

Características del genoma



Capítulo 10



Capítulo 12



Genomas eucarióticos

Secuencias de ADN altamente repetidas - tándem

$10^5 - 10^6$ copias → 10% ADN

Cortas

Secuencia repetida sin interrupción

No son genes

- ADN satélite
- ADN minisatélite
- ADN microsatélite

Individuo 1	
Materna	...CGATATTGCCAGCAGCAGATCGAATGTC...
Paterna	...CGATATTGCCAGCAGCAGCAGCAGCAGATCGAATGTC...
Individuo 2	
Materna	...CGATATTGCCAGCAGCAGCAGCAGCAGATCGAATGTC...
Paterna	...CGATATTGCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGATCGAATGTC...

Marcadores genéticos para rastrear la herencia en familias. También pueden ser útiles para hallar la huella genética en estudios forenses.



- **ADN satélite**

Centrómeros

5 – 100 pb longitud → 100 millones pb

- **ADN minisatélite**

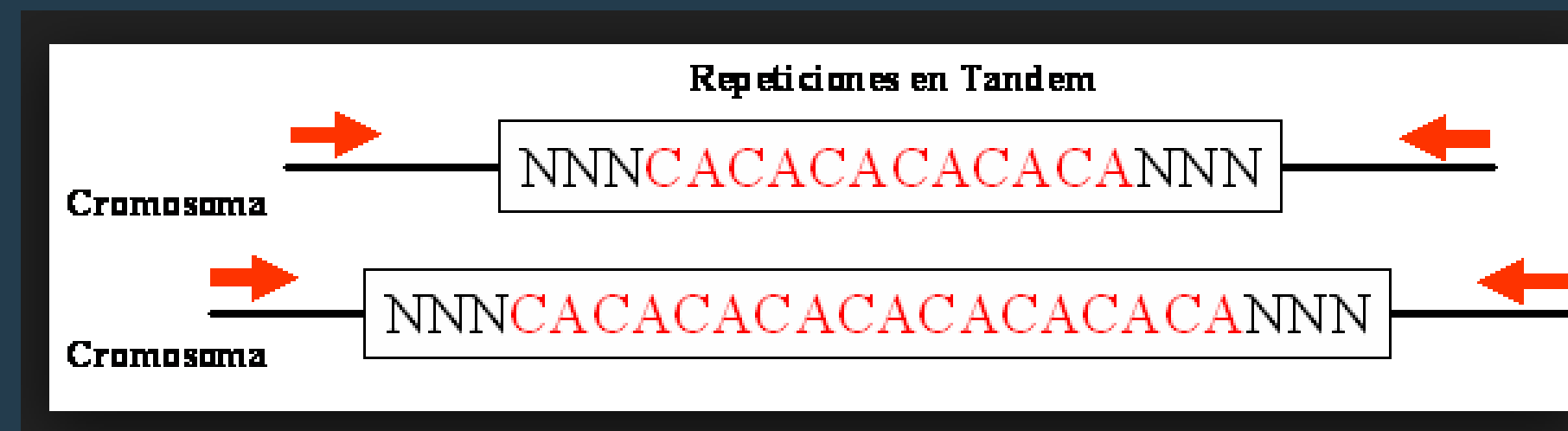
Telómeros

15 pb longitud → 1000 – 3000 repeticiones

- **ADN microsatélite**

Disperso

2 – 5 pb longitud → 100 copias repetidas



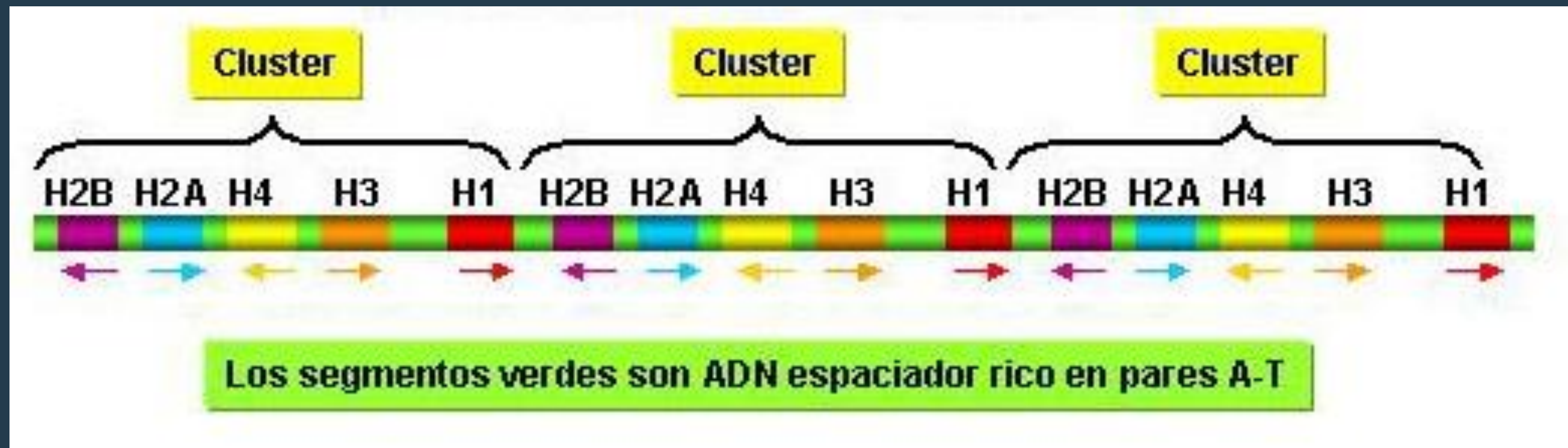
Secuencias de ADN moderadamente repetidas

$10^3 - 10^5$ copias → 20% - 80% ADN

ARNr - ARNt - proteínas o sin función

- Secuencias de ADN repetidas con función codificadora

Secuencias repetidas idénticas en serie.



- ADN repetido que carece de función codificadora

Dispersos - transponibles

ECIN / SINEs (elementos cortos interpuestos) < 500 pb

Dependencia: No pueden fabricar sus propias proteínas; necesitan la ayuda de otros elementos del ADN para moverse.



Alu - regulación

ELIN / LINEs (Elementos largos interpuestos) > 1000 pb

Autonomía: Tienen la capacidad de **generar proteínas** propias (como la transcriptasa inversa) para replicarse y cambiar de lugar dentro del genoma.



L1 - variación genética

Secuencias no repetidas

Una - pocas copias

Familias - superfamilias de genes



Diversidad Funcional

Sano / Enfermo

1.5 - 2.0 mil millones de pb:

- Genes codificadores: 20 000 - 25 000 (1 - 2% del genoma).
- Regiones reguladoras: promotores, *enhancers*.
- Regiones intergénicas

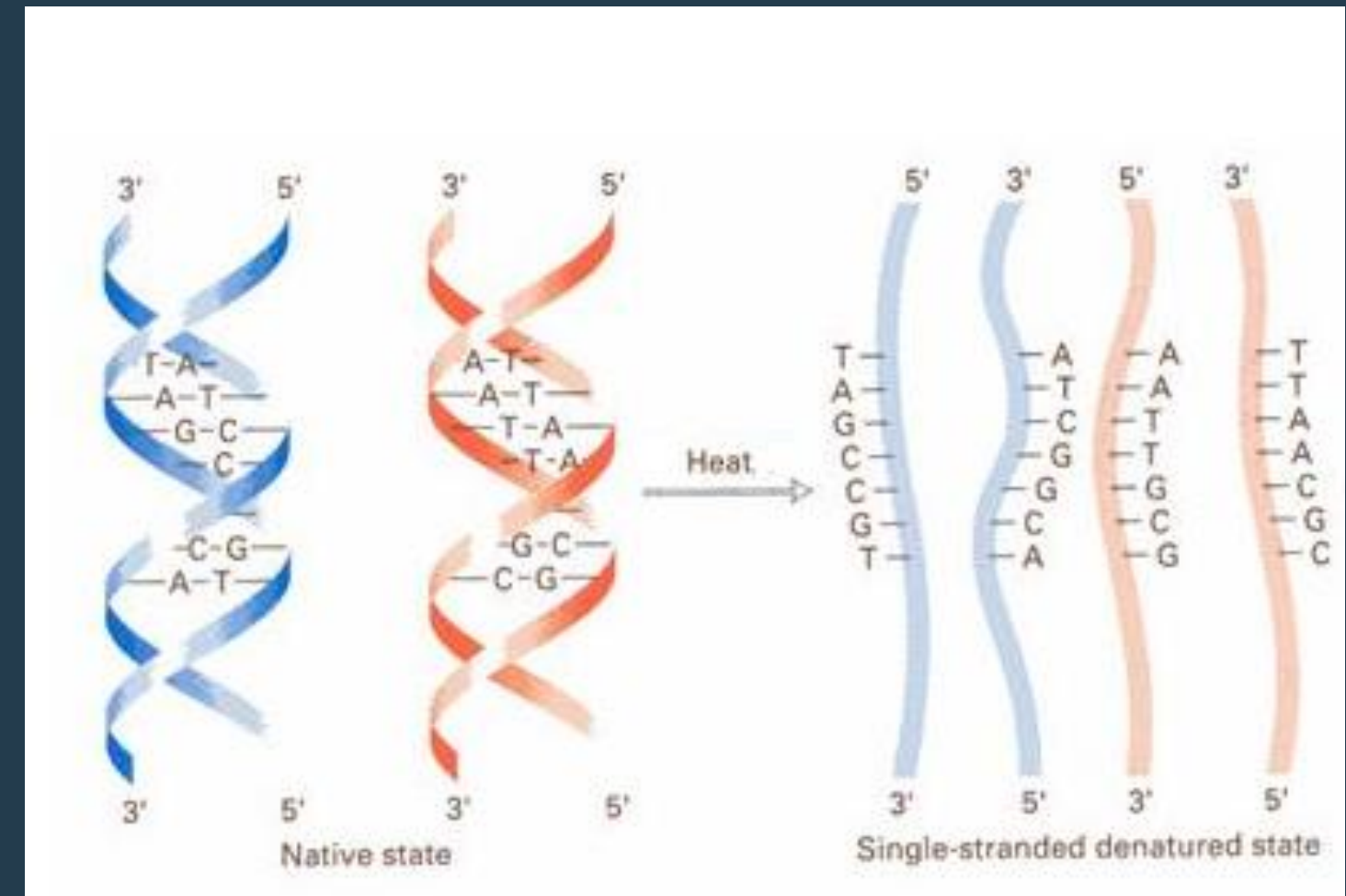
¿ Complejidad del Genoma ?

