

# Errores de replicación y establecimiento de mutaciones

<sup>m</sup>.CGACTTAGAAA...  
.<sup>m</sup>GCTGAATCTTT...

PARENT MOLECULE

<sup>m</sup>.CGACTTAGAAA...  
.<sup>m</sup>GCTGAATCTTT...

Replication error

<sup>m</sup>.CGACCTAGAAA...  
.<sup>m</sup>GCTGAATCTTT...

DAUGHTER MOLECULES

<sup>m</sup>.CGACTTAGAAA...  
.<sup>m</sup>GCTGAATCTTT...

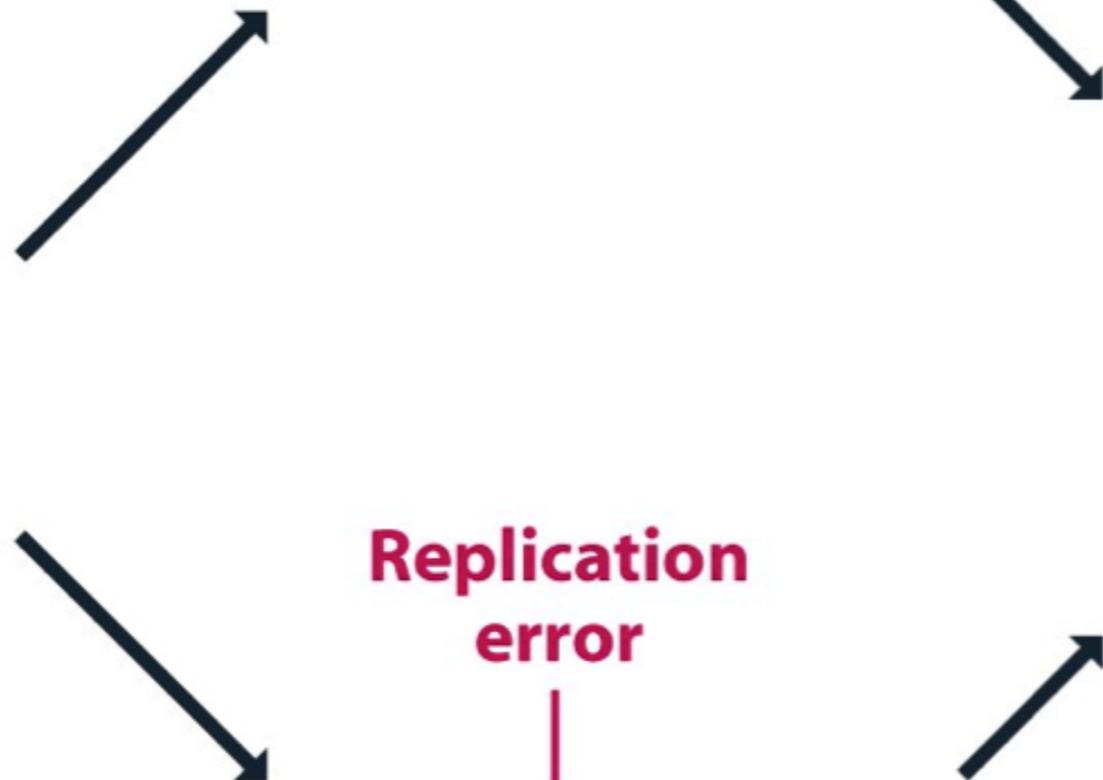
<sup>m</sup>.CGACTTAGAAA...  
.<sup>m</sup>GCTGAATCTTT...

