

GENÈTICA I EVOLUCIÓ DEL COMPORTAMENT

AC2 - Bases moleculars i cromosòmiques de les malalties genètiques / Estratègies i mètodes en genètica del comportament

Entrega 02/11/05

- INTRODUCCIÓ I APUNTS
- PRESENTACIÓ PAC 2
- CORRECCIÓ PAC2 (Consultor: Jordi Silvestre)

INTRODUCCIÓ I APUNTS:

CONCEPTES IMPORTANTS PER L'AC:

| | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| Addicció (conducta addictiva) | Heterogeneïtat genètica |
| Ambient compartit | Interacció gen/ambient |
| Ambient no-compartit | Malaltia d'Alzheimer |
| Ambientaltat | Malaltia de Huntington |
| Anticipació genètica | Model bottom-up |
| Autisme | Model de nivells de processament |
| Citocrom p450 | Model poligenètic |
| Coeficient d'Intel·ligència | Model top-down |
| Component genètic aditiu | Organisme knock-out |
| Component genètic dominant | Organisme transgènic |
| Correlació (covariància) entre gens i ambient | Plasmidi |
| Correlació activa | Pleitropia |
| Correlació evocativa | Premutació |
| Correlació passiva | Projecte Diversitat del Genoma Humà |
| Cria selectiva | Projecte Genoma Humà |
| Depressió | Projecte Proteoma |
| Endofenotip | Quantitative Trait Loci (QTL) |
| Enzims de restricció | Reacció en cadena de la polimerasa (PCR) |
| Epístasi | Síndrome del cromosoma X-fràgil |
| Esquizofrènia | Soques consanguínies |
| Estudis d'associació | Substrat de reforç |
| Estudis de lligament | Tècniques d'ADN recombinant |
| Estudis de QTL (Quantitative Trait Loci) | Trastorn bipolar |
| Factor g | Trastorn d'antisocial (psicopatia) |
| Farmacogenètica | Trastorn obsessiu-compulsiu |
| Genotip compartit | Trastorn(s) de Personalitat |
| Genotip no-compartit | Variància additiva |
| Herència de llinar | Vector |
| Heretabilitat | |

PRESENTACIÓ PAC 2:

Enunciats

Contesta de forma **BREU** però **RAONADA** els següents enunciats:

1. Descriu les principals característiques dels tres tipus bàsics d'ARN (missatger, ribosòmic i de transferència) i la seva funció en el procés de síntesi proteica.
2. Aspectes bioètics del projecte genoma humà: Dóna i justifica un exemple d'una possible conseqüència positiva i una de negativa respecte l'avanç del coneixement de les malalties conductuals amb una base genètica en relació al fet que el genoma humà ja hagi estat desxifrat en gairebé un 100%.
3. Quina hipòtesi formularíeu per comprovar si hi ha factors genètics implicats en la malaltia que volguéssiu analitzar? I quina si volguéssiu comprovar les influències ambientals? Quins grups de fills comparariu per poder extreure conclusions pel que fa a la influència d'aquells factors i de les interaccions GXA.
4. En un estudi comparant bessons monozigots (MZ) i dizigots (DZ), es troben les següents puntuacions en proves de quocient intel·lectual (QI). Calcula l'heretabilitat en sentit estricte (a partir de la fórmula de les diferències entre MZ/DZ), l'ambient compartit i l'ambient no compartit per aquest tret:

| | MZ 1 | MZ 2 | | DZ 1 | DZ 2 |
|-----------|------|------|-----------|------|------|
| Parella 1 | 115 | 110 | Parella 1 | 90 | 110 |
| Parella 2 | 100 | 95 | Parella 2 | 100 | 115 |
| Parella 3 | 85 | 80 | Parella 3 | 75 | 95 |
| Parella 4 | 105 | 105 | Parella 4 | 120 | 110 |
| Parella 5 | 100 | 105 | Parella 5 | 96 | 92 |

Materials

Per a la realització d'aquesta PAC serà necessari haver-se llegit en la seva totalitat les GES-1 i 2 així com aquells apartats relacionats dels **mòduls 1 i 2** dels materials.

Les fórmules per a calcular l'ambient compartit i no compartit es troben en els apèndix del llibre 'Genètica de la Conducta' de Robert Plomin i col·laboradors que trobareu al calendari.

Us recomano també que visiteu algunes de les Web que apareixen recomanades en les GES-1 i 2, per exemple:

- www.concord.org/biologica/webtest1/web_labs.htm
- www.dnai.org
- www.biology.arizona.edu
- gslc.genetics.utah.edu
- www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/1998_12_1/1998_12_1_00.html.