Complejidad del Genoma

1. Desnaturalización del ADN:

Enlaces

Incremento de la absorbancia



mitad del cambio de absorbancia $\longrightarrow$ Temperatura de Fusión (T_f)

hipercromicidad

> G-C (%G+%C) ADN > T_f

Complejidad del Genoma

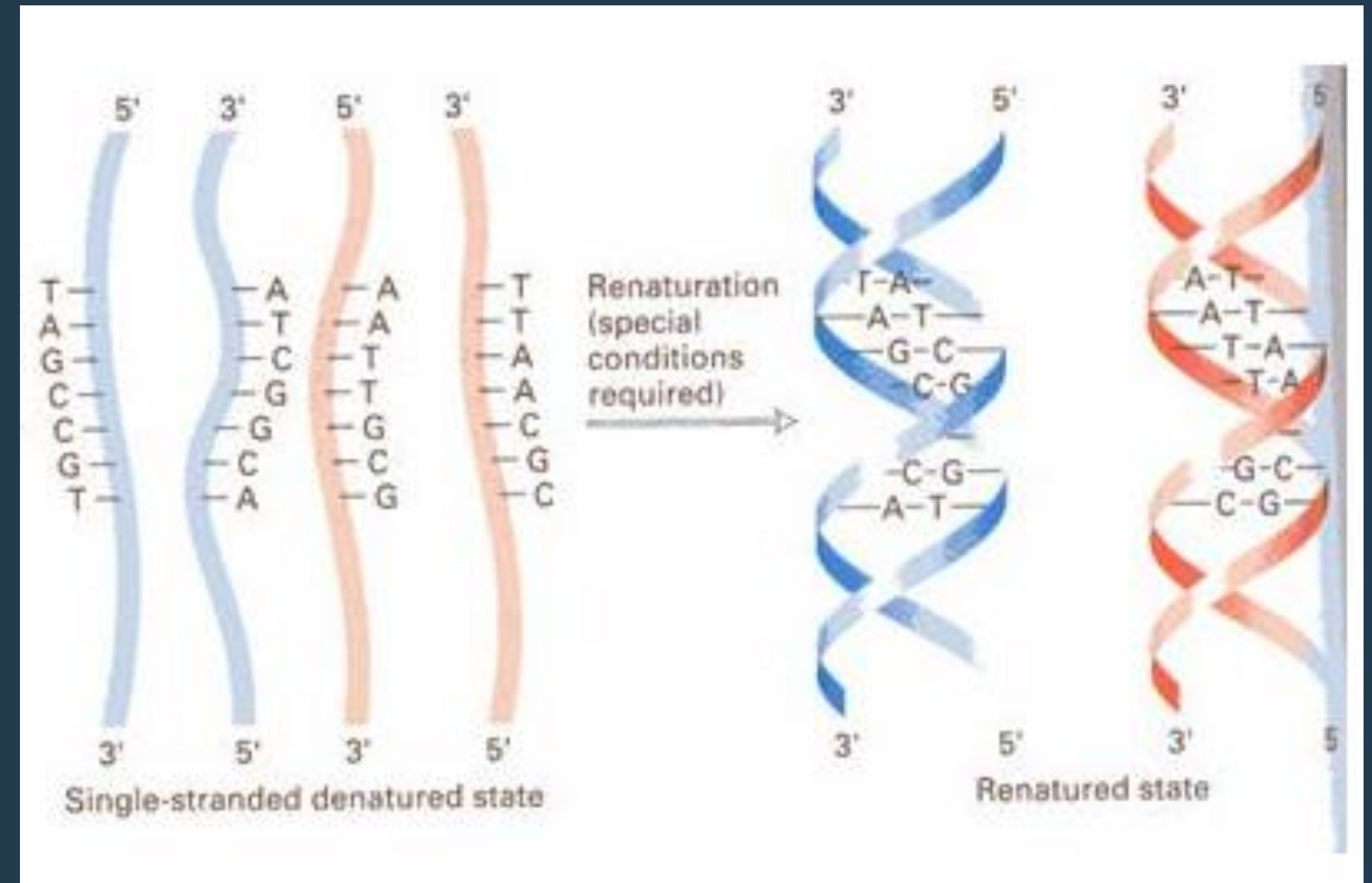
2. Renaturalización del ADN (1960):

Reconocimiento

Enlaces

°T

Disminución de la absorbancia



- ✓ En la secuencia de ADN - GGACGATATCAACTT - existe una sede de reconocimiento palindrómico para una endonucleasa de restricción.

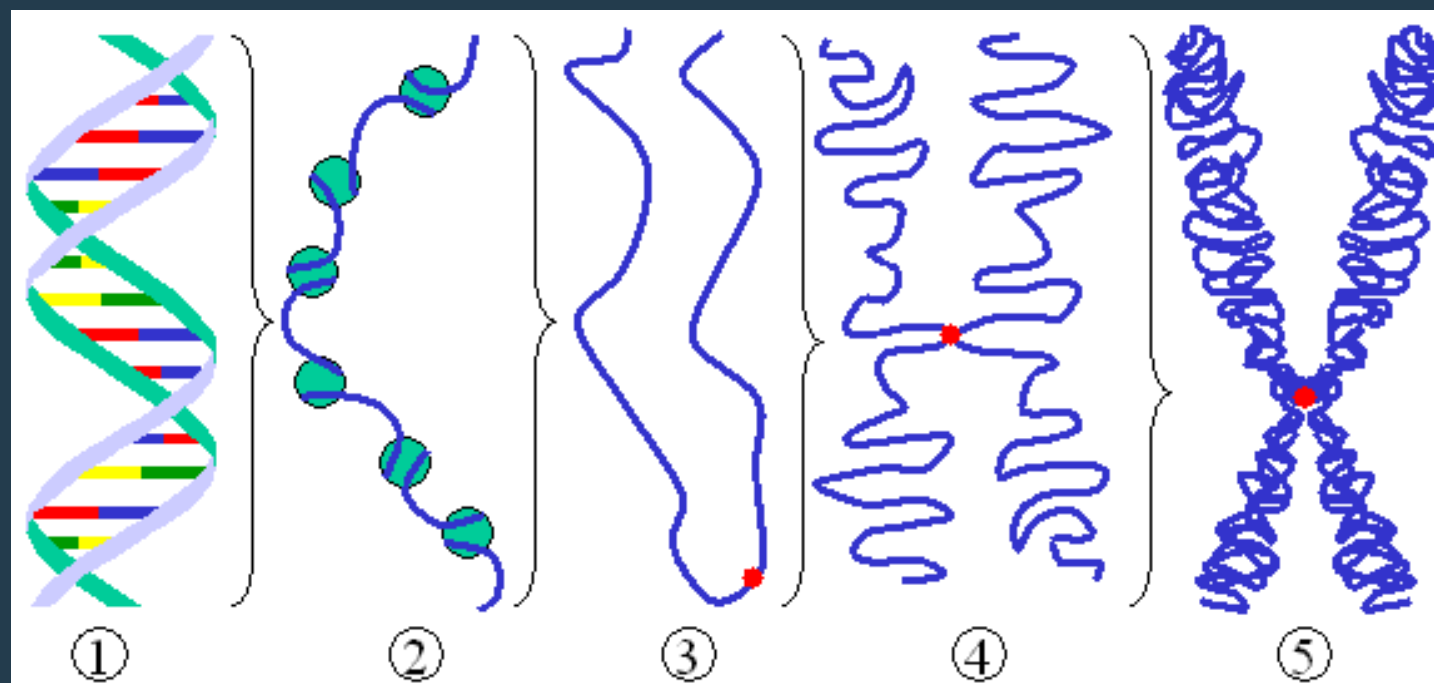
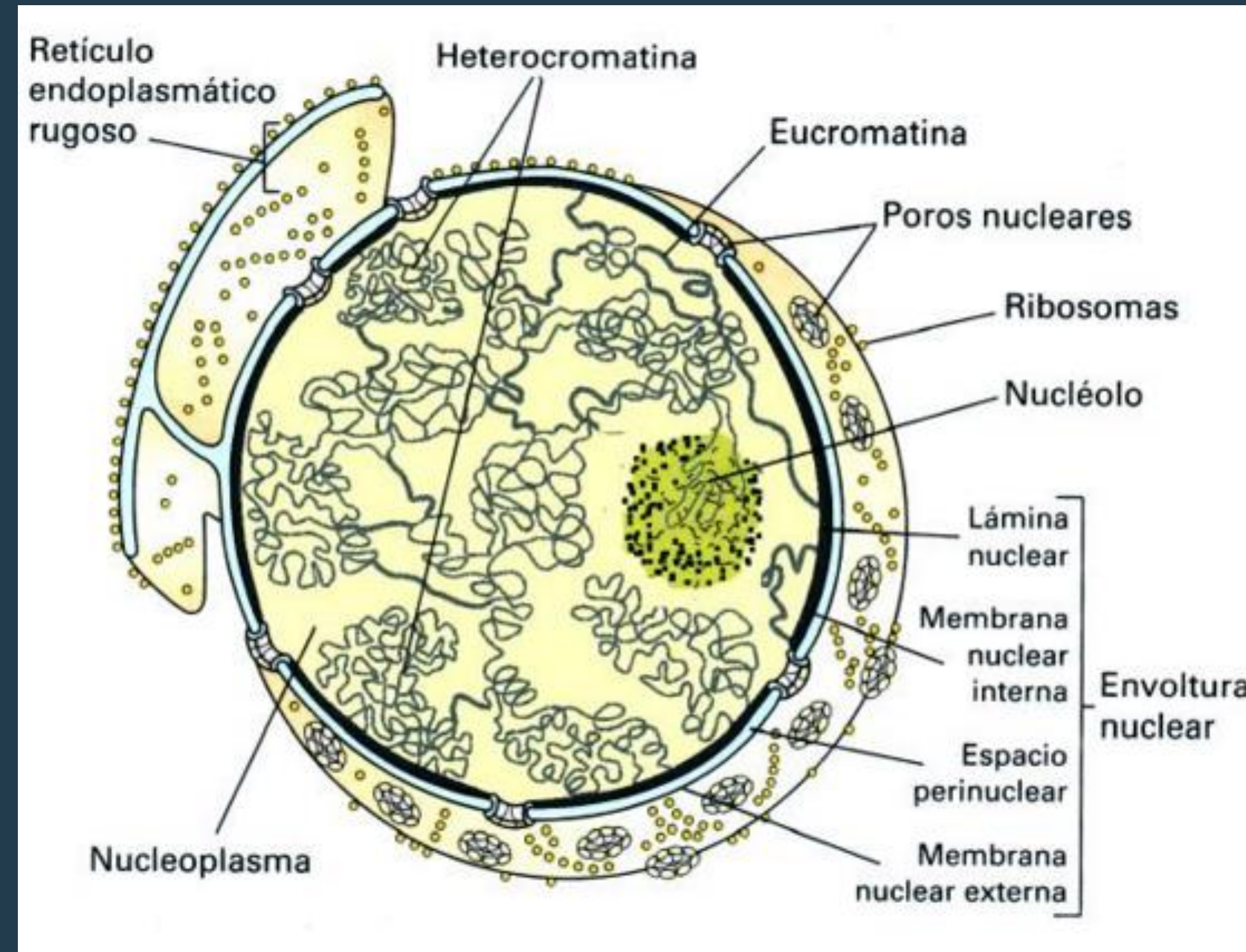
Indique la región palindrómica.