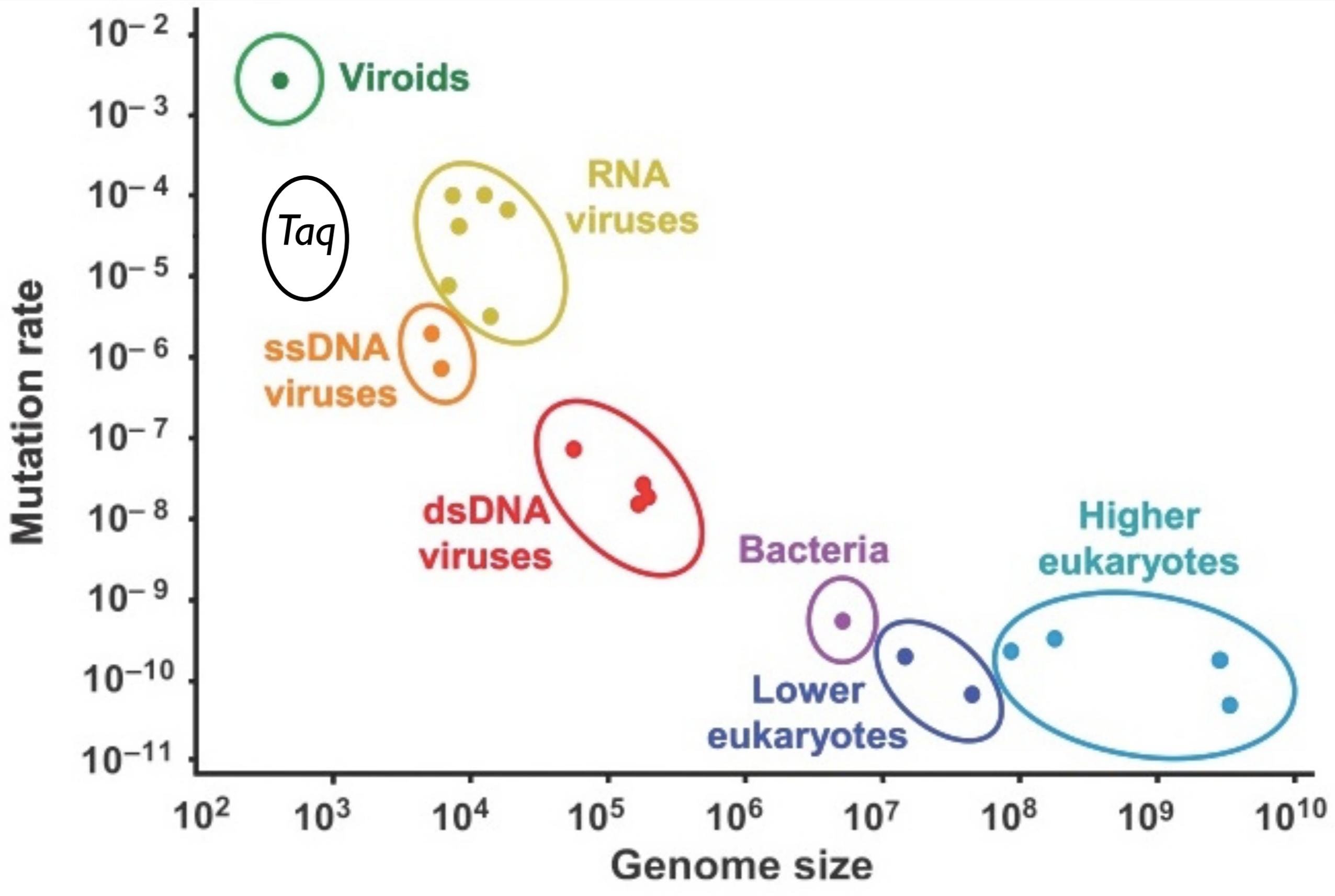
Mutated molecule

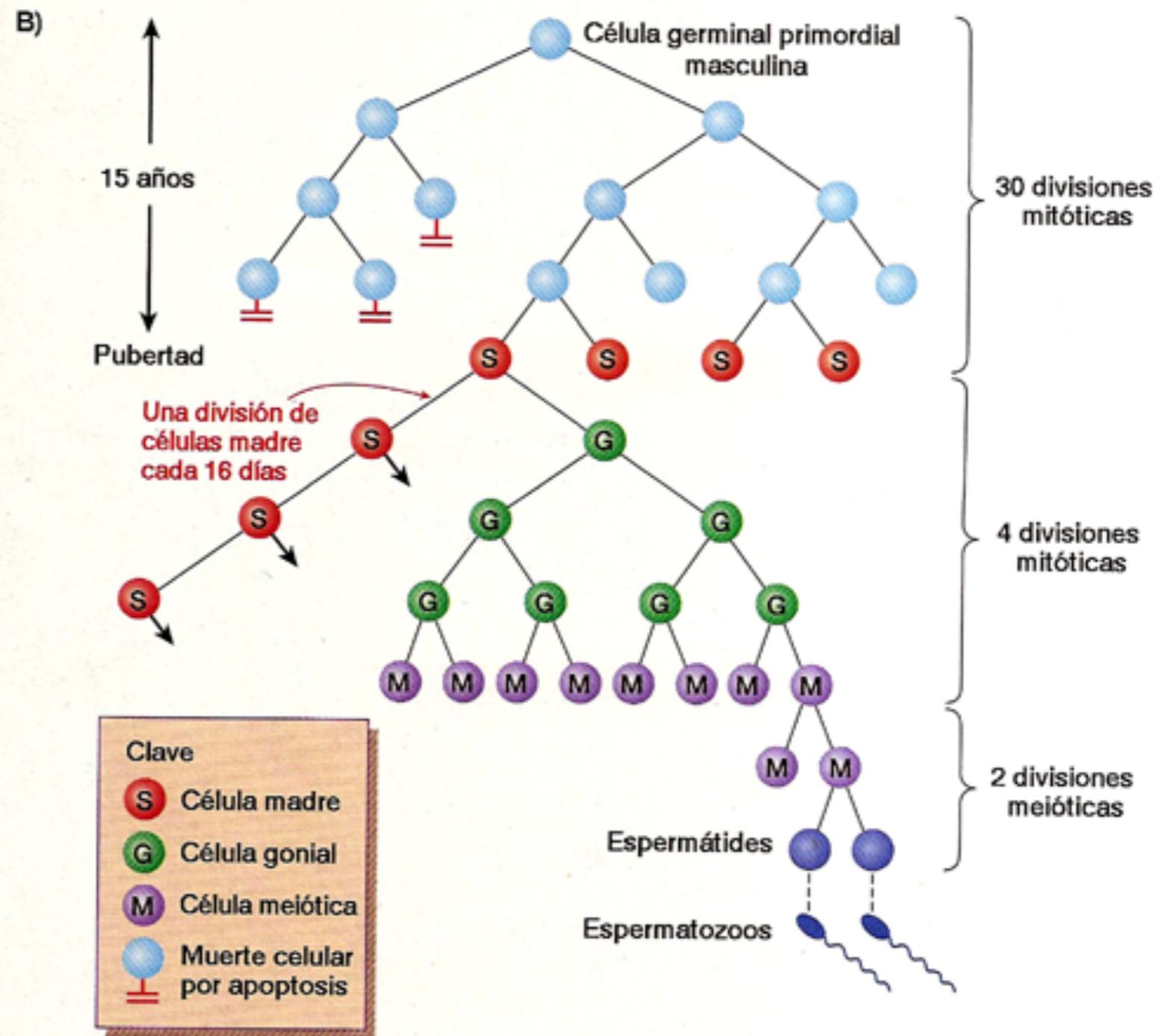
