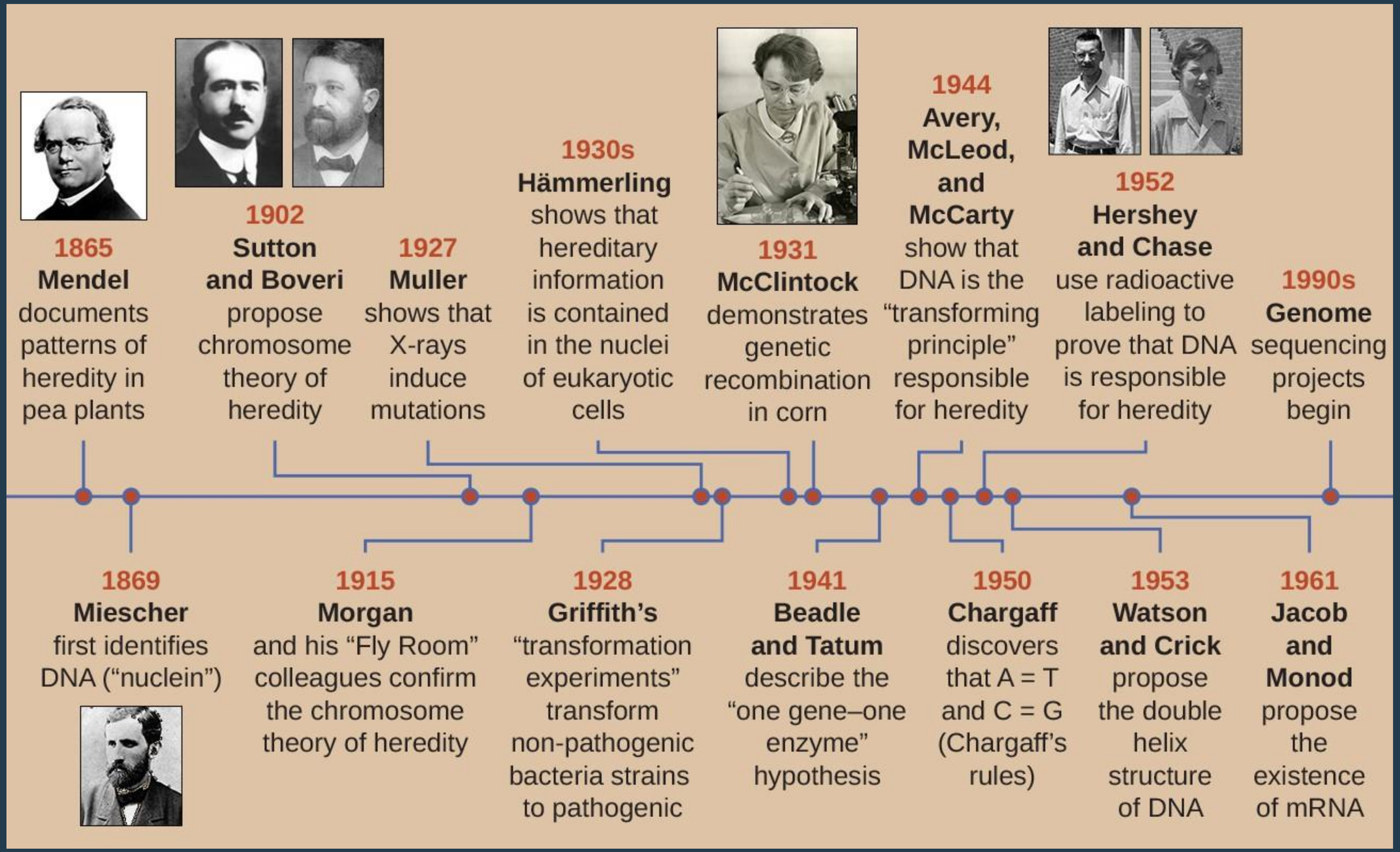
HISTORIA DE LA GENÉTICA



Fuente imagen: https://solvecancer.substack.com/p/the-renaissance-in-biology

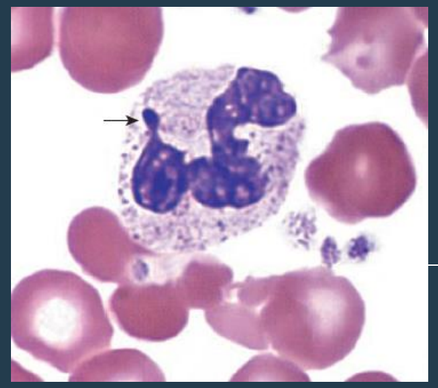


Tabla I. *Hechos fundamentales en la historia (pasado) de la genética médica*

Año	Autor	Descubrimiento
1839	Schleiden y Scwann	La célula es la unidad fundamental de los seres vivos
1865	G. Mendel	Leyes de la herencia
1882	W. Fleming	Identificación de cromosomas en el núcleo
1988	Waldeyer	Introducción del término cromosoma
1902	Garrod	Estudios de la herencia de la alcaptonuria
1905	Wilson y Stevens	Patrón de cromosomas sexuales
1910	Davenport	1ª clínica de consejo genético en USA
1911	Wilson	La ceguera al color está ligada al X
1944	Avery y McLeod	El material hereditario reside en el ADN
1946	–	1ª clínica de consejo genético en Europa (Londres)
1949	M. Barr	Descubrimiento de cromatina sexual
1949	Pauling	La drepanocitosis se debe a hemoglobina anormal
1953	Watson y Crick	Estructura del ADN
1956	Tjio y Levan	Las células somáticas tienen 46 cromosomas
1956	Ingram	1ª alteración de la secuencia de la hemoglobina
1959	Lejeune	Descubrimiento de trisomía 21
1966	Breg y Steel	Primer estudio cromosómico en líquido amniótico
1967	–	Gen de la timidima kinasa asignado a cromosoma 17
1969	–	Diagnóstico de la 1ª anomalía cromosómica fetal (T.21)
1970	–	Descubrimiento de la primera enzima de restricción
1972	–	1er diagnóstico ecográfico fetal (anencefalia)
1977	–	Clonación del 1er gen (humanos) (lactógeno placentario)
1978	–	Primer estudio molecular prenatal (drepanocitosis)
1990	–	1er intento de terapia génica (ADA)

T.21: *trisomía 21;* ***ADA:*** *adenosin deaminasa.*

gen *HGD - ácido homogentísico*

Anemia falciforme

Endonucleasas de restricción (*Haemophilus influenzae* - HindII)

191 a.a.

