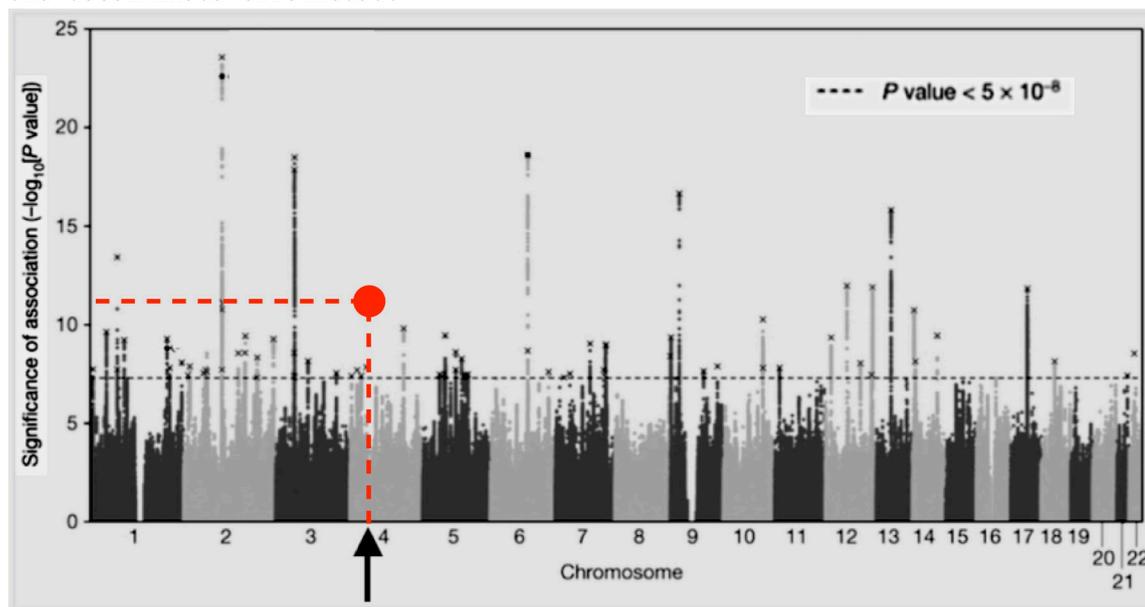
**Anomalía:**

Una posible explicación de la anomalía es que el hijo sea un Klinefelter que heredó los cromosomas X e Y del padre.

El origen podría ser una no-disyunción cromosómica en la primera división de la meiosis en la gametogénesis del padre. (se aceptan otras explicaciones si tienen sentido)

Se podría comprobar mediante el análisis del cariotipo del hijo (se aceptan otras técnicas)

3/4- La figura siguiente presenta el resultado de un estudio GWA sobre la predisposición a sufrir una determinada enfermedad.



| $\chi^2$ (1 gl) | signif.    |
|-----------------|------------|
| 3,84            | 0,05       |
| 6,63            | 0,01       |
| 10,83           | $10^{-3}$  |
| 15,14           | $10^{-4}$  |
| 19,51           | $10^{-5}$  |
| 23,93           | $10^{-6}$  |
| 28,37           | $10^{-7}$  |
| 32,84           | $10^{-8}$  |
| 37,32           | $10^{-9}$  |
| 41,82           | $10^{-10}$ |
| 46,33           | $10^{-11}$ |

En esta figura no se incluye el resultado de la asociación entre la enfermedad y el genotipo para el SNP rs10564223 (A/G) cuya posición aproximada en el genoma está señalada por una flecha. La observación para este SNP es la siguiente:

|    | sanos  | enfermos |
|----|--------|----------|
| AA | 100000 | 250      |
| AG | 15918  | 90       |

Añada el dato del SNP a la figura y diga cual es el genotipo asociado con un mayor riesgo de sufrir la enfermedad. (1 punto)

Chi cuadrado 1gl = 46.33 (p =  $1 \times 10^{-11}$ )