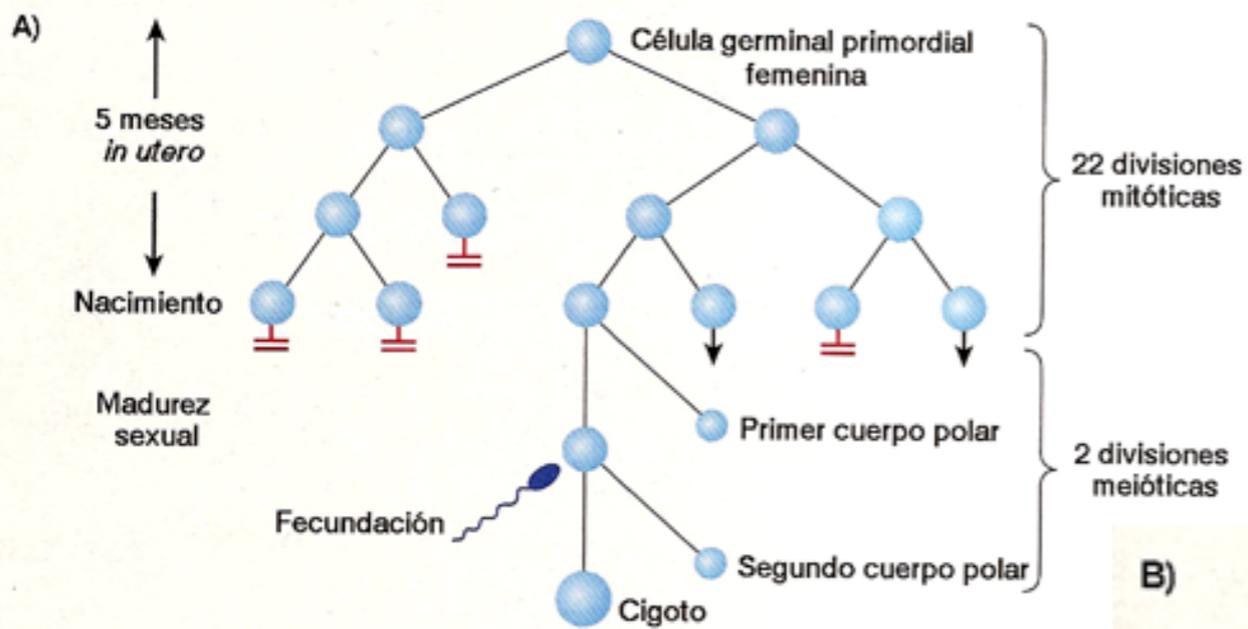
<sup>m</sup>.CGACCTAGAAA...  
.<sup>m</sup>GCTGATCTTT...