Galán Gómez, 2002. Genética médica. Pasado presente y futuro.

Fuente: Rodríguez Arnaiz et al. (2016)

1990
- Human Genome Project initiated

1998
- Formation of Solexa (later acquired by Illumina) and early forms of NGS

2002
- International HapMap Project begins

2003
- Human Genome Project is completed
- ENCODE project initiated

2005
- First GWAS completed (Genome-Wide Association Studies)

2006
- UK Biobank founded (currently ~500,000 participants)

2007
- First large-scale, multi-disease GWAS with 5,000 participants per disease
- Easton et al. publish first BC GWAS

2008
- 1,000 Genomes Project begins

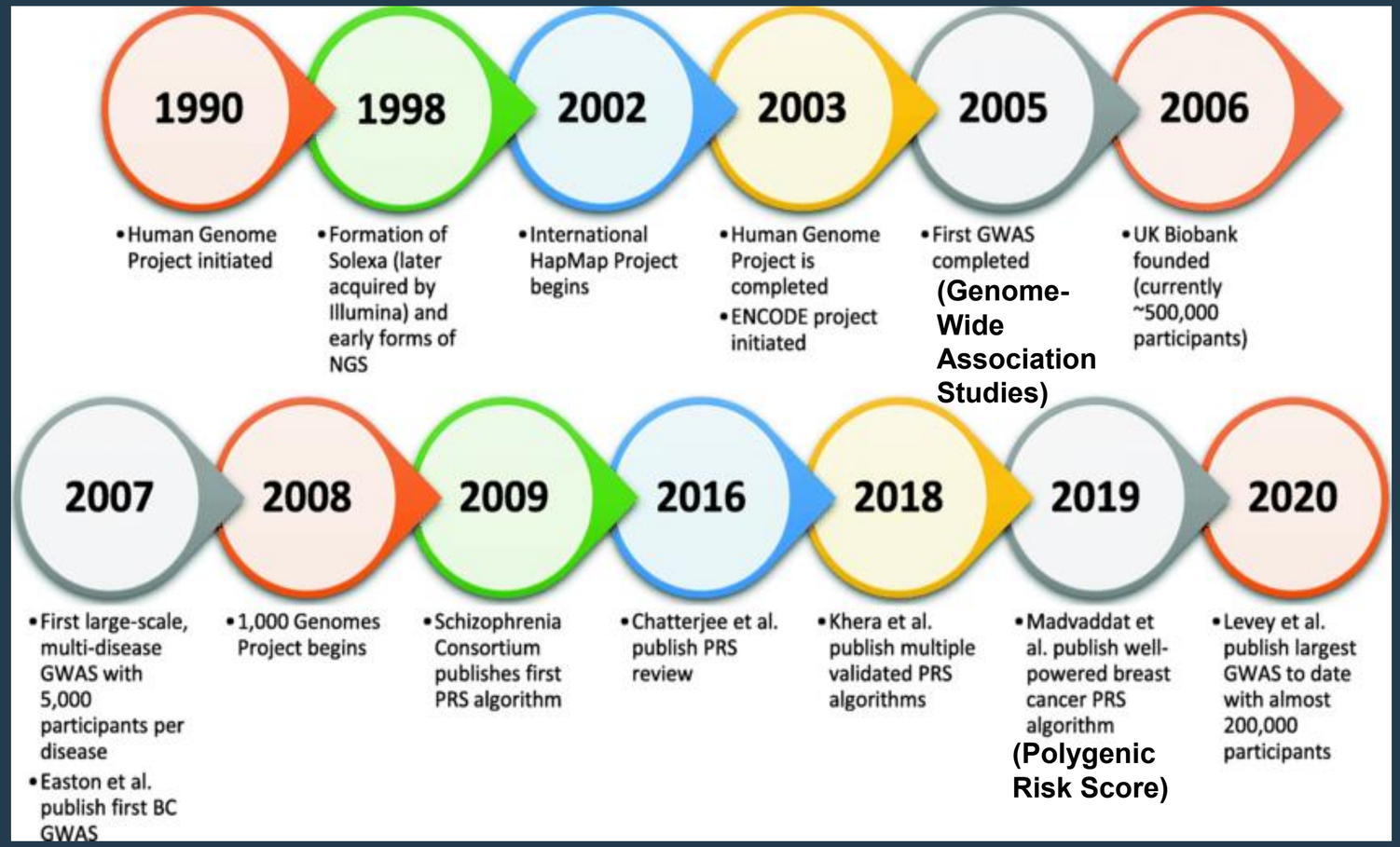
2009
- Schizophrenia Consortium publishes first PRS algorithm

2016
- Chatterjee et al. publish PRS review

2018
- Khera et al. publish multiple validated PRS algorithms

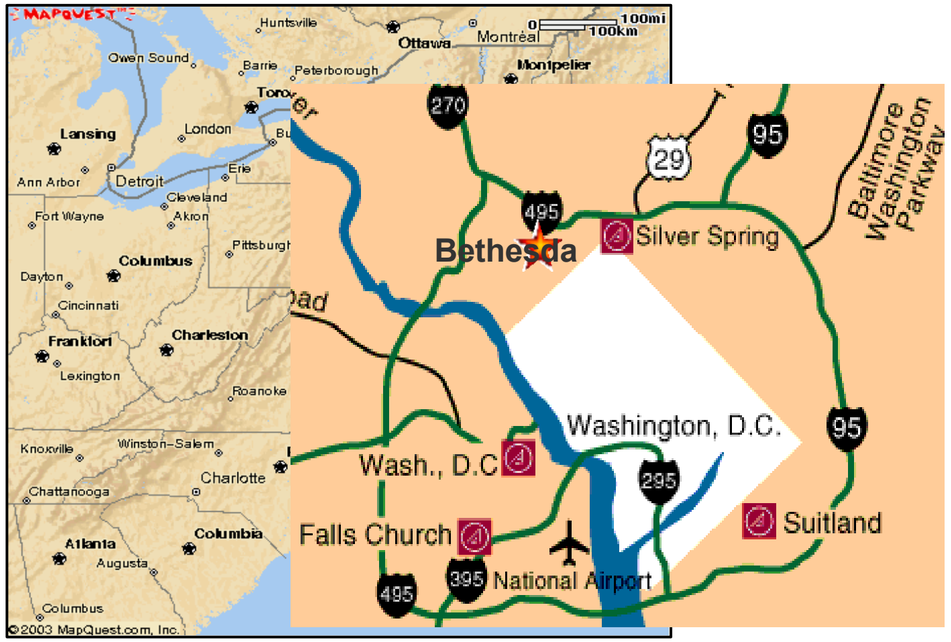
2019
- Madvaddat et al. publish well-powered breast cancer PRS algorithm (Polygenic Risk Score)