- ✓ La enzima de restricción *HindIII* reconoce el palíndrome G♦AATTC y corta el enlace fosfodiéster indicado con el rombo. ¿Qué tipos de extremos genera y cuáles son?



Enzima	Secuencia de reconocimiento y de corte	Patrón de corte	Bacteria de origen
<i>Hind</i> III		Extremos cohesivos	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd
<i>Bam</i> HI		Extremos cohesivos	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> H
<i>Alu</i> I		Extremos romos	<i>Arthrobacter luteus</i>
<i>Sau</i> 3AI		Extremos cohesivos	<i>Staphylococcus aureus</i> 3A

Núcleo

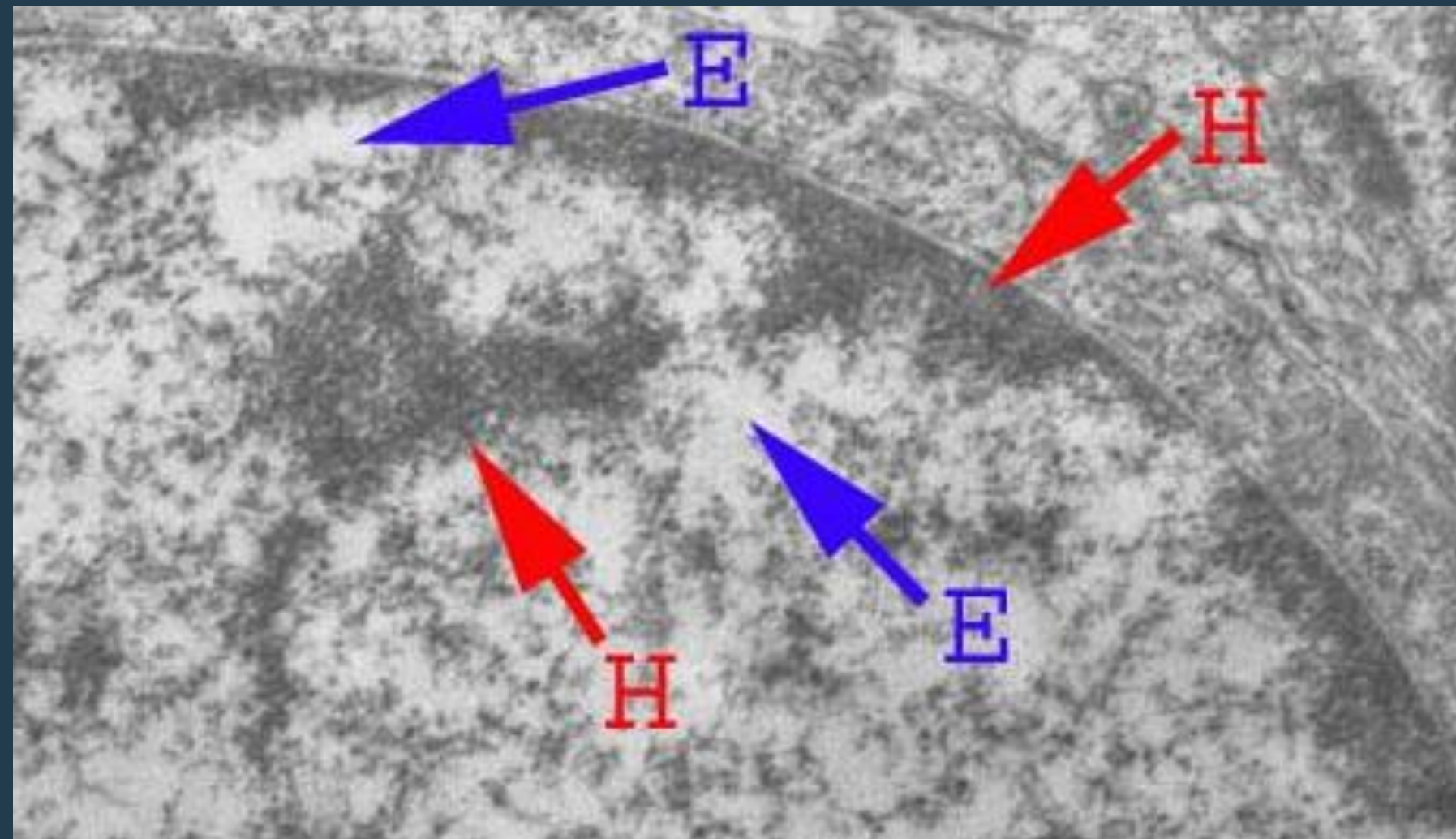


ADN (1) Hebra simple de ADN (2) Hebra de cromatina (ADN con histonas) (3) Cromatina durante la interfase con centrómero (4) Cromatina condensada durante la profase (Dos copias de ADN están presentes). (5) Cromosoma durante la metafase.

Morfológicamente se distinguen dos tipos de cromatina en el nucleoplasma:

La **eucromatina** tiene un aspecto claro y está poco condensada, se cree que se produce una mayor expresión génica.

La **heterocromatina** tiene un aspecto oscuro y está muy condensada, se supone que hay una menor expresión génica (silenciamiento de genes, organización nucleolar).



Eucromatina

Heterocromatina facultativa

Heterocromatina constitutiva

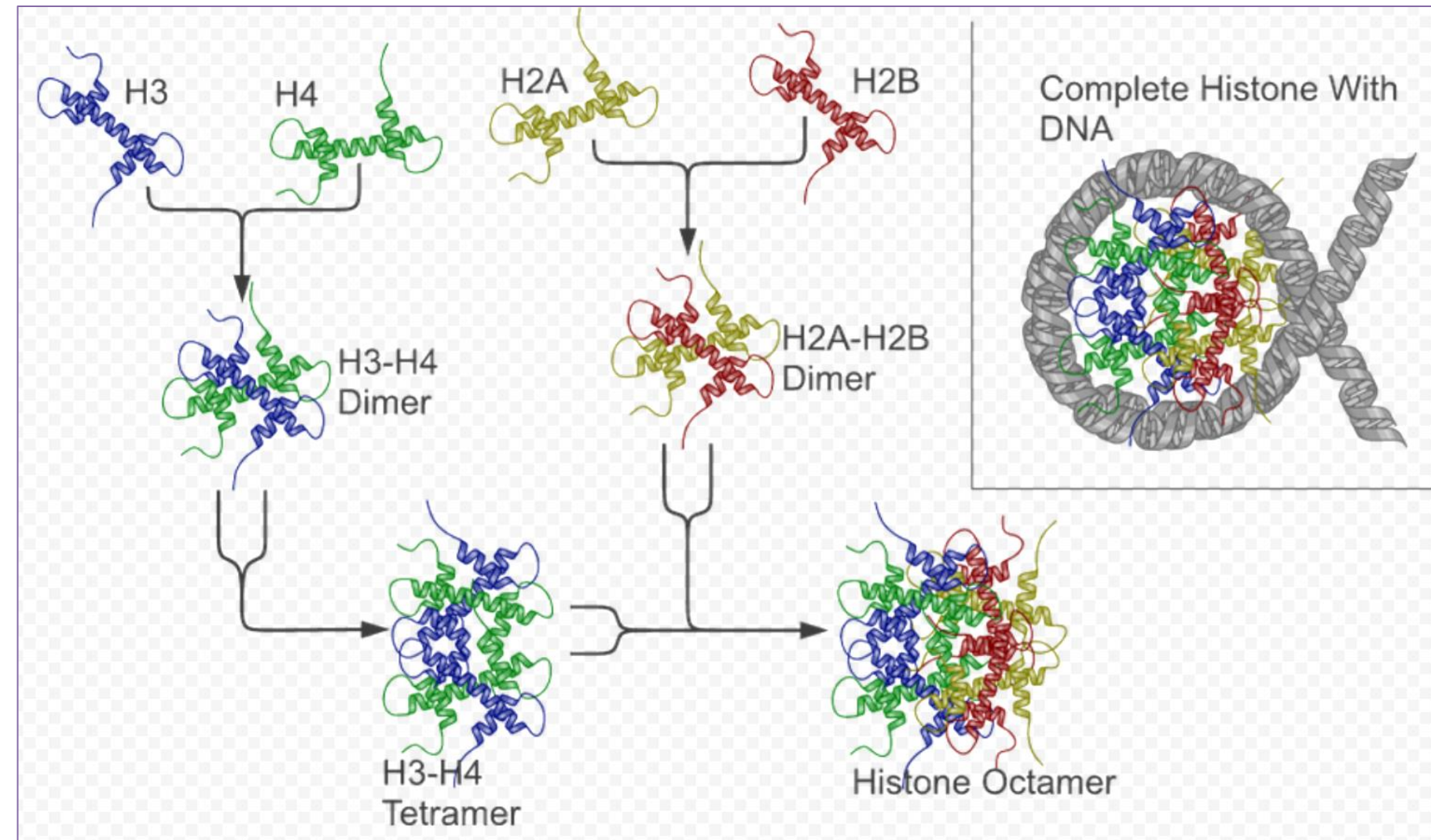


Cambios de posición son resultado de transposición o translocación, tienden a silenciarse desde el punto de vista transcripcional: *efecto de posición*.