<sup>m</sup>.CGACTTAGAAA...  
.<sup>m</sup>GCTGAATCTTT...

GRANDDAUGHTER MOLECULES



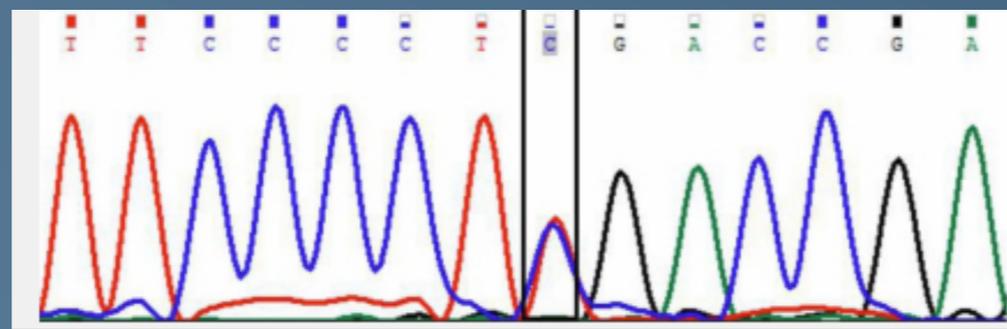
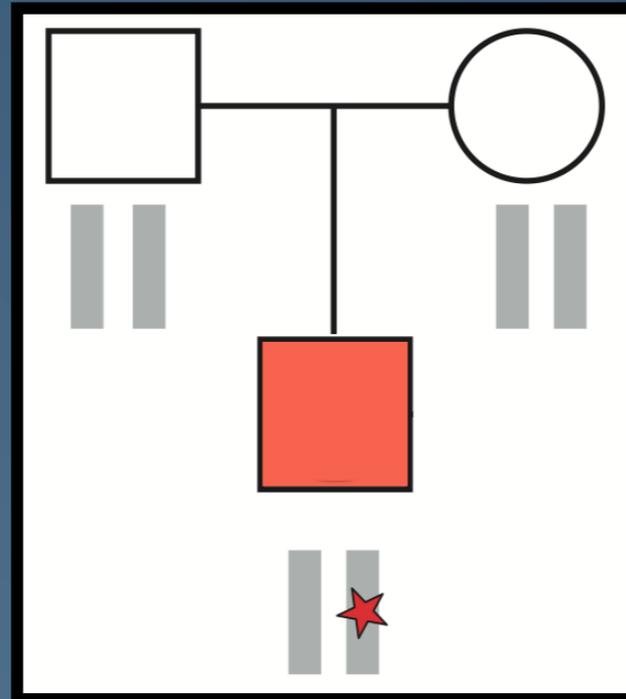
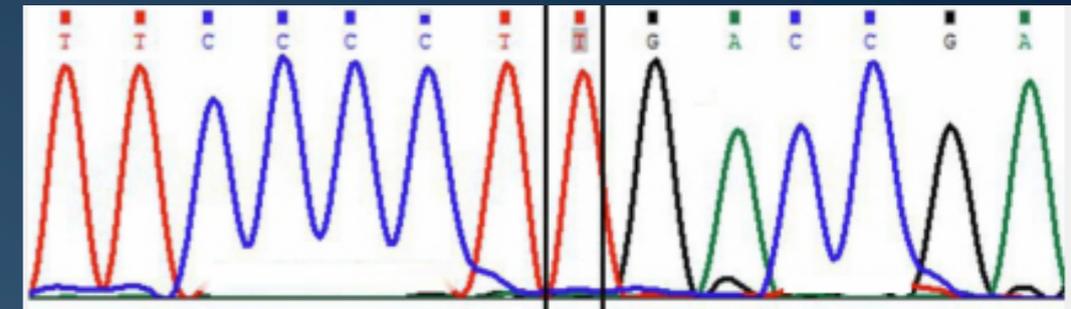
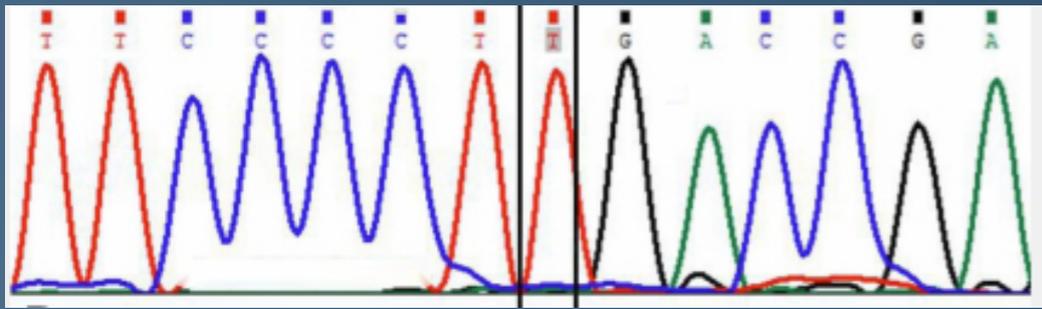