2020
- Levey et al. publish largest GWAS to date with almost 200,000 participants



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

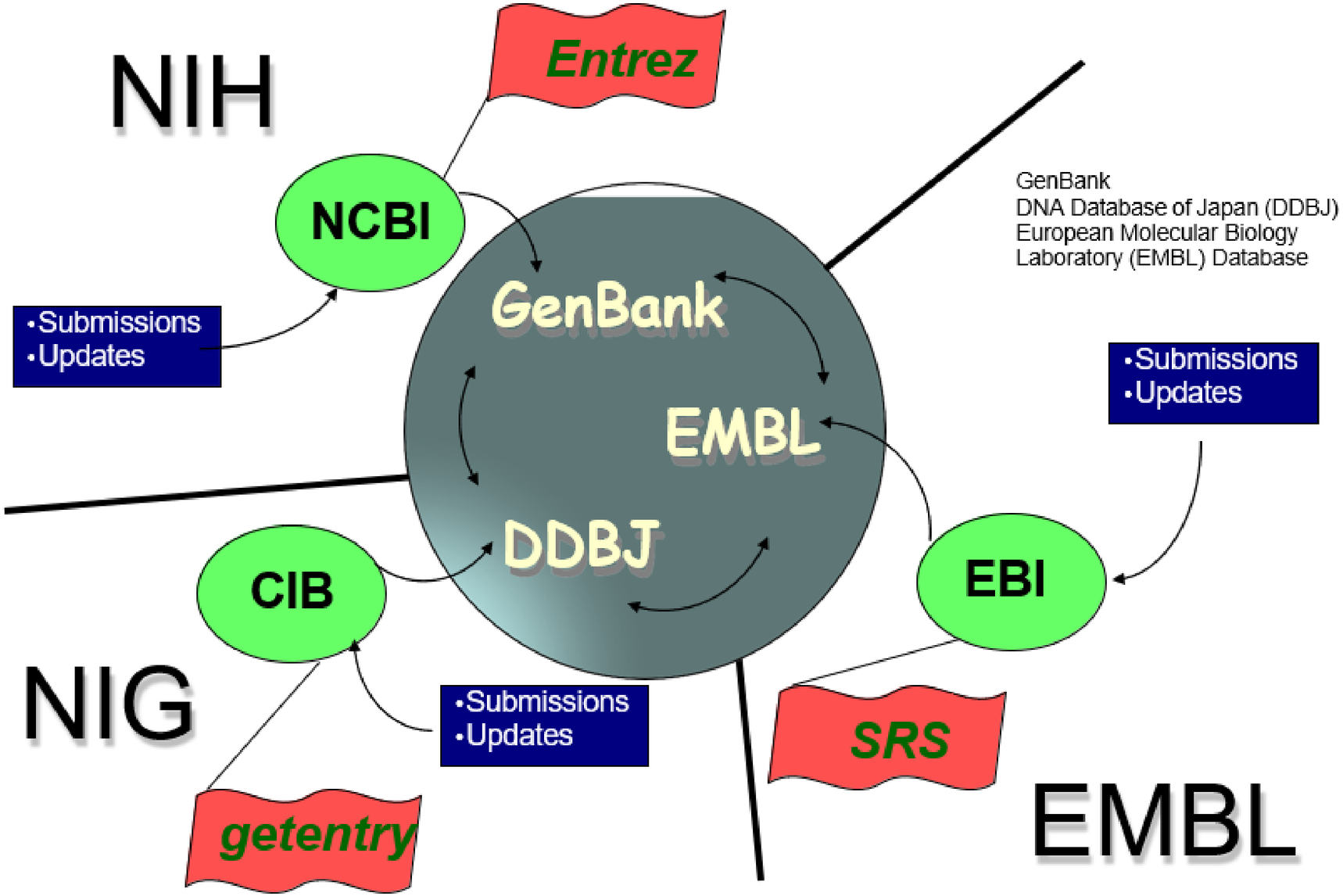
The National Center for Biotechnology Information



Creado en 1988 como parte de la Biblioteca Nacional de Medicina en NIH

- Establece bases de datos públicas
- Hace investigacion en biología computacional
- Desarrolla software para análisis de secuencias
- Disemina libremente información biomédica

Colaboración internacional de bases de datos de secuencias



Es imposible deducir todos y cada uno de los genotipos de una especie. Sin embargo, el genoma es un concepto útil, pues engloba las características genéticas propias de una especie.

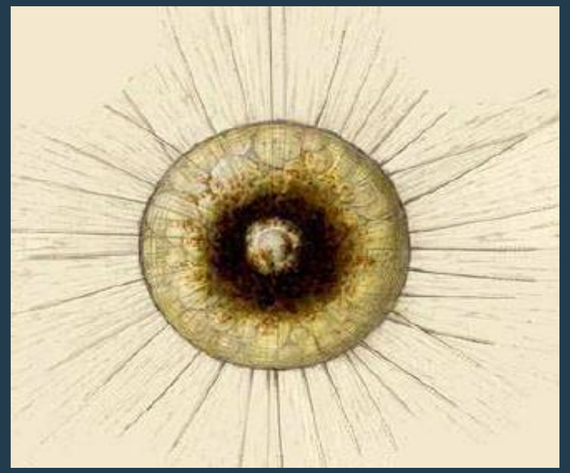
Genoma humano se refiere al conjunto de material genético propio de la especie humana.

Puertas Gallego, M.J. 212. GENÉTICA FUNDAMENTOS Y PERSPECTIVAS. McGraw-Hill – Interamericana de España

¿Los genomas son iguales en todos los organismos?