La consulta d'alguns dels manuals de genètica recomanats a la bibliografia del PD de l'assignatura poden ser també de gran ajut:

- **Conceptos de genética**, de Klug WS i Cummings MR
- **Principios de Genética**, de Tamarin RH
- **Genética general: Conceptos fundamentales**, de Lacadena JR
- **Genética de la Conducta**, de Plomin R, De Fries JC, McClearn GE i McGuffin P
- **Genética molecular humana**, de Strachan T i Read AP

Criteris d'avaluació

- Contestar de forma **CLARA** i **ADEQUADA** a les qüestions plantejades
- L'exposició **RAONADA**, **CLARA** i **SINTÈTICA** dels continguts de la prova
- El **NIVELL D'ANÀLISI** assolit en la resolució de les diferents qüestions plantejades
- L'**US CORRECTE** dels diferents conceptes i termes que s'utilitzin per a la seva resolució

Format d'entrega

Es recomana que l'extensió del document d'aquesta PAC no excedeixi de les quatre (4) pàgines (Processador de textos: Microsoft Word ò semblant; Font: Verdana 10; Interlineat: senzill, Marges: Sup, Inf, Dre, Esq a 2.5 cm)

El nom del fitxer haurà de seguir el següent format: "cognom1_cognom2_PAC2.doc". Els cognoms s'escriuran sense accents. Per exemple, un estudiant amb nom Alfred Miró Font hauria d'enviar l'arxiu amb nom: "miro_font_PAC2.doc"

Data d'entrega

La data límit d'entrega per aquesta PAC serà el dia **2 de novembre de 2005**.

CORRECCIÓ PAC2 (Consultor: Jordi Silvestre):

Aquí teniu les directrius de correcció de la PAC2, podeu confrontar-les amb els vostres exercicis.

Pregunta 1. En general ha estat força bé tot i que moltes vegades incompleta. També alguns heu respost només a una part de la pregunta (o bé característiques o bé funció en la síntesi de proteïnes). De totes maneres en general s'ha puntuat bé aquí. En general les principals característiques i funcions dels tres ARN s'havien d'explicitar, i els conceptes com els de maduració de l'ARNm, complementarietat de bases o complementarietat de codons/anticodons (imprescindibles en els processos de transcripció i traducció), o bé el concepte de codi genètic (correspondència entre aminoàcids i codons/anticodons) estiguessin també, al menys citats.

ARN missatger. S'obté a partir de l'ADN en el procés de la transcripció a partir de l'activitat de l'ARN polimerasa. A diferència de l'ADN conté l'uracil en comptes de la timina. Es una molècula monocatenària inestable que necessita un procés de maduració per no degradar-se fora del nucli. Es pot posar detalladament més o menys aquest procés: afegir la cua poli-A i el caperó. Després també s'ha de fer esment que l'ARN primer s'anomena heterògen i després ARN missatger 'madur' en un procés on s'eliminen les regions que no es traduiran a proteïna (que poden ser les regions corresponents als introns). L'ARN viatja fins als ribossomes (lliures o que formen el retícul endoplasmàtic rugós) per a ser traduït a proteïna afegint un aminoàcid a cada tres bases (codó) segons el codi genètic. D'una sola molècula d'ARN missatger es poden obtenir múltiples còpies de polipèptids.

ARN ribossòmic: Molècula també monocatenària (la idea és que s'entengui que també tant aquest com el ARNt també provenen de l'ADN, no tan sols l'ARN missatger) que és un component estructural de les subunitats dels ribossomes i que per tant té un paper directe en la traducció. Es pot posar que presenta zones amb estructura i terciària i quaternària.

ARN de transferència: Estructura monocatenària que presenta zones complementàries formant una espècie de fulla de trèvol amb un braç D i un altre T essent aquestes les regions acceptores d'aminoàcids i que conformen l'anticodó. Crec que el punt clau precisament és fer notar que aquest ARN conté l'anticodó 'un negatiu' complementari del codó que presenta l'ARN missatger i que en l'altre extrem es van unint linealment els aminoàcids que conformaran el polipèptid i després la proteïna.

Pregunta 2. Es una resposta força oberta però les més rellevants serien del tipus: Conseqüència positiva: El fet d'haver desxifrat el genoma pot permetre conèixer les bases genètiques de certes malalties i per tant estudiar després, a un nivell protèic, quin és el problema per finalment poder sintetitzar fàrmacs que actuïn sobre aquestes proteïnes i puguin millorar la simptomatologia. Això és potencialment aplicable de forma directa en malalties monogèniques poc dependents de l'entorn en la seva manifestació però també en les poligèniques, ja que teòricament es podria modificar l'ambient per afavorir les interaccions genètica-ambient en individus predisposats a patir un determinat trastorn. Un altre aspecte a ressaltar en la mateixa línia seria la possibilitat de realitzar teràpia gènica en algunes malalties unifactorials on s'ha desxifrat la base genètica. Conseqüència negativa: sobretot respostes en la línia dels aspectes bioètics en relació a la privacitat de la informació genètica; perill que hi hagi discriminació laboral o d'altre tipus per persones amb risc per alguna malaltia si es permet accedir públicament a aquesta informació.