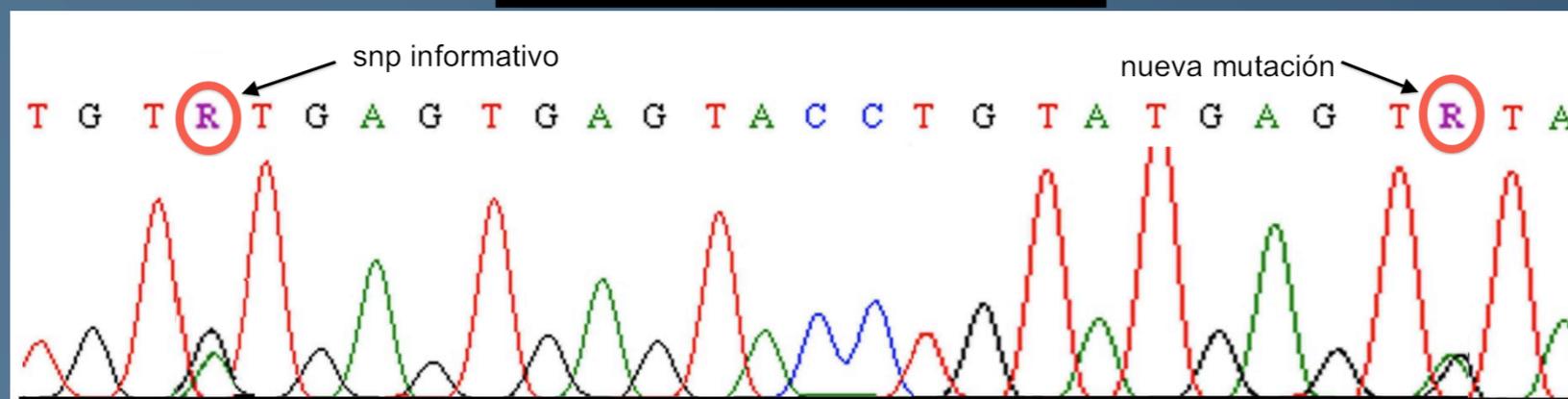
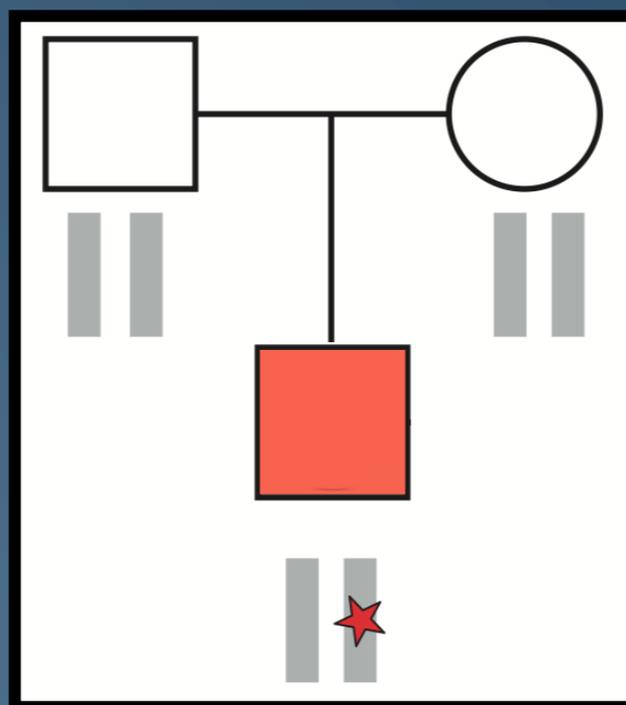
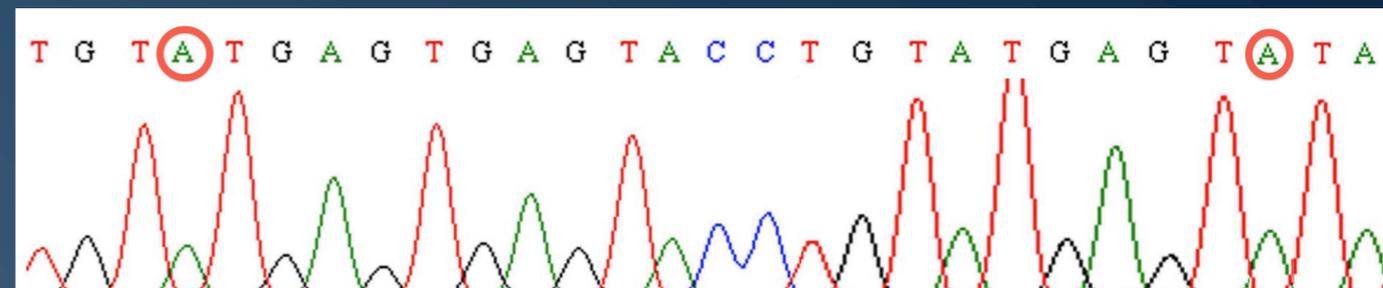
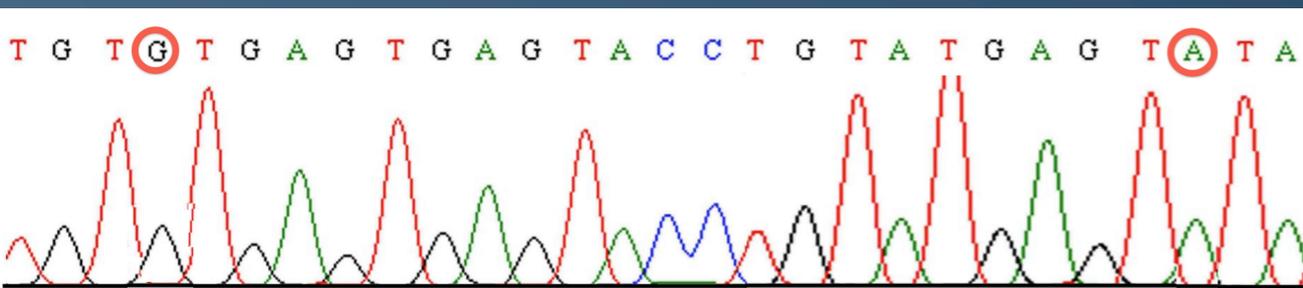
**Cuadro 11-5. Sesgo hacia mutaciones heredadas del padre que causan enfermedades humanas.**