Organismo	Número de Cromosomas
Virus	1 Cromosoma (Circular o Lineal)
Bacterias	1 Cromosoma (Circular o Lineal)
Aulacantha scolymantha (Protozoo)	1600 Cromosomas
Ophioglussum recitulatum (Helecho)	1260 Cromosomas
Solanum tuberosum (Papa)	48 Cromosomas (Otros 24 y 72)
Myrmecia pilosula(Hormiga australiana)	1 Cromosomas
Drosophila melanogaster	8 Cromosomas
Primates	48 Cromosomas
Hominidos	46 Cromosomas

*E. coli*_ 4.400 genes, contiene cerca de 4.7 millones de pb, 1 mm de longitud
H. sapiens 20.000 a 25.000 genes: El genoma haploide tiene una longitud total aproximada de 2.900 - 3200 millones de pares de bases de ADN (3200 Mb)



NIH National Human Genome Research Institute

https://www.genome.gov/11510905/preguntas-maacutes-frecuentes

Número de genes en algunos organismos

Organismo	N° de genes	pares de bases
Plantas	<50000	$<10^{11}$
Humanos	~30000	3×10^{9}
Mosca	12000	$1{,}6 \times 10^{8}$
Hongo	6000	$1{,}3 \times 10^{7}$
Bacteria	500-6000	5×10^{5} - 10^{7}
Mycoplasma genitalium	500	580.000
Virus ADN	10-300	5.000 - 800.000
Virus ARN	1-25	1.000 - 23.000
Transposones	1-10	2.000 - 10.000
Viroides	0-1	~500
Priones	0	0

Piñar-Morales, R., Barrero-Hernández, F., & Aliaga-Martínez, L. (2023). Human prion diseases: An overview. Enfermedades por priones humanas. Una revisión general. *Medicina clinica*, *160*(12), 554–560. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.03.001

Saitoh Y, Mizusawa H. Prion diseases, always a threat? (2024) *J Neurol Sci.* 463:123119. doi: 10.1016/j.jns.2024.123119. Epub 2024 Jul 1. PMID: 39029285.

Diferentes estimaciones sobre la cantidad de genes en el genoma humano…

***H. sapiens* 20.000 a 25.000 genes**

Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., … International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, *409*(6822), 860–921. https://doi.org/10.1038/35057062

Clamp, M., Fry, B., Kamal, M., Xie, X., Cuff, J., Lin, M. F., Kellis, M., Lindblad-Toh, K., & Lander, E. S. (2007). Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104(49), 19428–19433. https://doi.org/10.1073/pnas.0709013104

The Human Genome Project international consortium published a first draft and initial analysis of the human genome sequence. The draft sequence covered more than 90 percent of the human genome. One surprise is that the estimated number of genes was lower than expected, just 30,000-35,000…

NIH National Human Genome Research Institute

https://www.genome.gov/25520483/online-education-kit-2001-first-draft-of-the-human-genome-sequence-released

***H. sapiens* 20.000 a 33.000 genes**

Características clave del genoma nuclear:

Estructura y organización
- Cromosomas
- Nucleótidos

Tamaño
- Genoma humano haploide tiene aproximadamente 3,2 mil millones de pares de bases.

Contenido genético
- Genes
- Regiones no codificantes

Replicación y transcripción

Variabilidad genética
- Mutaciones
- Polimorfismos

Interacción con el ambiente

Herencia

Organización espacial
"*nuclear architecture*"

Epigenética

Características del genoma

Capítulo 10

Capítulo 12

Karp: Biología celular y molecular : conceptos y experimentos. 2018. Octava edición.
México : McGraw-Hill Interamericana

