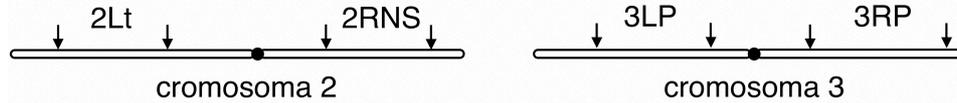


Genética General. Grupos A y B. Tercer parcial. 16 de Marzo de 2018.

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

1/4- Las inversiones cromosómicas grandes son infrecuentes en poblaciones humanas, al igual que en otras especies. Probablemente, la razón es que los sobrecruzamientos meióticos dentro de la zona de la inversión en individuos heterocigotos suelen producir gametos con dosis génicas desequilibradas. Esto hace que la fertilidad efectiva de los heterocigotos para inversiones quede reducida. Es decir, su eficacia biológica sería menor en promedio que la del resto de la población por lo que no se espera que sean abundantes. Sin embargo, las inversiones paracéntricas resultan ser muy abundantes en poblaciones de *Drosophila melanogaster*. Concretamente existen cuatro grandes inversiones altamente polimórficas, **2Lt**, **2RNS**, **3LP** y **3RP**, que en una población concreta tienen frecuencias **0.40**, **0.50**, **0.30** y **0.25** respectivamente. Las localizaciones de estas inversiones se indican en el mapa:



Calcule la frecuencia esperada de individuos que llevan al menos una de esas inversiones en heterocigosis y dé una explicación al hecho de que estos individuos sean tan abundantes en esa especie. (2 puntos)

$$\text{Frec. Homo } 2\text{Lt o normal} = 0.40^2 + 0.60^2 = 0.52$$

$$\text{Frec. Homo } 2\text{RNS o normal} = 0.50^2 + 0.50^2 = 0.50$$

$$\text{Frec. Homo } 3\text{LP o normal} = 0.30^2 + 0.70^2 = 0.58$$

$$\text{Frec. Homo } 3\text{RP o normal} = 0.25^2 + 0.75^2 = 0.625$$

$$\text{Frec. Homo para los cuatro} = 0.52 \times 0.50 \times 0.58 \times 0.625 = 0.094$$

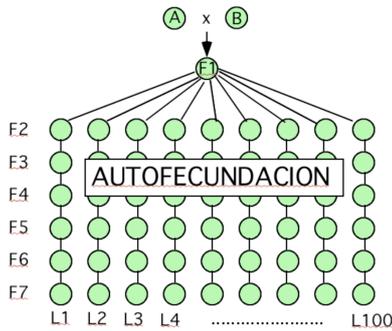
$$\text{Frec. Het para al menos una inversión} = 1 - 0.094 = 0.906$$

Explicación:

Los machos de *Drosophila* son aquiasmáticos por lo que no se producen recombinantes desequilibrados.

En hembras, los sobrecruzamientos dentro de inversiones paracéntricas generan puentes dicéntricos que, dado el reparto en paralelo de las dos divisiones meióticas, trae como consecuencia que normalmente son las cromátidas no-recombinantes las que acaban en el óvulo.

2/4- Se analiza un grupo de 100 RILs generadas a partir del cruzamiento de dos líneas puras **A** y **B** de *Phaseolus vulgaris* según el esquema que se indica. Las dos líneas **A** y **B** son susceptibles al ataque de un hongo concreto. Las 100 líneas se evaluaron para la resistencia al hongo y, entre los 1000 marcadores probados, se encontraron dos marcadores moleculares **h** y **g** particularmente asociados con la resistencia. Las líneas originales **A** y **B** tenían genotipos homocigotos **g1g1 h2h2** y **g2g2 h1h1** respectivamente. La tabla indica el número de RILs de las distintas combinaciones de genotipos para los marcadores y de fenotipos para resistencia:



Genotipos:

	g1g1 h1h1	g1g1 h2h2	g2g2 h1h1	g2g2 h2h2
Sensible	24	20	19	7
Resistente	0	6	3	21

$\chi^2(1 \text{ gl})$	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}

Determine la significación de la asociación entre cada marcador y la resistencia/susceptibilidad. Explique también qué gen o genes implicados en la resistencia tendrían las líneas originales **A** y **B** y dónde estarían esos genes con respecto a los marcadores **g** y **h**. (2 puntos)

	g1g1	g2g2
h1h1	24	22
h2h2	26	28

$\chi^2_{1g1} = 0.16$ (no significativo) No hay evidencia de que **g** y **h** estén ligados, aunque esto ya debería conocerse previamente. Esta prueba no es estrictamente necesaria, pero nos dice que los marcadores son independientes.