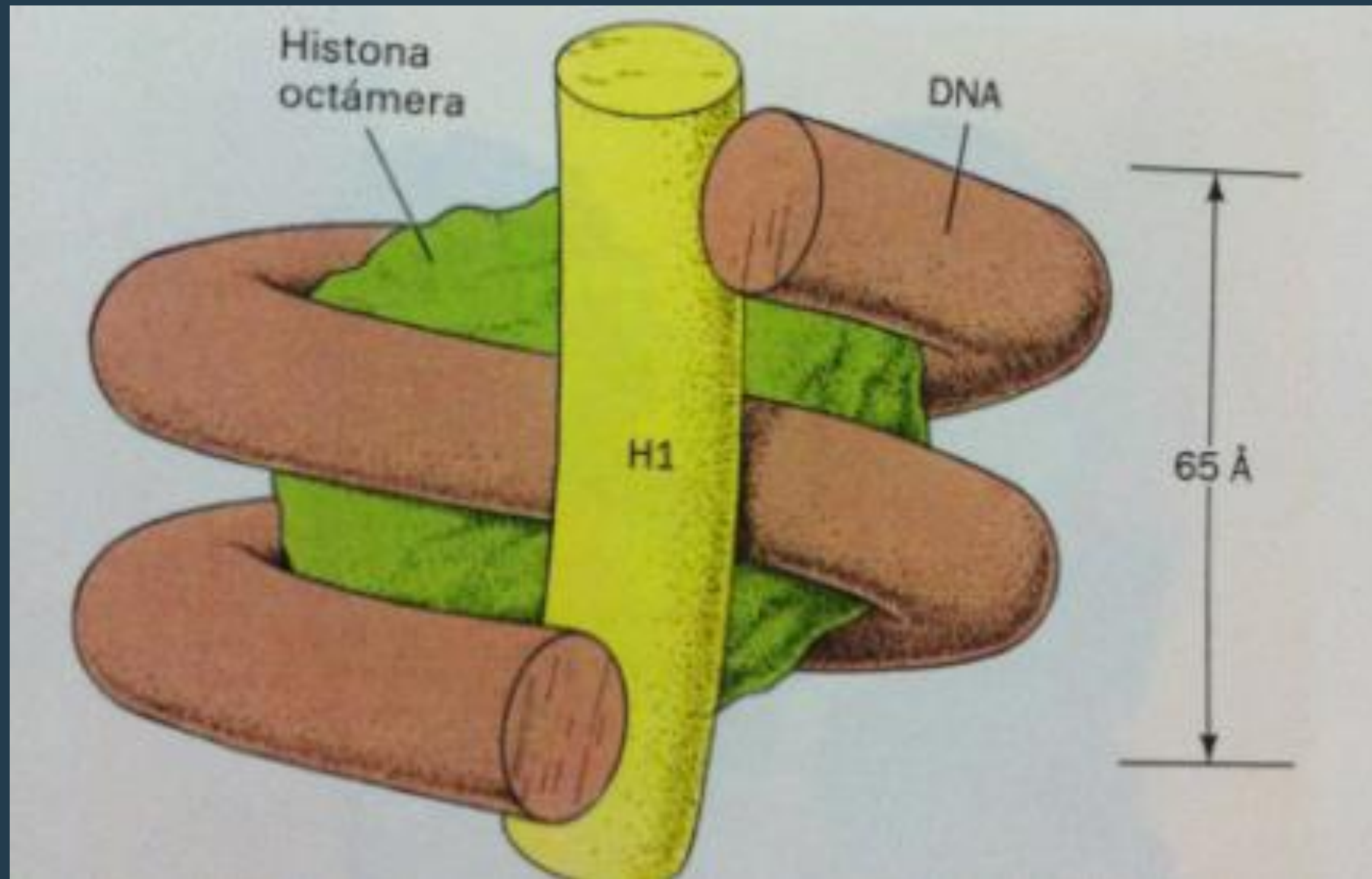
Diseminación de la heterocromatina a lo largo de los cromosomas es bloqueada por secuencias barrera especializadas (*elementos de frontera*) - histona H2AZ.

Nucleosoma

- 146 -200 pb de longitud
- Octámero de histonas
- Diámetro de 11 nm
- Dos copias de cada una de las 4 histonas H3, H4, H2A y H2B



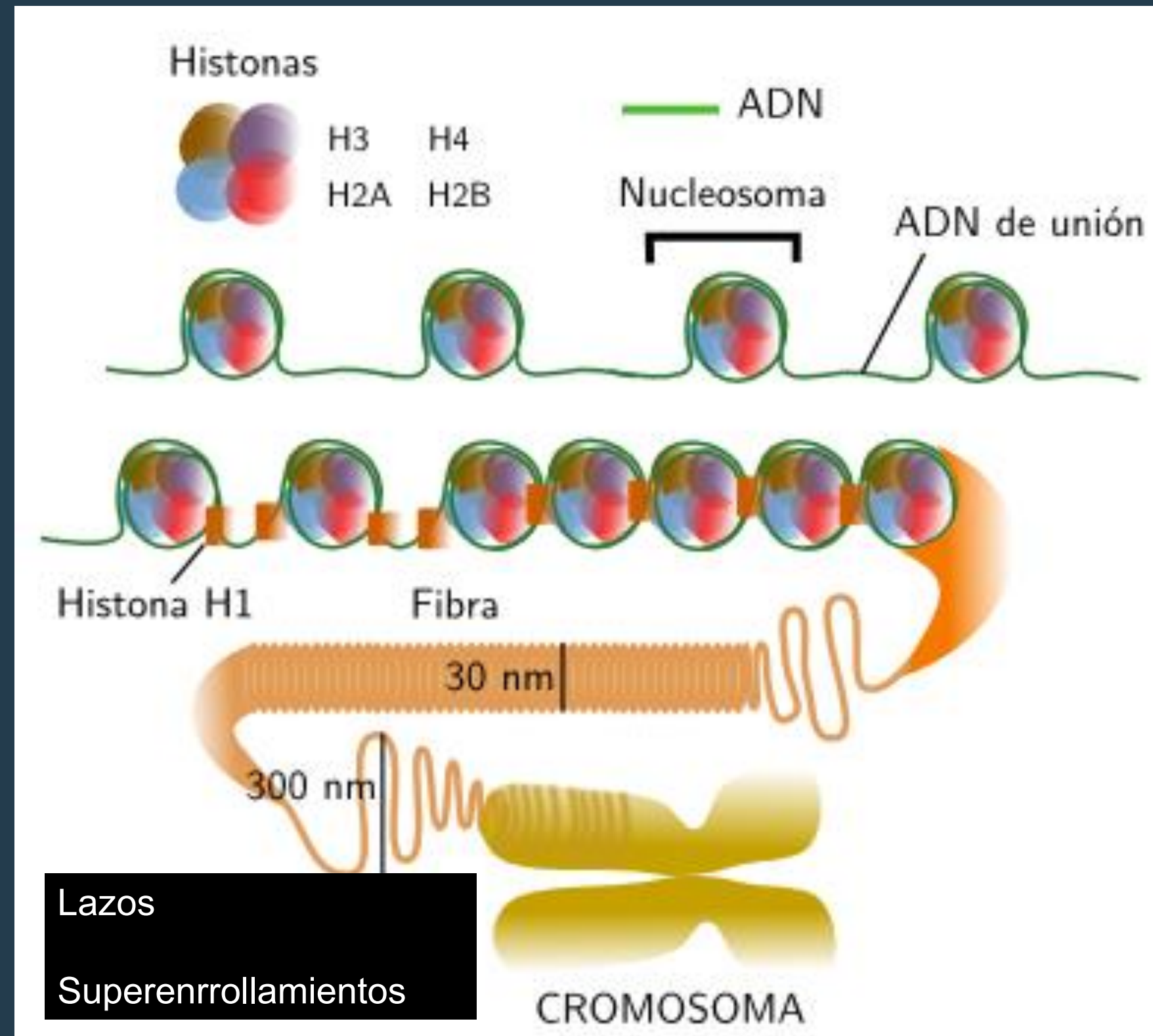
Octámero: un núcleo proteico, alrededor del cual se enrolla la hélice de ADN (1,8 - 2,5 vueltas). Entre cada una de las asociaciones de ADN e histonas existe un ADN libre «ADN espaciador», de longitud variable aprox. Hasta 80 pb. que garantiza flexibilidad a la fibra de cromatina.