Genomas eucarióticos

Secuencias de ADN altamente repetidas - tándem

10^5 - 10^6 copias → 10% ADN

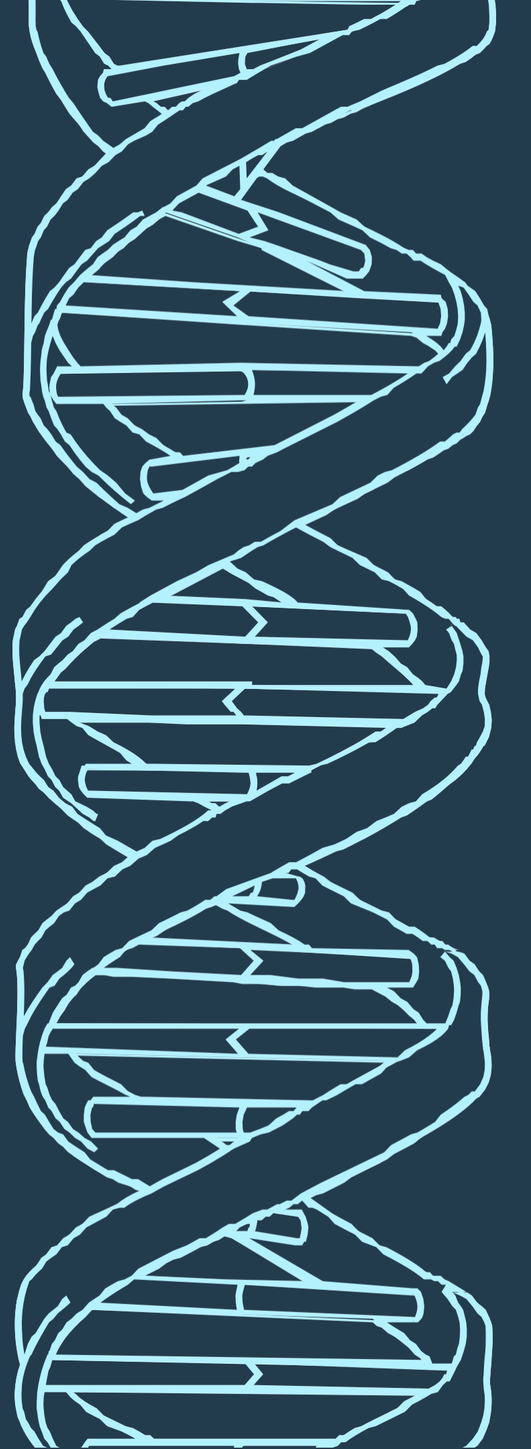
Cortas

Secuencia repetida sin interrupción

No son genes

- ADN satélite
- ADN minisatélite
- ADN microsatélite

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**

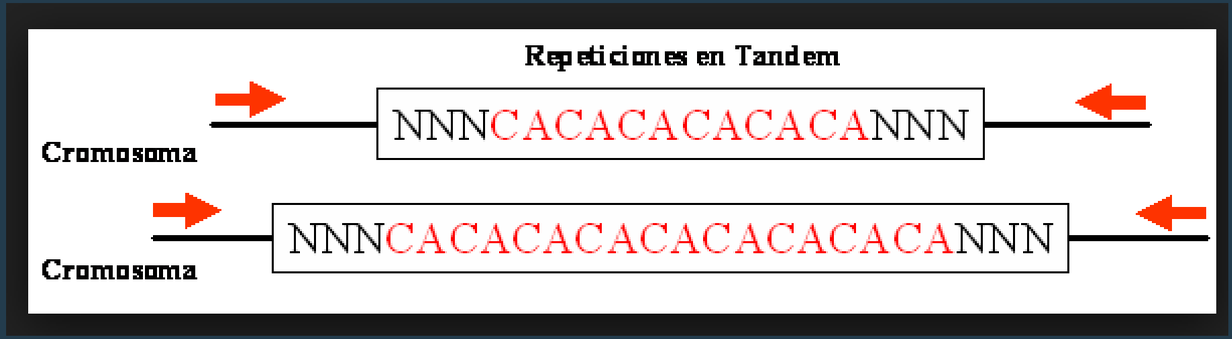
Telómeros

15 pb longitud → 1000 – 3000 repeticiones

- **ADN microsatélite**

Disperso

2 – 5 pb longitud → 100 copias repetidas



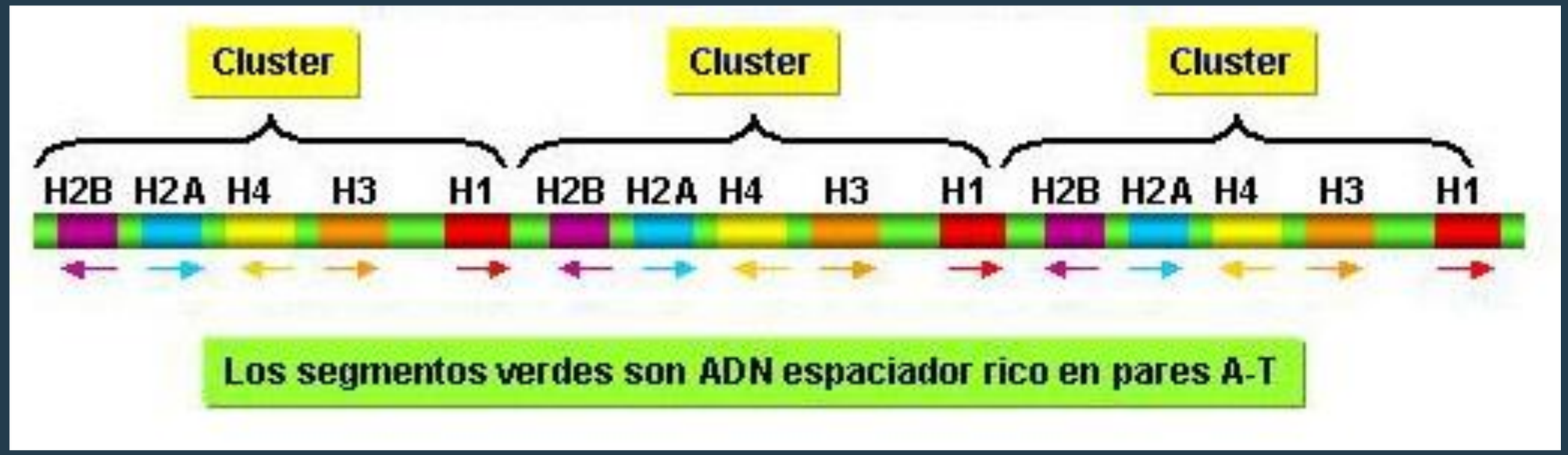
Secuencias de ADN moderadamente repetidas

10^3 - 10^5 copias ➡ 20% - 80% ADN

ARN*r* – ARN*t* - 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 → *Alu* - regulación

ELIN / LINEs (Elementos largos interpuestos) > 1000 pb → *L1* -generación de proteínas / 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).

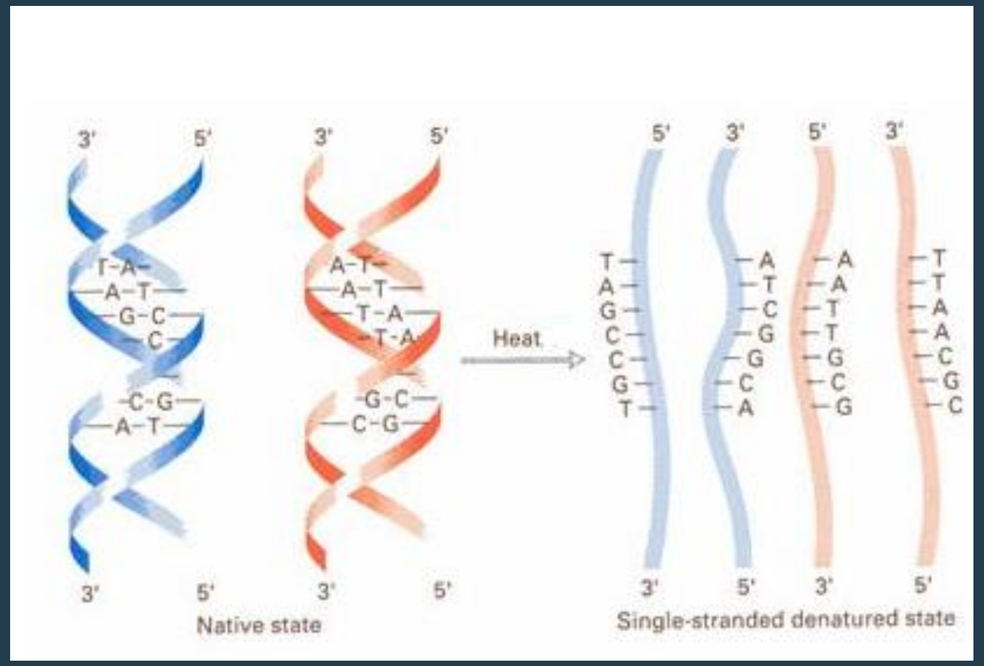
- Regiones reguladoras: promotores, *enhancers*.

