

## Genética. Grupos A y B. Parcial 3. 20/abril/2020.

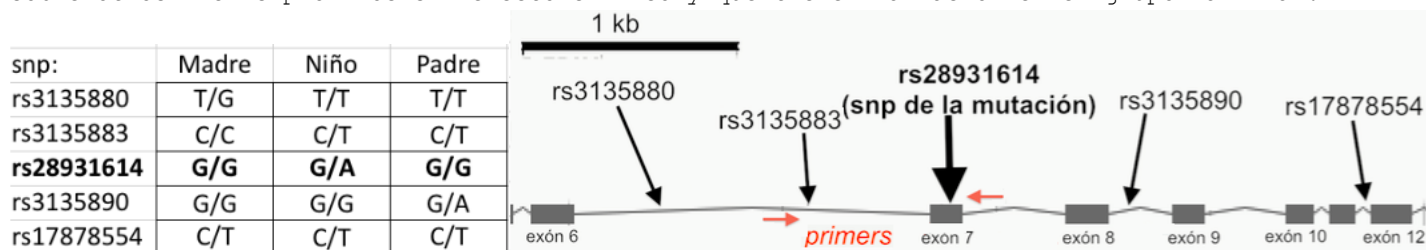
Apellidos	Nombre	Firma:	Colocar aquí el DNI
<p>-Imprimir estas dos páginas y escribir con <u>bolígrafo</u> las respuestas en los espacios disponibles. Si no se dispone de impresora, responder en dos hojas en blanco.</p> <p>-Rellenar <u>solo una cara</u> de cada una de las dos hojas.</p> <p>-Usar hojas aparte para pruebas en sucio que no se entregarán.</p> <p>-<u>Fotografiar</u> las dos caras y enviarlas separadas o en un mismo documento en formato jpg o pdf al Campus Virtual. Procurar reducir cada imagen a menos de 2MB.</p> <p>-<u>Si se tienen problemas</u> con el Campus Virtual, enviar las respuestas por email y/o por whatsapp al [REDACTED].</p> <p><b>-RAZONAR LAS RESPUESTAS. SE PERMITE CONSULTAR APUNTES.</b></p>		<p><b>Entregar antes de las 12:00</b></p>	<p>Si no se dispone de impresora, responder en dos hojas en blanco escribiendo en la primera de ellas un encabezado con los apellidos, el nombre y la firma, y colocando el <u>DNI</u> en el espacio superior derecho al fotografiar. No hace falta copiar el texto de las preguntas.</p>

1/4- 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 consistente en la sustitución de una base en el 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) Sin tener más información que la que se da más arriba, exprese brevemente a la azafata una opinión preliminar sobre la probabilidad de que la mutación haya aparecido en su línea germinal comparada con la probabilidad de que haya aparecido en la de su marido. (0,5 puntos)

**En general, la mayoría de las nuevas mutaciones génicas se originan en las líneas germinales paternas. Además, en este caso el padre es viejo y por lo tanto sospechoso de acumular mutaciones en su 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 pueden ser 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 SNPs 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. Indique también cuál es la observación clave que permitirá determinar si la mutación viene del padre o de la madre. (2,5 puntos)

**El snp rs3135883 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 C/T y G/A para el SNP rs3135883 y para el sitio de la mutación (rs28931614). El problema consiste en determinar la fase en la que están asociados los alelos de estos dos SNP en el niño. Si la asociación resultara ser CG/TA, el responsable sería el padre. Si la asociación resultara ser TG/CA, la responsable sería 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 SNPs rs28931614 y rs3135883 (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)

2/4- La tasa de error de la Taq polimerasa, la usada normalmente en la PCR, es del orden de  $5 \times 10^{-5}$  incorporaciones erróneas por sitio (el término "tasa de error" sería equivalente aquí al de "tasa de mutación puntual" por sitio y por división celular en organismos vivos). En un proceso de 25 ciclos de amplificación por PCR de un fragmento de 1Kb, calcule la proporción aproximada de copias finales que estarán libres de errores (i.e. libres de mutaciones puntuales). Asuma que la amplificación es exponencial a lo largo de los 25 ciclos de amplificación; es decir, en cada ciclo se duplica el número de fragmentos resultantes del ciclo anterior. (2 puntos)

La probabilidad de que un sitio concreto permanezca inalterado a lo largo de los 25 ciclos de replicación es:

$$(1 - 5 \times 10^{-5})^{25} = 0,99875$$

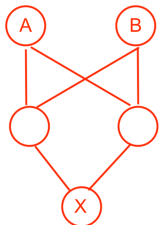
Como hay 1000 sitios, la probabilidad de que todos permanezcan inalterados es:

$$0.99875^{1000} = 0,286$$

Se espera que solamente el 28,6% de las moléculas de ADN resultantes de la amplificación tengan una secuencia idéntica al fragmento original.

Se asume que las mutaciones ocurren independientemente.

3/4- Calcule el coeficiente de endogamia del descendiente del cruzamiento entre dos hermanos biológicos completos (que comparten la madre y el padre). (1,5 puntos)



$$F_{X(A)} = (1/2)^3$$

$$F_{X(B)} = (1/2)^3$$

$$F_X = F_{X(A)} + F_{X(B)} = (1/2)^2 = 0,25$$

4/4- En relación a un hecho previo en el que una persona recuperada de una infección por coronavirus tuvo una recaída y finalmente murió, un periodista preguntó si ese hecho significaba que el virus estaba adquiriendo mutaciones que lo estaban cambiando, a lo que la Directora de Salud Pública de la OMS respondió:

*"Con respecto a la mutación puedo confirmar que no hay esa tal mutación. Hemos hecho secuencias genéticas, tenemos mucha información y no es una mutación. Son obviamente pequeños códigos o secuencias genéticas que estamos analizando pero no hay una mutación."*

Comente esa respuesta. (1,5 puntos)

La respuesta no está bien construida en términos genéticos y no se entiende. Quizás quiso decir que están seguros de que la recaída no fue causada por una cepa diferente a la de la infección primaria, pero eso está en contradicción con que aparentemente siguen analizando genéticamente el caso. De todas formas, los virus de RNA mutan a frecuencias altas por lo que aparecen continuamente nuevas mutaciones que se establecen dando lugar a nuevas variantes o cepas del virus.

(Hay otros muchos comentarios a esa respuesta y algunos podrían tener expresiones del tipo "Dios nos coja confesados")