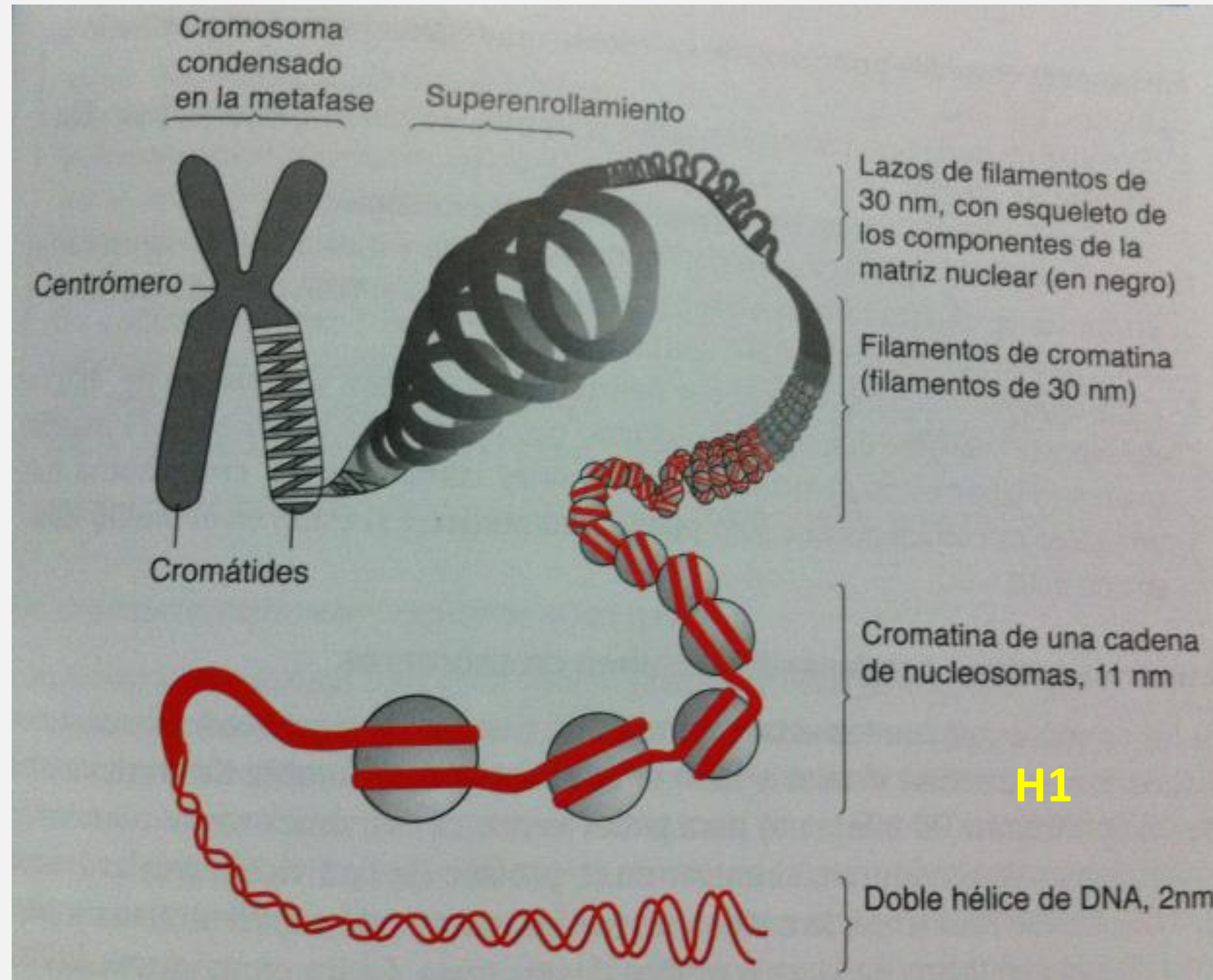
1,8 – 2 $\frac{1}{5}$ Vueltas → Cargas

Flexibilidad

¿Un gen se extiende a lo largo de
varios nucleosomas?