- Regiones intergénicas

¿ Complejidad del Genoma ?

Complejidad del Genoma

1. Desnaturalización del ADN:



Enlaces

Incremento de la absorbancia

mitad del cambio de absorbancia → Temperatura de Fusión (*Tf*)

> G-C (%G+%C) ADN > *Tf*

Complejidad del Genoma

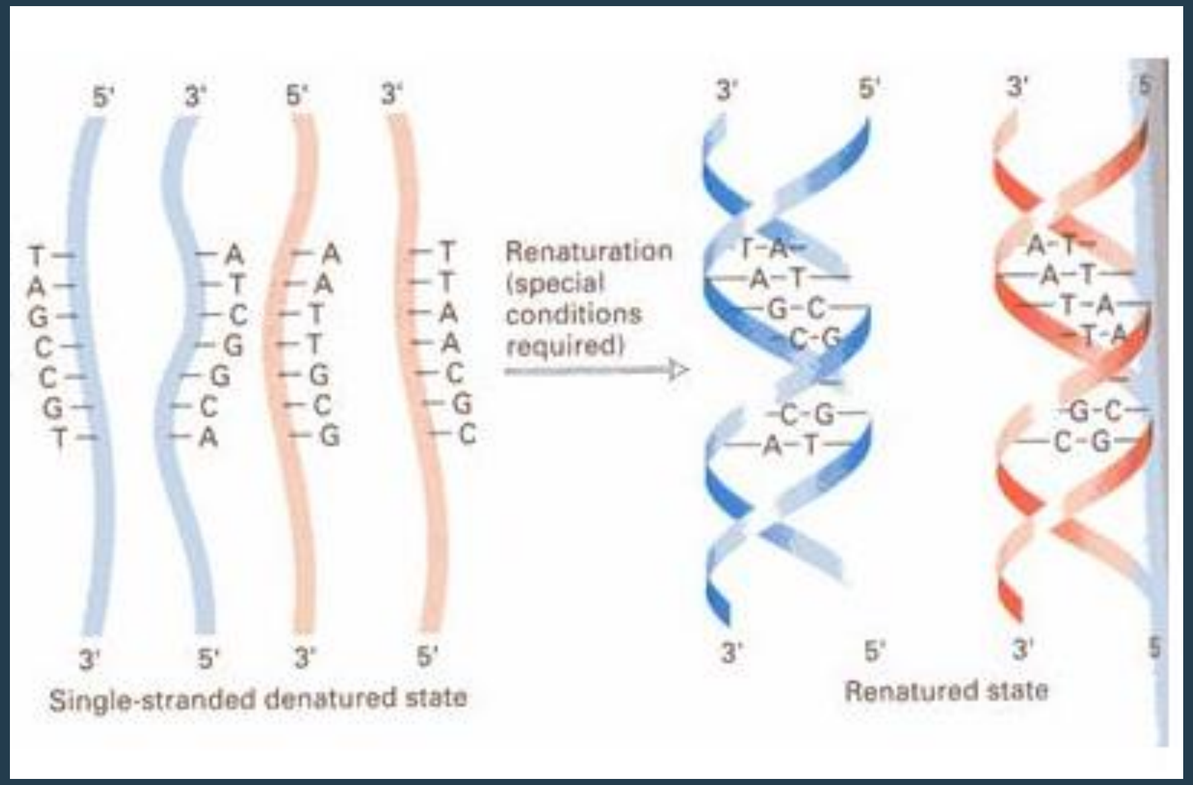
2. Renaturalización del ADN (1960):