<b>Enfermedad</b>	<b>Gen</b>	<b>Número de mutaciones paternas</b>	<b>Número de mutaciones maternas</b>	<b>Relación de mutaciones paternas/maternas (<math>\alpha</math>)</b>
<b><i>Ligada a X dominante</i></b>				
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	<i>PLP</i>	4	1	4
Síndrome de Rett	<i>MECP2</i>	27	2	13.5
<b><i>Autosómica dominante</i></b>				
Acondroplasia	<i>FGFR3</i>	40	0	Inf.
Síndrome de Apert	<i>FGFR2</i>	57	0	Inf.
Síndromes de Crouzon y Pfeiffer	<i>FGFR2</i>	22	0	Inf.
Síndrome de Denys-Drash	<i>WT1</i>	2	0	Inf.
Enfermedad de Hirschsprung	<i>RET</i>	0	3	0
Neoplasia endocrina múltiple 2A	<i>RET</i>	10	0	Inf.
Neoplasia endocrina múltiple 2B	<i>RET</i>	25	0	Inf.
Neurofibromatosis tipo 2	<i>NF2</i>	13	10	1.3
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	4	3	1.3
Total		204	19	10

# Análisis de genealogías (tríos) para identificar la aparición de nuevas mutaciones:

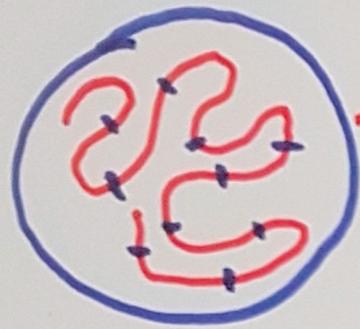


De dónde viene la nueva mutación? Hace falta información de algún snp próximo.