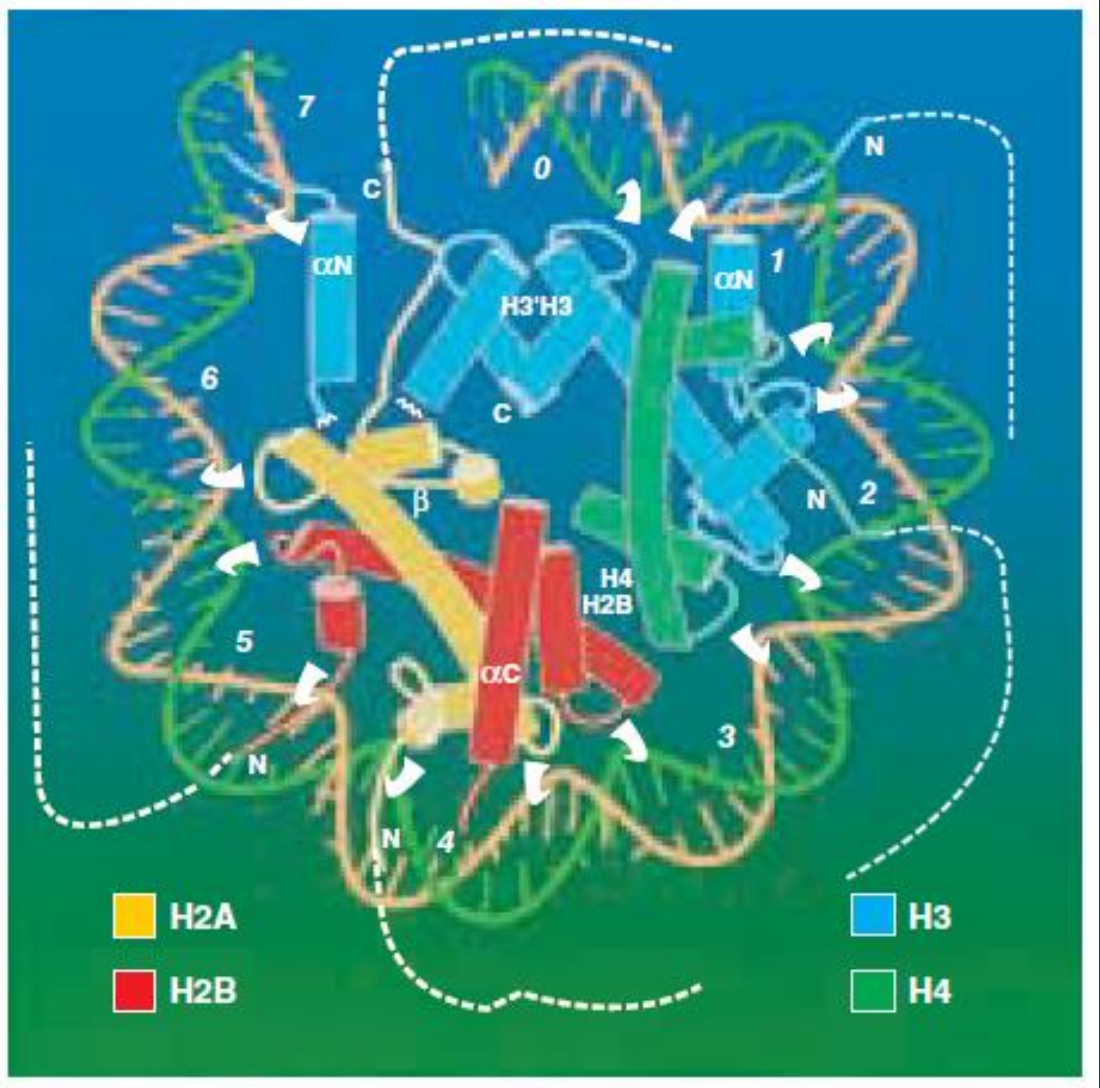


Organización



Nucleosomas - mecanismo de condensación → Acortamiento 10^{-4} veces

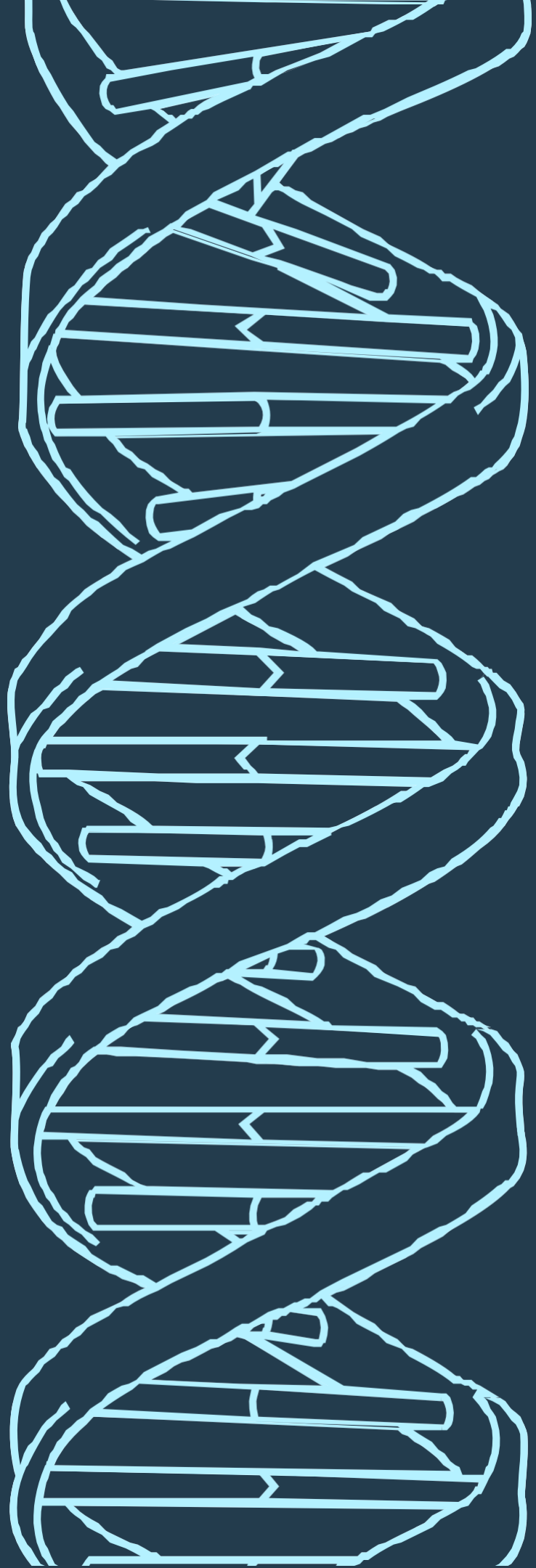
Efecto en la actividad génica



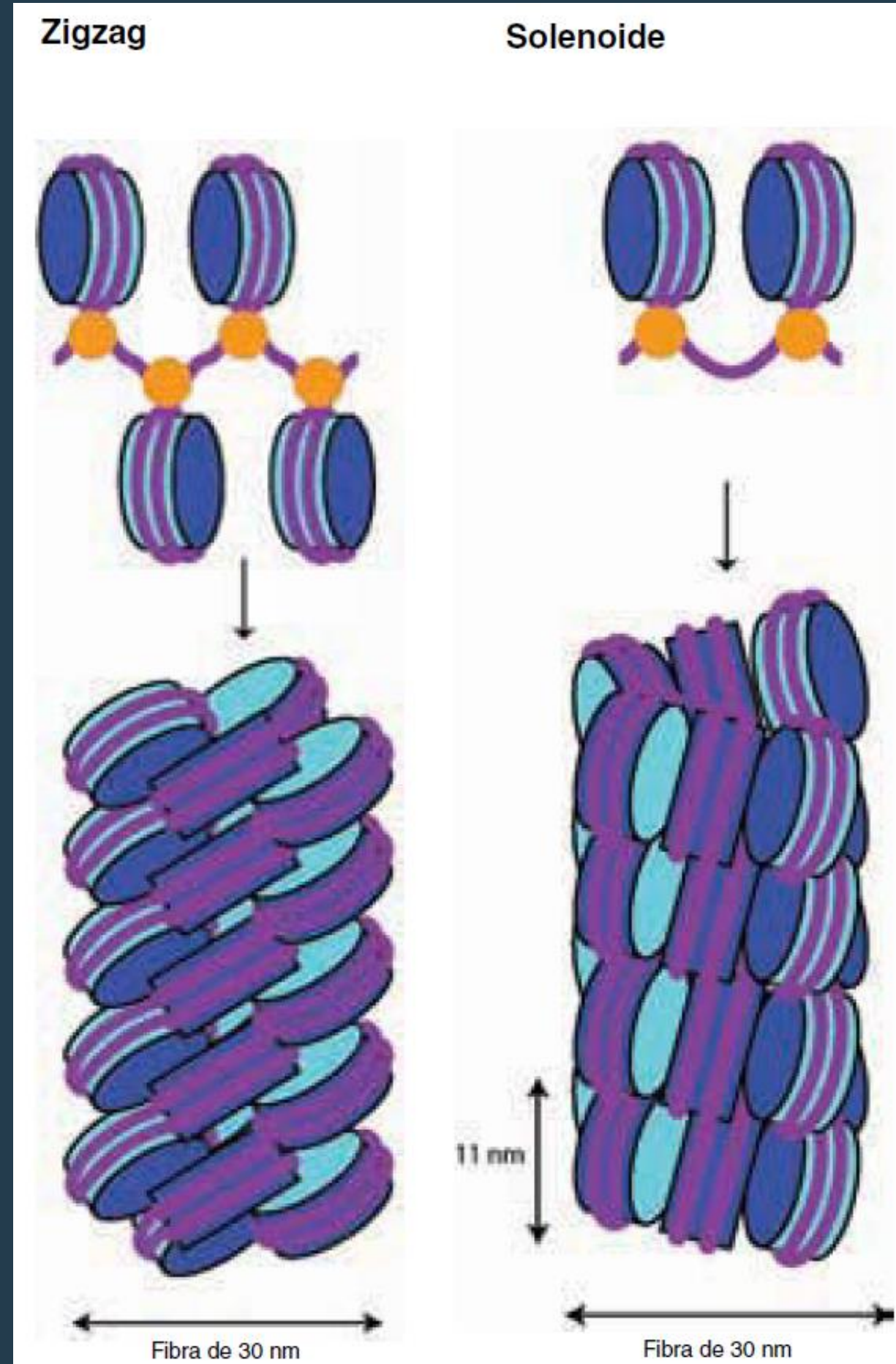
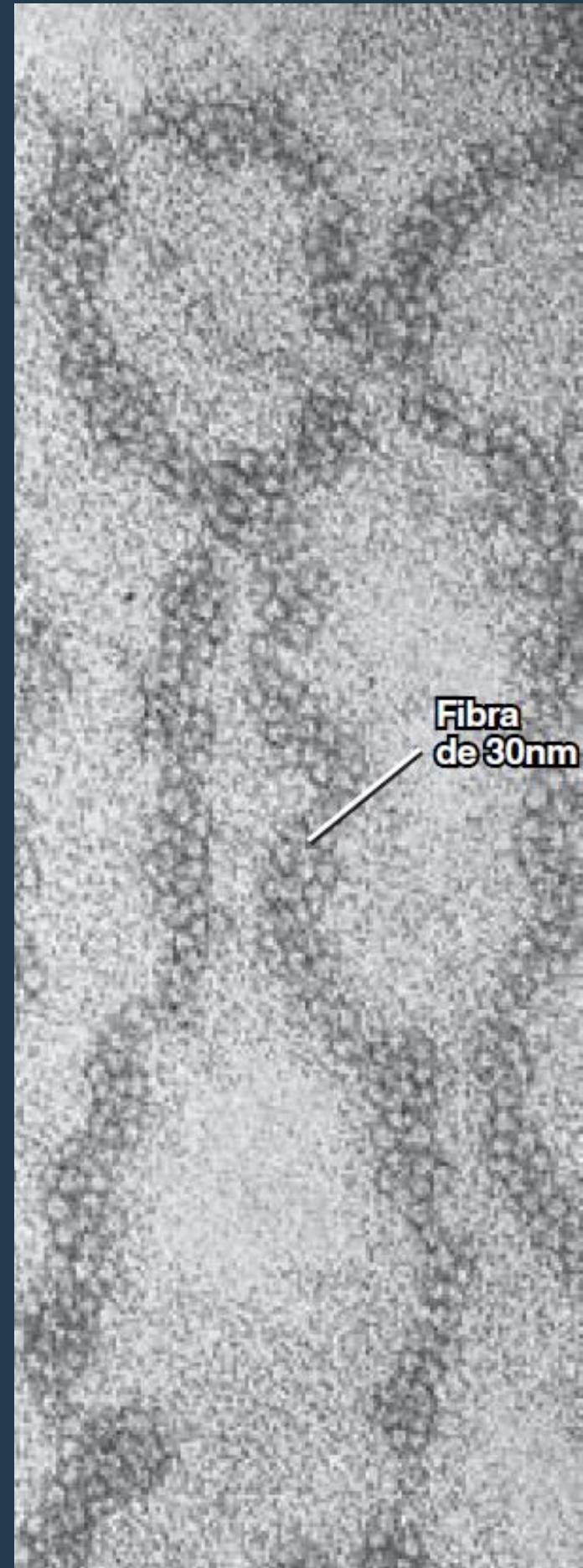
Estructura tridimensional de un nucleosoma como se revela mediante cristalografía de rayos X. 1) una región globular, conocida como “histona plegada”, que consiste en tres hélices alfa (representadas por los cilindros) y 2) una cola N-terminal extendida y flexible (indicada por la letra N) que se proyecta fuera del disco de histona mas allá de la doble hélice de DNA. Los puntos intermitentes de interacción entre las moléculas de histona y el DNA se indican con ganchos de color blanco. Las líneas punteadas señalan la porción mas externa de las colas de histona; estas colas flexibles carecen de una estructura terciaria definida.

Las dos moléculas hacen contacto en sitios donde el surco menor del DNA (A-T vs GC) se relaciona con el núcleo de la histona, lo que ocurre a intervalos aproximados de 10 pares de bases

Tipo	Variante	Localización	Función relacionada
H2A	H2AX	A lo largo de la cromatina	Reparación del DNA
	H2AZ	Eucromatina	Transcripción
	macroH2A	Inactivación del cromosoma X	Silenciamiento transcripcional
H3	CENP-A	Centrómero	Ensamble del cinetocoro
	H3.3	Transcripción de loci	Transcripción



Factores de transcripción y otras moléculas.



Topoisomerasas II

Láminas



Fosforilación - desfosforilación + cinasa / fosfatasa

9 moléculas de histonas por cada 200 pb ADN



Célula humana con 6000 millones de pb ADN



300 millones de moléculas de histona



Número repetido de genes de histona



Un ADN tiene una masa molecular de 130 millones o 130×10^6 Da. La estructura donde se va a organizar y almacenar este ADN tiene una longitud de 100 nm. Calcular la longitud del DNA del fago y compararla con el tamaño de la estructura. La respuesta a este problema pondrá de manifiesto la necesidad de que el DNA se encuentre estrechamente empaquetado en el interior de las células.

(Dato: cada par de nucleótidos supone una masa molecular de 650 Da aprox., en un *B*-ADN cada par de bases supone un avance de 0.34 nm).