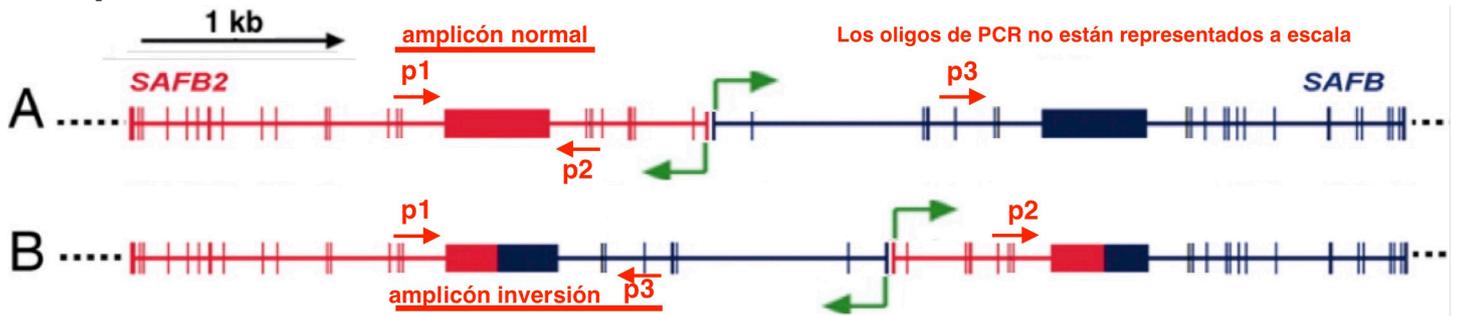
Proporciones de enfermos dentro de grupos genotípicos:

AA:  $250 / 100250 = 0.0025$

AG:  $90 / 16008 = 0.0056$

Los AG tienen más riesgo ya que en este grupo genotípico hay una mayor proporción de enfermos.

4/4- Ud. es un experto en genética molecular. El departamento de pediatría de un hospital le encarga el diseño de una prueba genética rápida y barata que permita identificar a las personas heterocigotas para una pequeña inversión en la región de los genes parálogos *SAFB* (azul) y *SAFB2* (rojo). Estos dos genes ocupan posiciones contiguas con inicios y direcciones de transcripción indicados por las flechas verdes. La figura A corresponde a la ordenación normal y la figura B corresponde a la ordenación invertida.

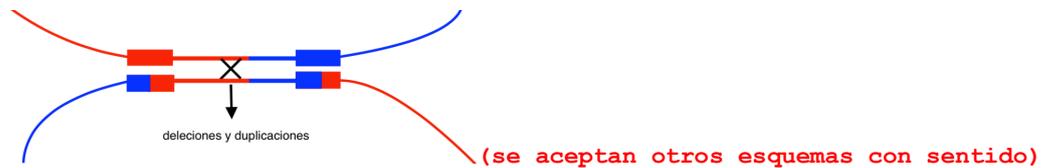


- Las inversiones en esta zona se generan *de novo* recurrentemente con puntos de rotura dentro de los dos exones grandes. Explique mediante un esquema cómo se generarían. (0.5 puntos)
- Los heterocigotos son clínicamente normales. ¿Por qué cree Ud. que los médicos están interesados en esta prueba? Haga un esquema que explique las consecuencias de ser heterocigoto. (0.5 puntos)
- Diseñe la prueba, indicando los pasos a llevar a cabo y dibujando sobre las figuras A y B los elementos que sean necesarios. (0.5 puntos)
- ¿Qué tipo de prueba o seguimiento se debería llevar a cabo con posterioridad a la realización de la prueba que Ud. diseña? (0.5 puntos)

a) Probablemente los exones de los dos genes mantienen una mayor homología a lo largo de la evolución debido a las restricciones funcionales. Esto podría llevar a la recombinación homóloga no alélica entre los dos genes con orientaciones invertidas (dato de las orientaciones de la transcripción) que produce las inversiones (se representa una sola cromátida):



b) Los sobrecreuzamientos dentro de la inversión en individuos heterocigotos pueden producir duplicaciones y deleciones que se transmiten a la descendencia (se representa una sola cromátida de cada cromosoma):



c) Una posibilidad podría ser un test de amplificación de PCR con tres primers p1, p2 y p3 con posiciones y orientaciones indicadas en la figura. La ordenación normal daría un amplicón más pequeño que la invertida. Los homocigotos normales presentarían solo el amplicón pequeño, los homocigotos para la inversión presentarían solo el amplicón grande y los heterocigotos presentarían los dos. (se aceptan otras técnicas y procedimientos)

d) Análisis prenatales en la descendencia de individuos heterocigotos con el fin de detectar anomalías en el número de copias génicas (sin excluir otros seguimientos clínicos).