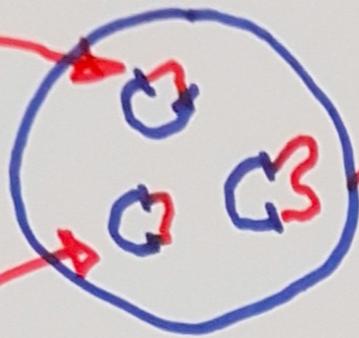


No es suficiente. Hace falta conocer la fase (acoplamiento/repulsión)

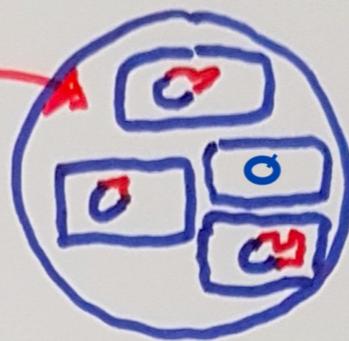
Extracción ADN y Fragmentación



Inserción en plásmidos



Transformación Bacterias



Colonias

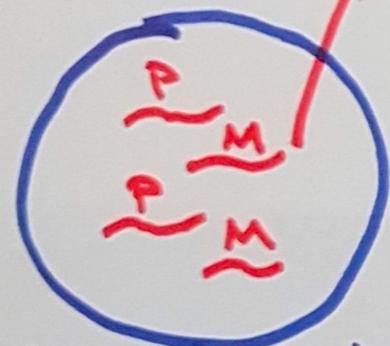


# Clonación en plásmidos

Extracción ADN de una colonia que corresponde a un único fragmento o amplicón

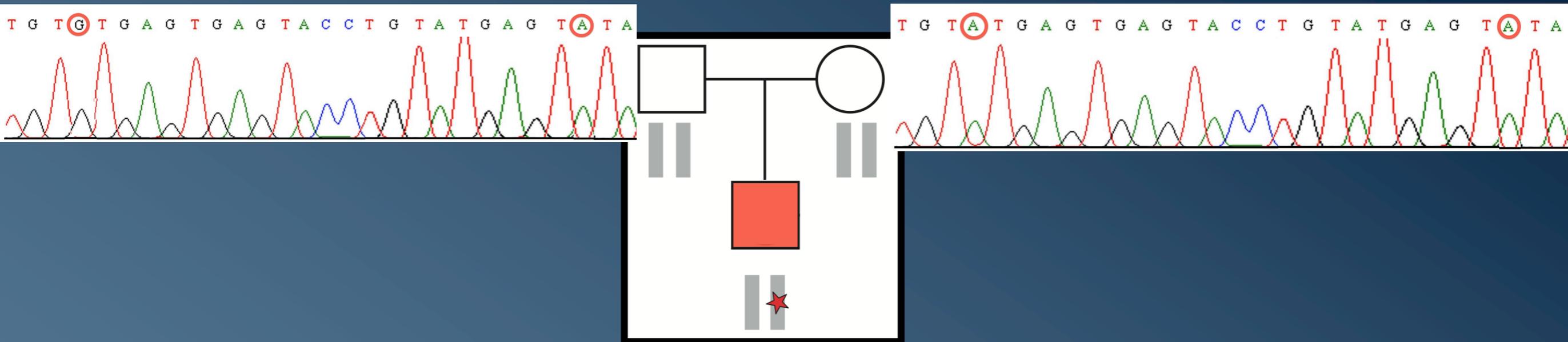
---

---

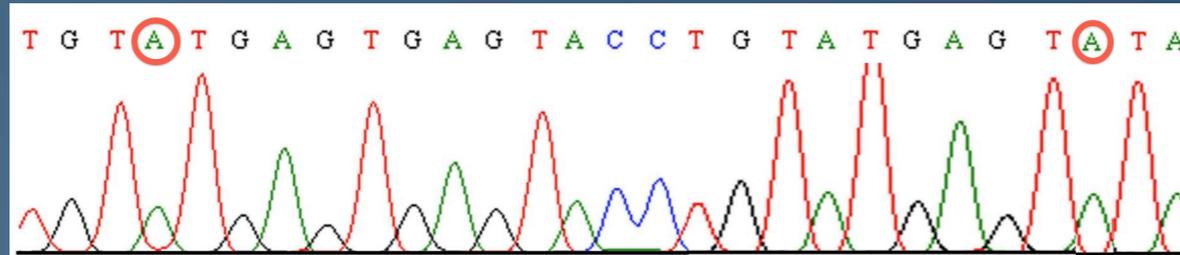


Amplificación ADN de individuo diploide