	g1g1	g2g2
Sensible	44	26
Resistnt	6	24

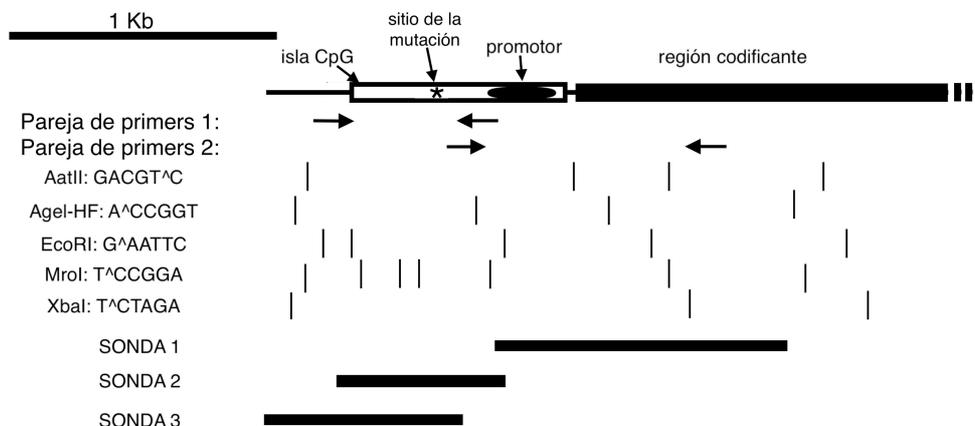
$\chi^2_{1g1} = 15.4$ (significativo) El marcador está asociado con el carácter (p val $< 10^{-4}$ sobre 10^3 marcadores probados).

	h1h1	h2h2
Sensible	43	27
Resistnt	3	27

$\chi^2_{1g1} = 22.36$ (significativo) El marcador está asociado con el carácter (p val $< 10^{-5}$ sobre 10^3 marcadores probados).

Los marcadores parecen estar ligados a genes o regiones génicas que determinan la resistencia por interacción de forma complementaria. La línea **A** lleva el alelo **h2** ligado a un gen de resistencia y la línea **B** lleva el alelo **g2** ligado a otro gen de resistencia. El grado de ligamiento parece mayor en el primero. Sin embargo, cada uno de estos dos genes por separado no determina la resistencia. Para que aparezca la resistencia es necesaria la combinación de los dos genes, uno proveniente de **A** ligado a **h2** y el otro de **B** ligado a **g2**.

3/4- Ud. es un investigador que estudia la implicación de una mutación en un gen que normalmente se expresa en el cerebro de ratón. La mutación produce un fenotipo anómalo. La mutación consiste en la expansión de un microsatélite, de tal manera que los individuos normales parecen tener menos repeticiones del trinucleótido GCC que los individuos anómalos. Dispone de un grupo de ratones con fenotipos variables y planea un experimento para revelar la implicación de la metilación en la generación del fenotipo anómalo. Sobre un mapa parcial del gen con la posición del promotor y del sitio de la mutación, la figura indica las posiciones de los primers para PCR, de las dianas de los enzimas de restricción y de las sondas que se encuentran disponibles en el laboratorio. Ninguno de los enzimas indicados corta su diana si ésta tiene nucleótidos metilados.