Nucléolo

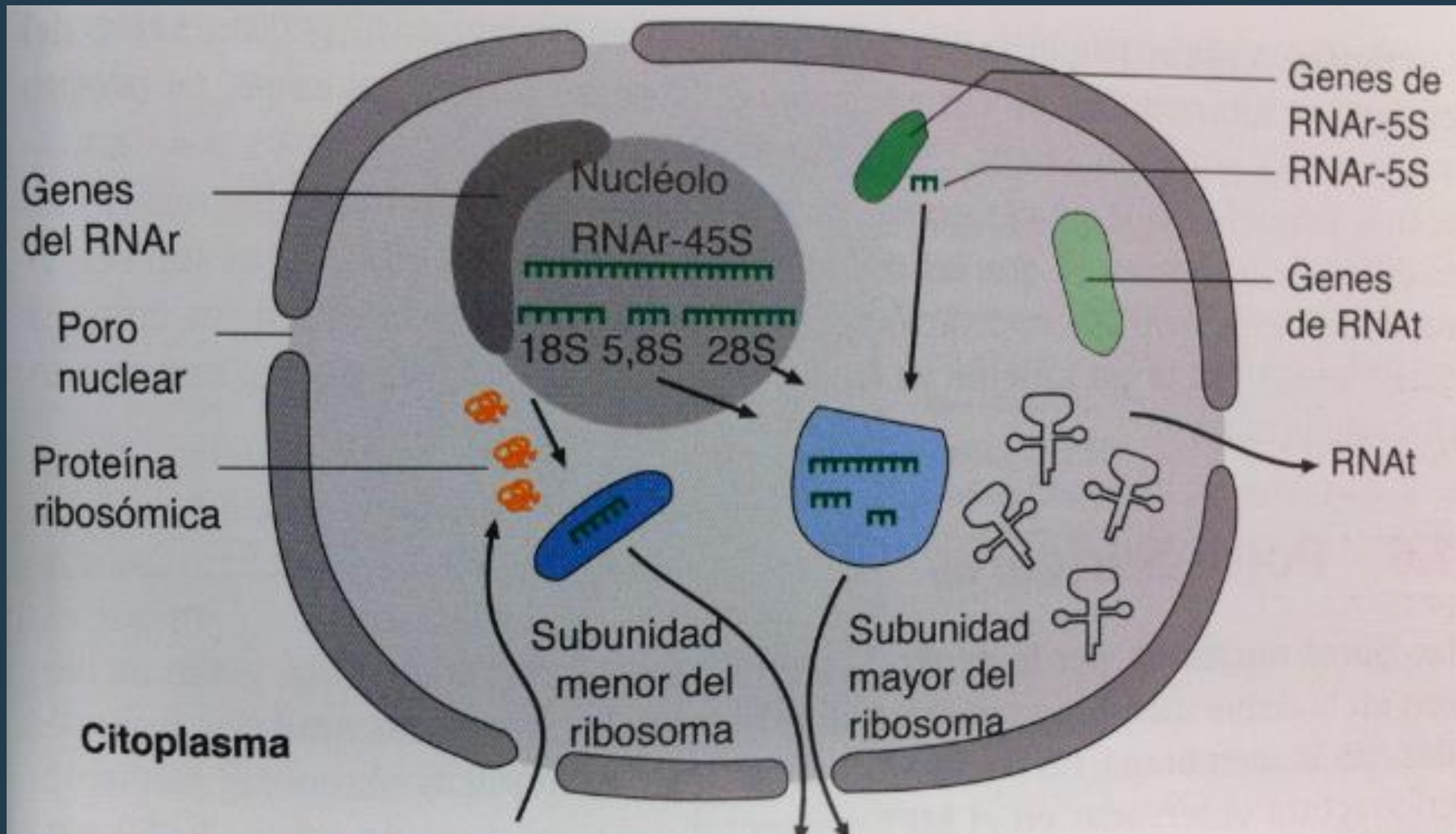


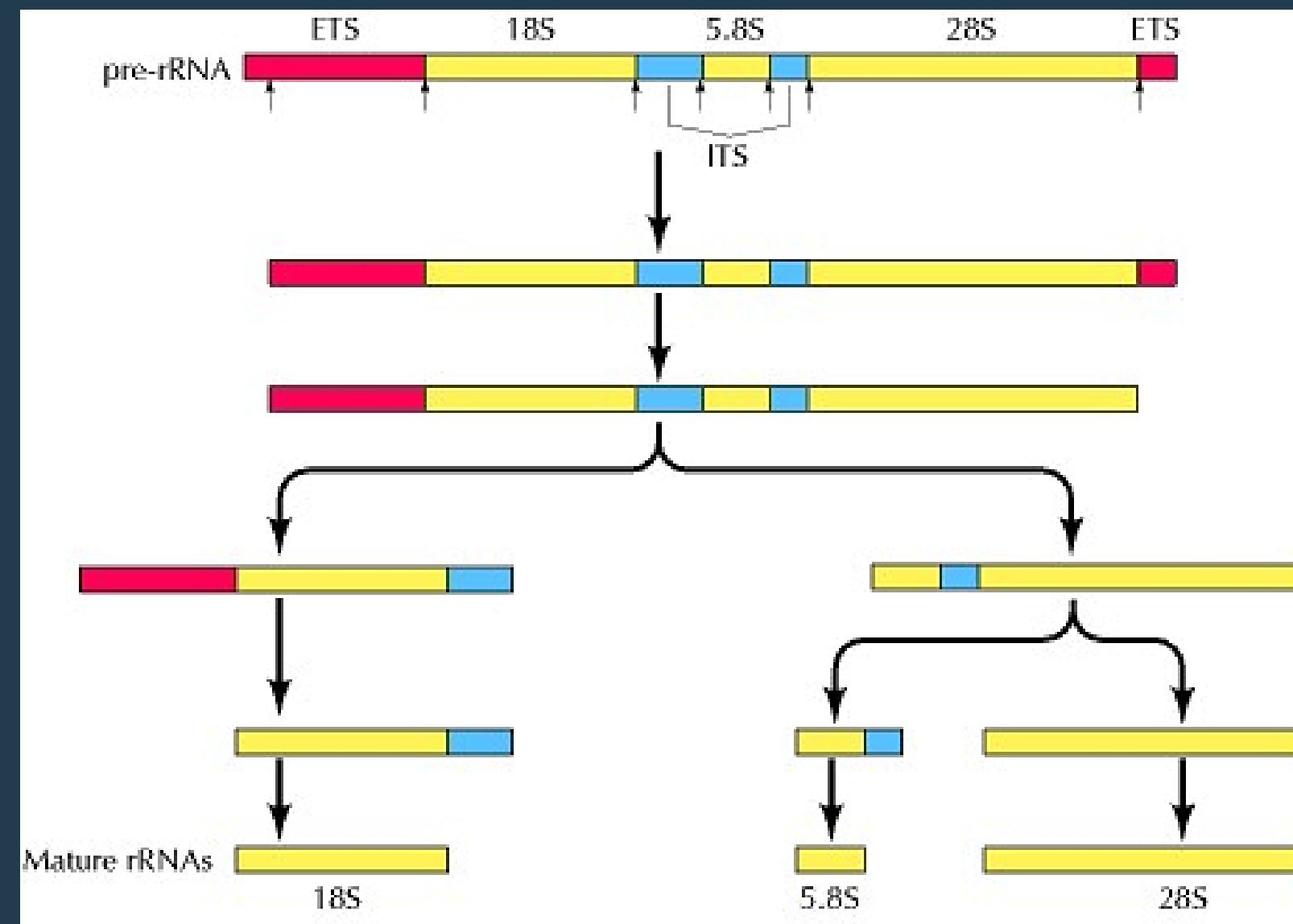
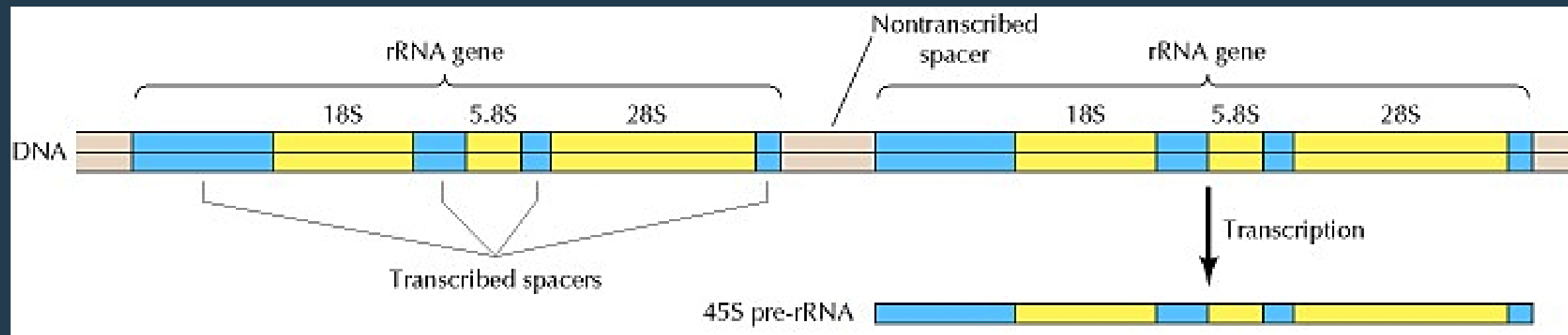
ARN ribosómico (ARNr)