Reconocimiento

Enlaces

°T

Disminución de la absorbancia

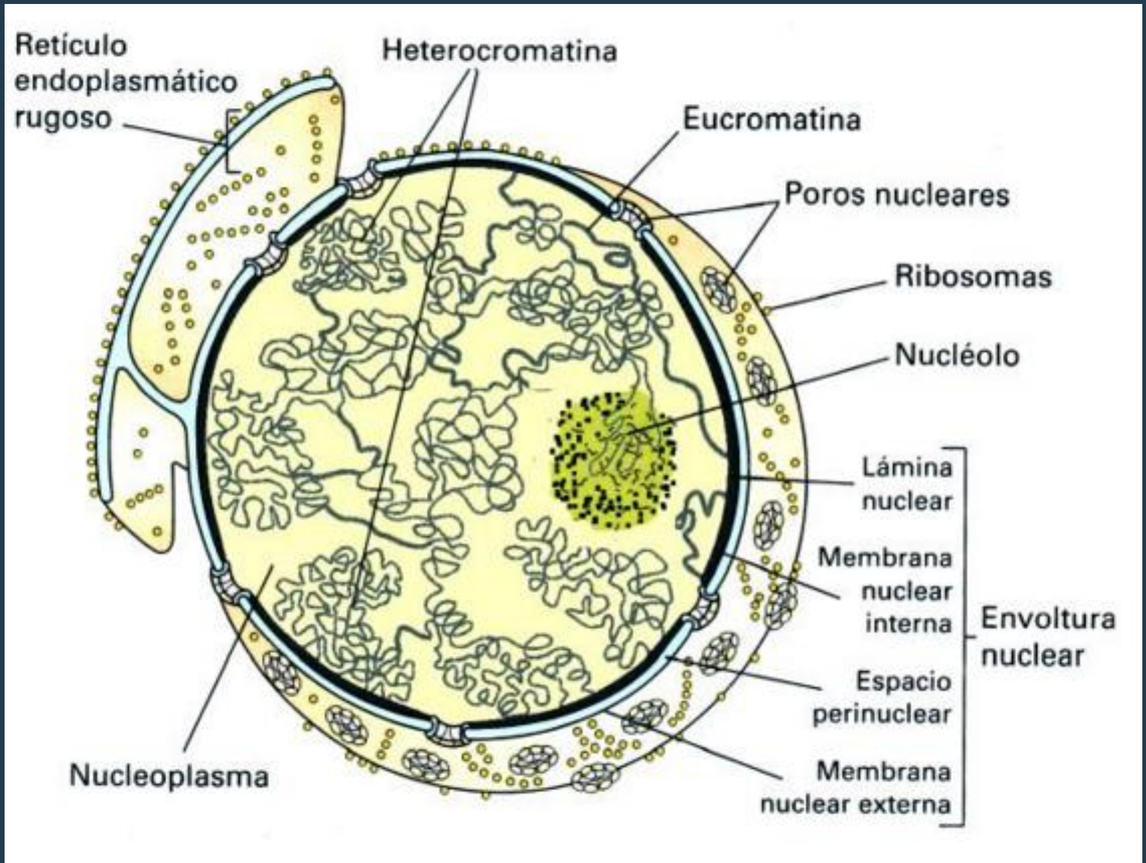


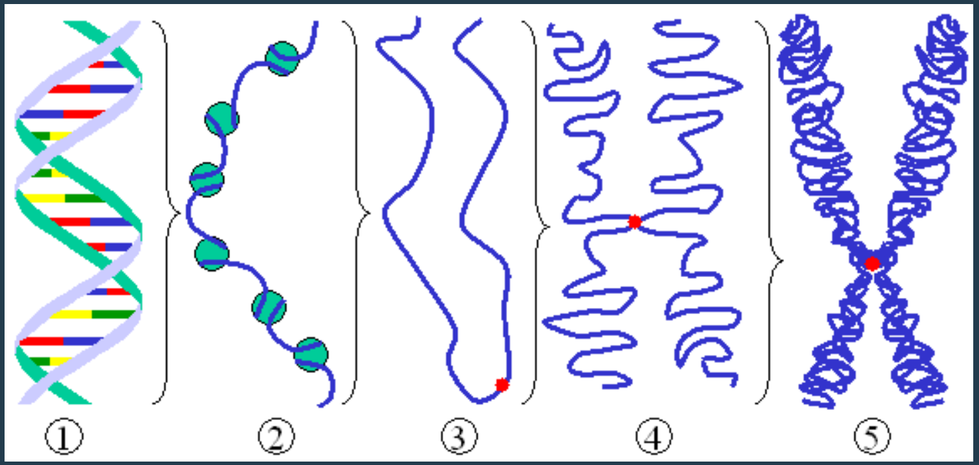
- ✓ En la secuencia de ADN - GGACGATATCAACTT - existe una sede de reconocimiento palindrómico para una endonucleasa de restricción.

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?

Núcleo



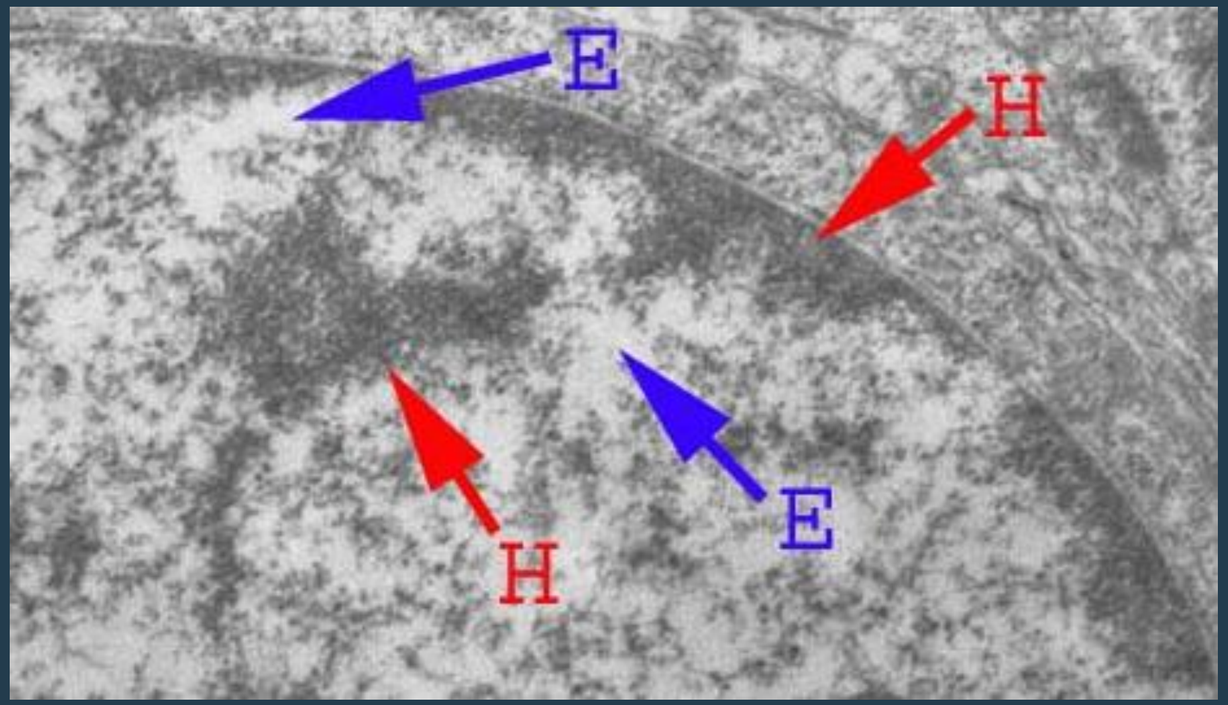


ADN (1) Hebra simple de ADN (2) Hebra de cromatina (ADN con histonas) (3) Cromatina durante la interfase con centrómero (4) Cromatina condensada durante la profase (Dos copias de ADN están presentes). (5) Cromosoma durante la metafase.