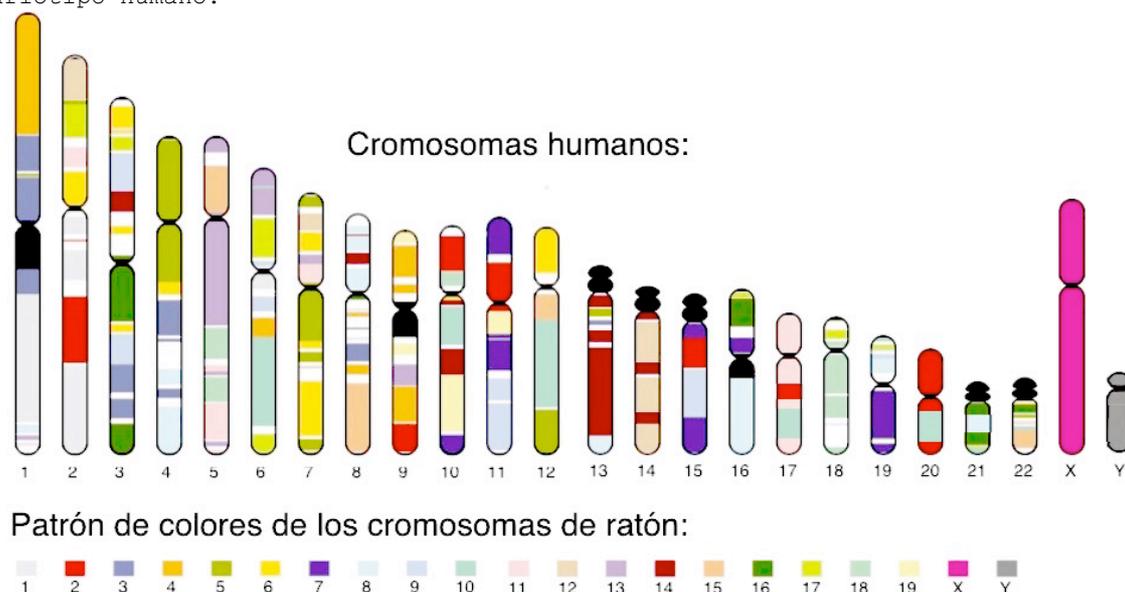
Diseñe un experimento que permita hasta cierto punto determinar el **papel de la metilación** en la generación del fenotipo anómalo y su asociación con la mutación utilizando la combinación de primers, enzimas y sondas más conveniente a priori. Explique todos los pasos. **(2 puntos)**

Una posibilidad:

- 1- **Determinar el número de repeticiones del micro (genotipado) de distintos ratones (normales y anómalos) mediante extracción de ADN, PCR con la pareja de primers 1 y electroforesis. No se entra a determinar el tamaño de muestra que en todo caso tiene que ser suficiente.**
- 2- **Realización de Southern sobre ADN extraído del cerebro de los ratones genotipados realizando digestión doble con los enzimas MroI (no corta si C metilada) y XbaI (acota flancos) e hibridando con la sonda 2.**
- 3- **Determinar si existe correlación entre el número de repeticiones del micro, el nivel de metilación y el fenotipo.**

(análisis alternativos o complementarios como la cuantificación del nivel de expresión del gen aún no se corresponden con la materia impartida, pero se aceptan)

4/4- Comparando las secuencias de los genomas del hombre y el ratón disponibles en bases de datos de acceso público, se encuentra que hay amplias regiones que conservan el mismo orden de genes ortólogos (evolutivamente relacionados a través del ancestro común) en las dos especies. Se trata de regiones genómicas que, si bien han evolucionado divergentemente, aún se reconocen como ortólogas en las dos especies. Utilizando el patrón de colores que se indica en la figura para identificar los 19 autosomas y los cromosomas sexuales del ratón, se colorearon las zonas ortólogas sobre el cariotipo humano.



Explique cómo se han podido producir a lo largo de la evolución estas "pautas de colores" tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales. (2 puntos)

Las mezcla de colores que se observan en todos los autosomas quiere decir que, desde que se separaron las ramas evolutivas de ratón y hombre, se han fijado independientemente en las dos ramas múltiples translocaciones e inversiones superpuestas.

El cromosoma X parece no tener intercambios con otros cromosomas. La explicación más verosímil es que la mayoría de los genes localizados en el X tienen un nivel de expresión adecuado al hecho de que están en dosis efectiva simple (X inactivo en hembras tanto de ratón como de hombre). La translocación de segmentos cromosómicos en cualquier dirección entre autosomas y X (autosoma->X o X->autosoma), lleva al desajuste en el nivel de expresión de los genes translocados (de doble dosis a simple dosis o de simple dosis a doble dosis). La selección natural actuaría en contra de estas reordenaciones cromosómicas que serían eliminadas. En cuanto al Y, lleva principalmente determinantes de diferenciación sexual hacia machos, por lo que genes en cualquier translocación a o desde otros cromosomas estarían representados inadecuadamente en los dos sexos.