Captación

5S- RNAr -45 + Proteínas

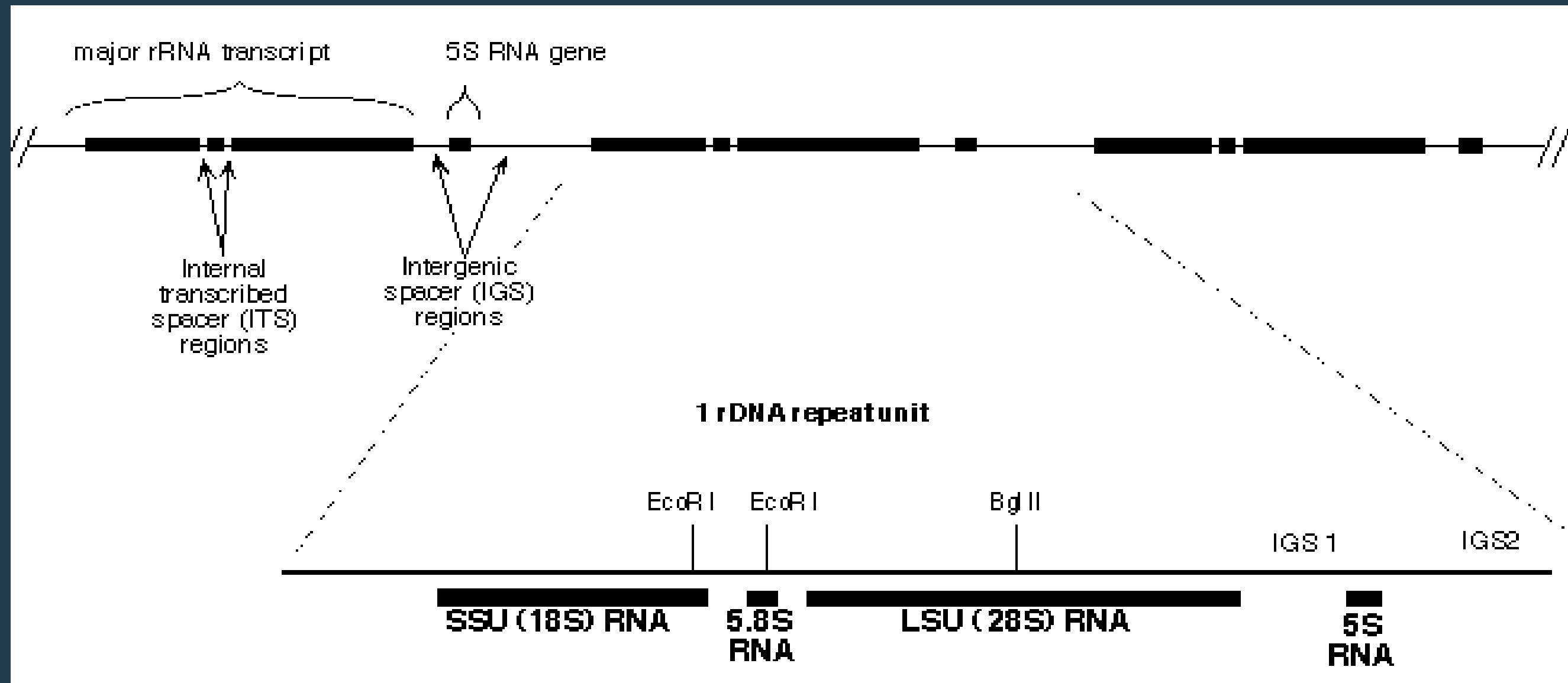
Subunidades ribosómicas





snoRNA

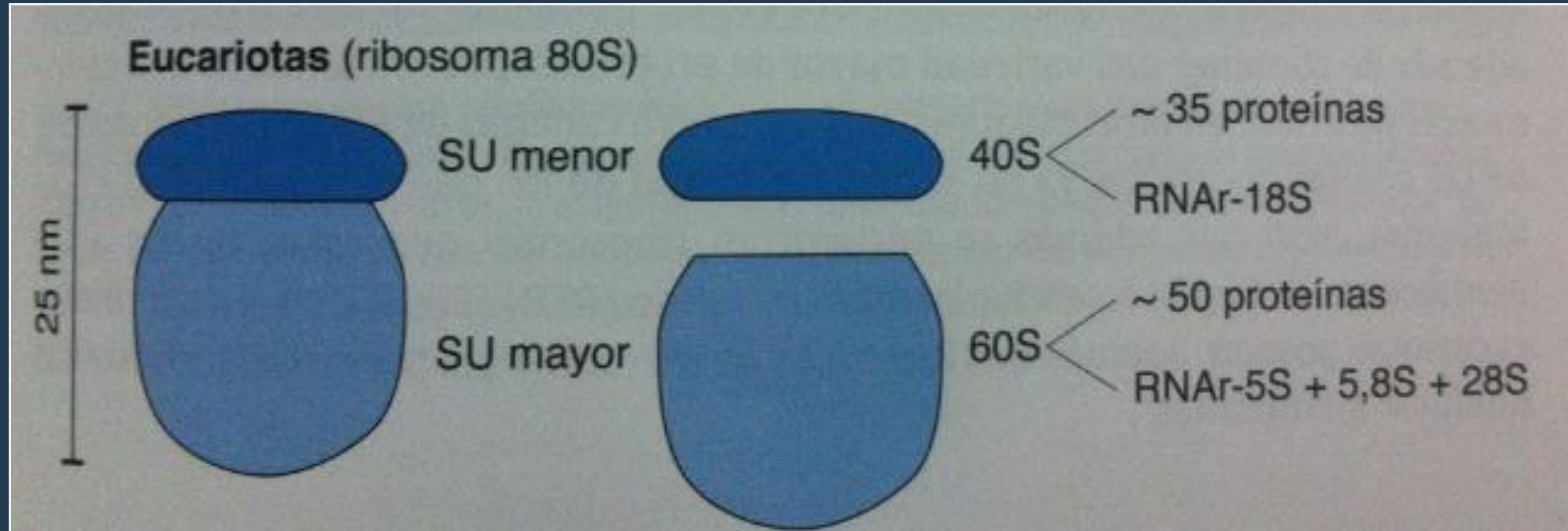
Nucleasas



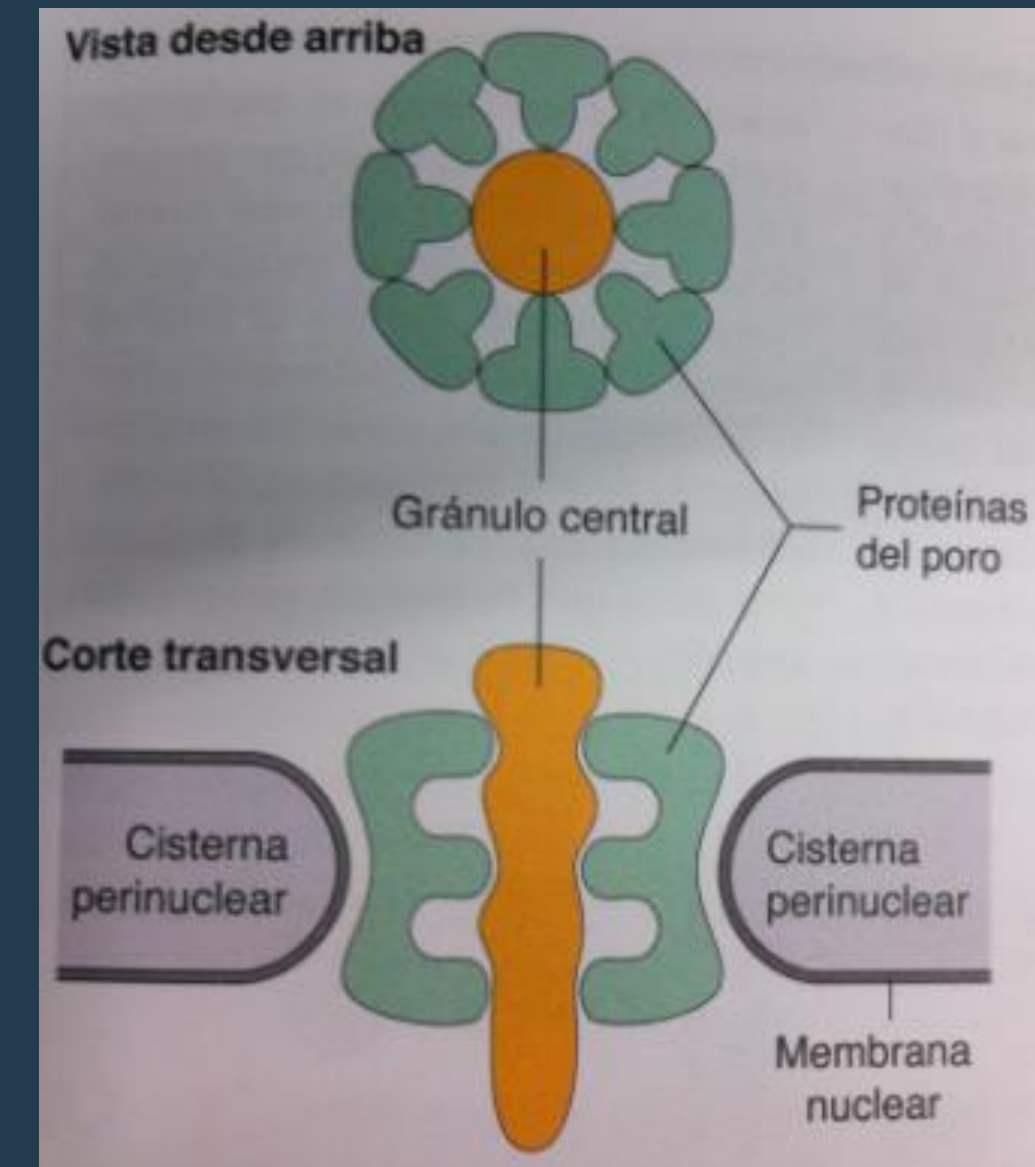
ITS; IGS

Se transcriben pero no se traducen; no se transcriben y no se traducen

Ensamblaje y Estructuración de los Ribosomas



Poros nucleares



1. Abertura del poro - diámetro (10-25 nm) disponibles 9 nm
2. Carga de la molécula (peso - 50KDa ó 50.000 Da)
3. Capacidad de deformación
4. Segmentos de secuencias (señales de localización nuclear - SLN), que son reconocidas por las proteínas del borde de los poros)
5. Capacidad de dilatación de los poros

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) - Ribosomopatías

Enfermedad neurodegenerativa que afecta **neuronas motoras** → debilidad muscular progresiva.

<https://www.cnio.es/noticias/la-acumulacion-de-proteinas-basura-identificada-como-causa-de-envejecimiento-y-posible-origen-de-la-ela/>



En ELA se han descrito defectos en la biogénesis y función ribosomal, por lo que comparte mecanismos con las ribosomopatías al comprometer la síntesis proteica en neuronas motoras.

Sirozh O, Saez-Mas A, Jung B, Sanchez-Burgos L, Zarzuela E, Rodrigo-Perez S, Ventoso I, Lafarga V, Fernandez-Capetillo O. Nucleolar stress caused by arginine-rich peptides triggers a ribosomopathy and accelerates aging in mice. Mol Cell. 2024 Apr 18;84(8):1527-1540.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2024.02.031. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38521064.

Slunecka, J.L., van der Zee, M.D., Beck, J.J. *et al.* Implementation and implications for *polygenic risk scores* in healthcare. *Hum Genomics* **15**, 46 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40246-021-00339-y>

Tema – Objetivo

La integración de los PRS en los sistemas de salud, junto con sus implicaciones clínicas, éticas, técnicas y poblacionales.

Evaluar utilidad, métodos, limitaciones para su adopción clínica

¿De dónde se obtiene la información?

¿Cuáles son los pasos y consideraciones clave desde la recolección de datos hasta la evaluación del puntaje?

- ✓ Recolección de datos
- ✓ GWAS (Genome-Wide Association Study) - biobancos
- ✓ Selección de variantes y cálculo del PRS
- ✓ Distribución del PRS
- ✓ Estandarización e interpretación

SARS-CoV-2, enfermedad coronaria...

Una o más enfermedades adicionales que coexisten con la condición principal (en este caso, COVID-19) y que modifican el pronóstico, el manejo o el riesgo de complicaciones.

Slunecka, J.L., van der Zee, M.D., Beck, J.J. *et al.* Implementation and implications for *polygenic risk scores* in healthcare. *Hum Genomics* **15**, 46 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40246-021-00339-y>

Efectos de la ancestralidad sobre los PRS

- ✓ Diferencias en las variantes genéticas
- ✓ Reducción de la precisión
- ✓ Problemas con individuos de ancestría mixta
- ✓ Consecuencias éticas y sociales