Aquí els errors més freqüents han estat dos: 1) bé es diu que el projecte genoma humà servirà per millorar el diagnòstic o tractament de les malalties però no es comenta el mecanisme pel qual això serà possible (al conèixer els gens es coneixeran les proteïnes i les vies per les quals elles actuen i a partir d'aquí es sintetitzaran els fàrmacs) i 2) generalment no s'ha comentat que modificant l'ambient també es podien aprofitar els resultats del projecte genoma humà al poder conèixer millor les interaccions gens-ambient. Penseu que estem a la carrera de psicologia i com a psicòlegs el que podem modificar és l'ambient i no administrar fàrmacs, a més en l'enunciat es deia específicament que donéssiu la resposta per possibles malalties que afecten la conducta i molts no heu parlat de comportament.

Pregunta 3. En aquesta també hi ha vàries possibilitats, potser és la pregunta més complexa de totes. Crec que aquí hi ha diversos dissenys vàlids i el que s'ha d'avaluar en cada cas és que el plantejament del disseny en quant a la discussió de les seves avantatges i inconvenients sigui correcte. Les hipòtesis, clares i ben contrastades eren essencials en aquesta pregunta, una hipòtesis no pot ser del tipus: si hi ha més prevalença entre persones que tinguin un lligam genètic aleshores hi haurà una causa genètica de la malaltia...s'havia d'afinar més en cada cas.

Estudi dels factors genètics. exemples: Comparar les diferències obtingudes en pex. una prova de QI entre parelles de bessons MZ criats junts i parelles de DZ criats junts. Si els primers s'assemblen més entre ells vol dir que probablement hi ha factors genètics rellevants (tot i que és possible que l'ambient dels DZ també sigui més similar). En animals, comparació dels efectes d'un mateix ambient sobre 2 soques consanguínies diferents: l'ambient serà el mateix, per tant totes les discrepàncies seran degudes a factors genètics.

Estudi de factors ambientals. Exemples: MZ criats junts vs MZ (ambdós monocoriònics per a evitar confondre amb l'ambient intrauterí) criats separats. Si hi ha diferències seran degudes a l'ambient postnatal. En animals, comparació de 2 soques idèntiques genèticament en un i altre ambient.

Interacció: la interacció es refereix a com l'ambient regula l'expressió dels gens, per tant, estudiant per exemple parelles de bessons MZ criats junts i intentant esbrinar quines exposicions a quins tipus d'ambient fan que uns membres es diferenciïn dels seus bessons (ex. relacions diferents amb els pares etc...).

Pregunta 4. Primer es tracta de calcular els coeficients de correlació per ambdós grups, això es pot fer a mà, amb excel, amb SPSS etc...

Era també important explicar la lògica darrera de les diferents formulacions. Per exemple, sabent que els MZ comparteixen el 100% del gens, llavors la r_{MZ} ha de ser igual a la h^2 estricta (la deguda als efectes additius del gens i, per tant, la heretabilitat) però també considerant la influència dels efectes de l'ambient compartit o c^2 (que és el que els faria més semblants als MZ). Llavors $r_{MZ} = h^2 + c^2$ i, $c^2 = r_{MZ} - h^2$. Sabent que els bessons DZ comparteixen la meitat del gens tenim que $r_{DZ} = (h^2/2) + c^2$. D'aquí és dedueix com calcular-ne la h^2 , ja que igualant les dues equacions per la c^2 : $r_{MZ} - h^2 = r_{DZ} - (h^2/2)$; i aïllant h^2 : $h^2 - (h^2/2) = r_{MZ} - r_{DZ}$ o $h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$. Si a més a més considerem que la suma entre tots els components ha de ser 1 ($h^2 + c^2 + e^2 = 1$), i segons les dades del problema ($r_{MZ} = 0.93$; $r_{DZ} = 0.51$) queda que:

$$h^2 = 2(0.93 - 0.51) = 0.84$$

$$c^2 = 0.93 - 0.84 = 0.09$$

$$e^2 = 1 - 0.84 - 0.09 = 0.07$$

Podia aplicar-se, no obstant l'altra fórmula. En aquest cas:

$$h^2 = (0.93 - 0.51) / (1 - 0.51) = 0.86$$

$$c^2 = 0.93 - 0.86 = 0.07$$

$$e^2 = 1 - 0.86 - 0.07 = 0.07$$

S'havia, es clar, també d'explicar el significat de cada un dels resultats (heretabilitat, influència ambient compartit i la del no-compartit), tot i que com que no ho especificava a l'enunciat als casos on no heu justificat el que fèieu no he descomptat massa punts.