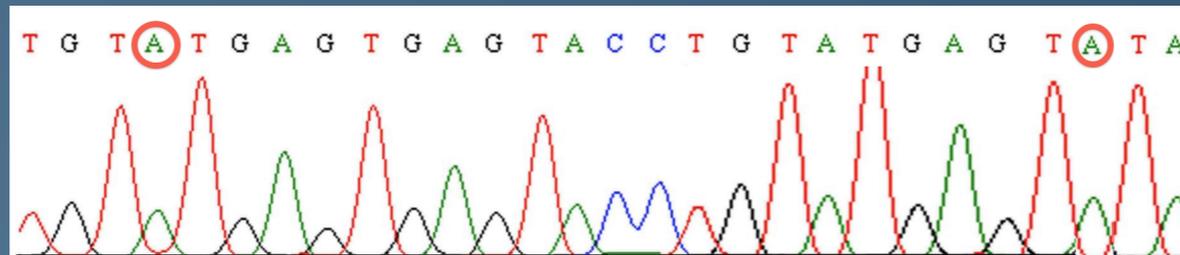
Se clonó el producto de la amplificación por PCR de la región de la mutación del niño del ejemplo anterior. Posteriormente se secuenciaron varios clones con el siguiente resultado:



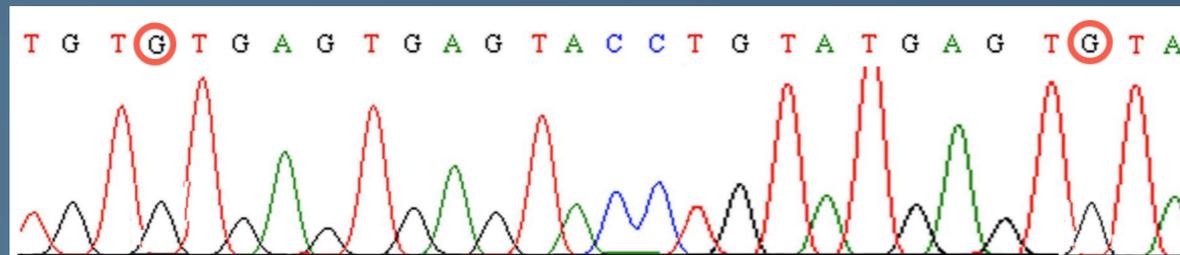
clon 1:



clon 2:



clon 3:

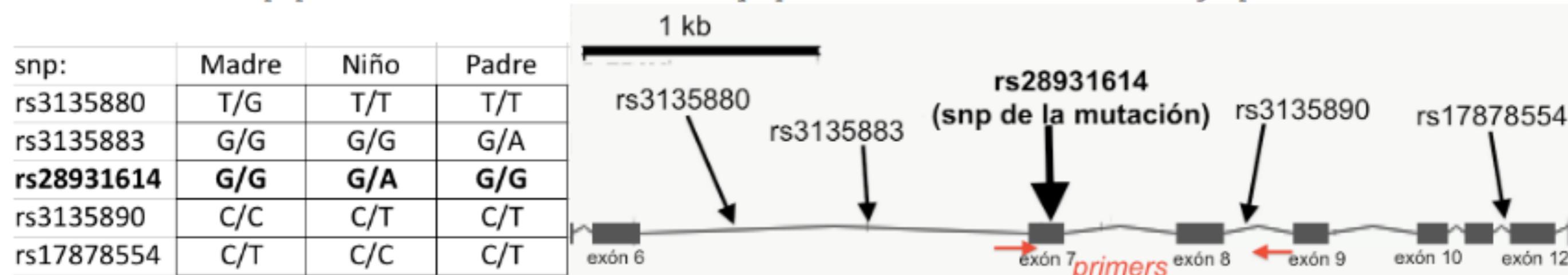


De qué progenitor viene la mutación?

**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)**

**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)**