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

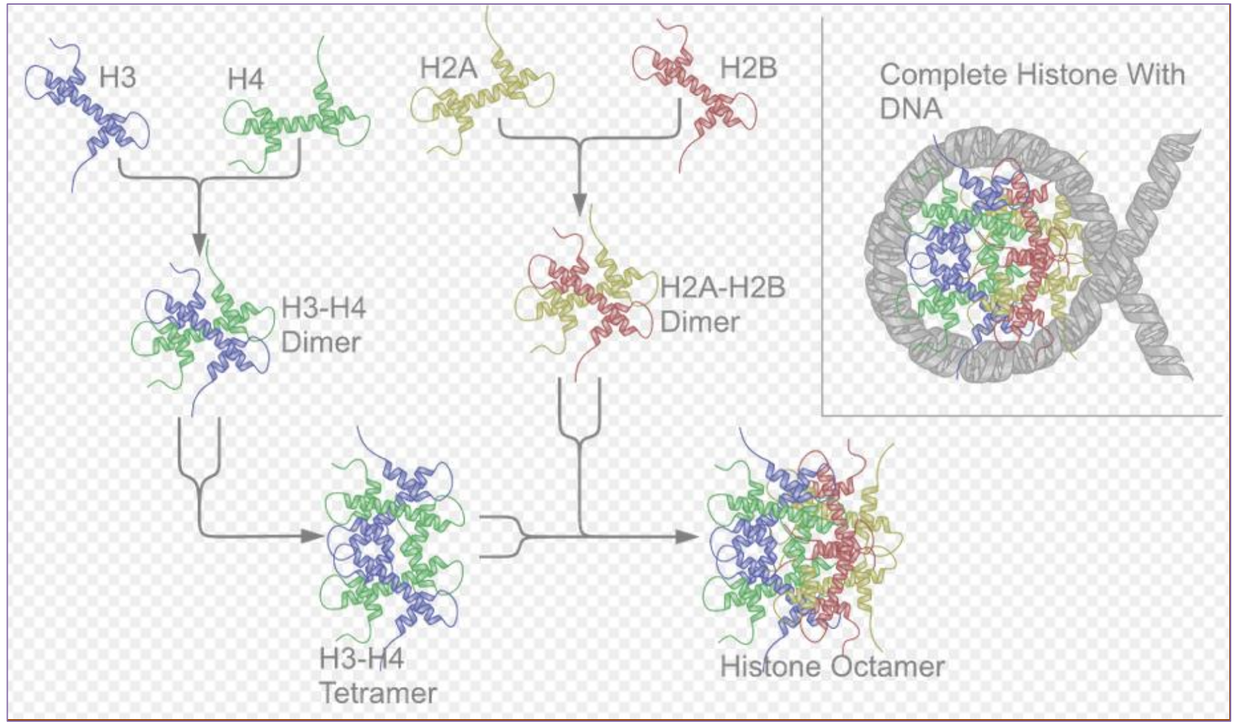
Heterocromatina constitutiva

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

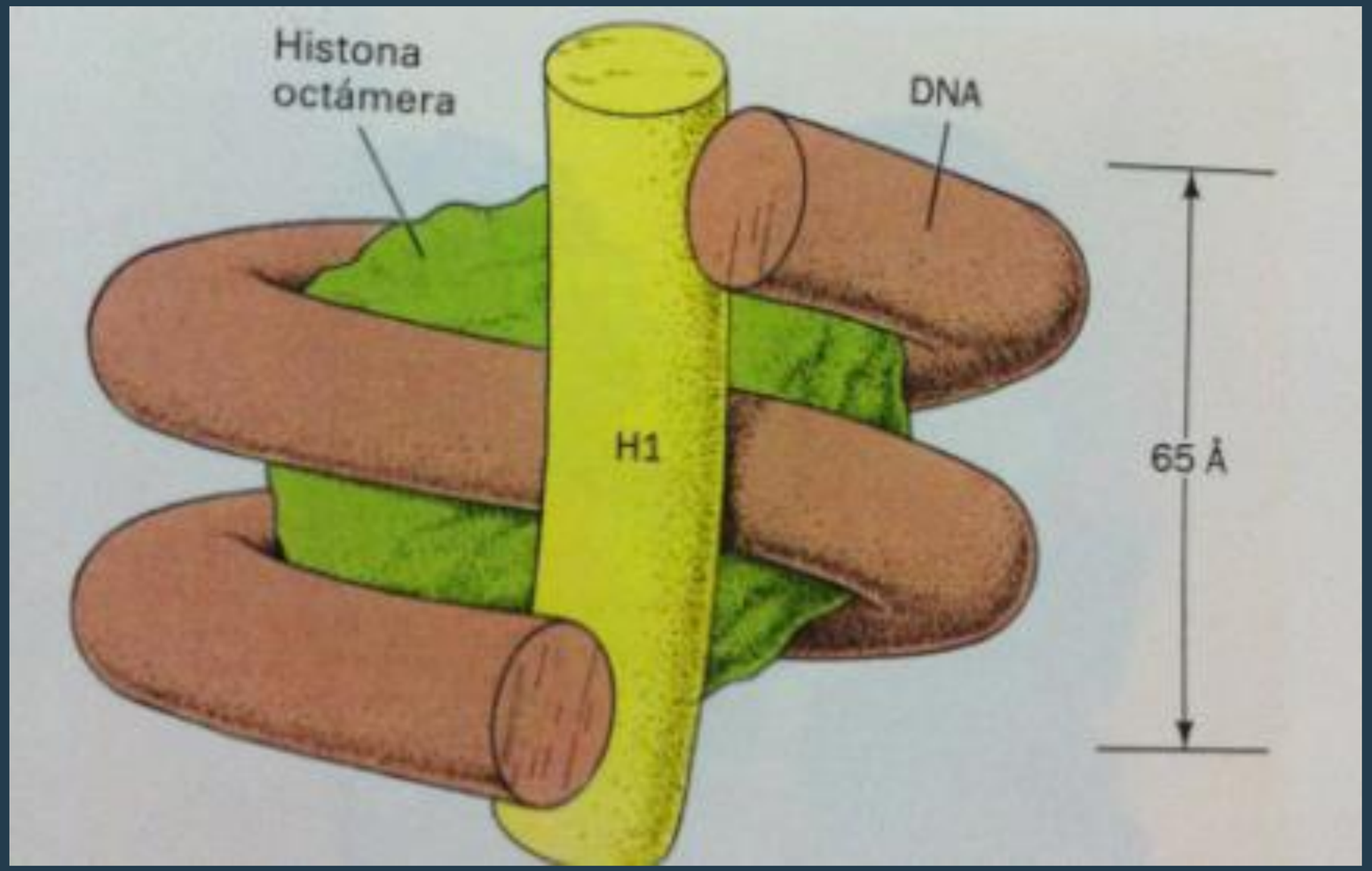
Diseminación de la heterocromatina a lo largo de los cromosomas es bloqueada por secuencias barrera especializadas (*elementos de frontera*) - histona H2AZ.

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



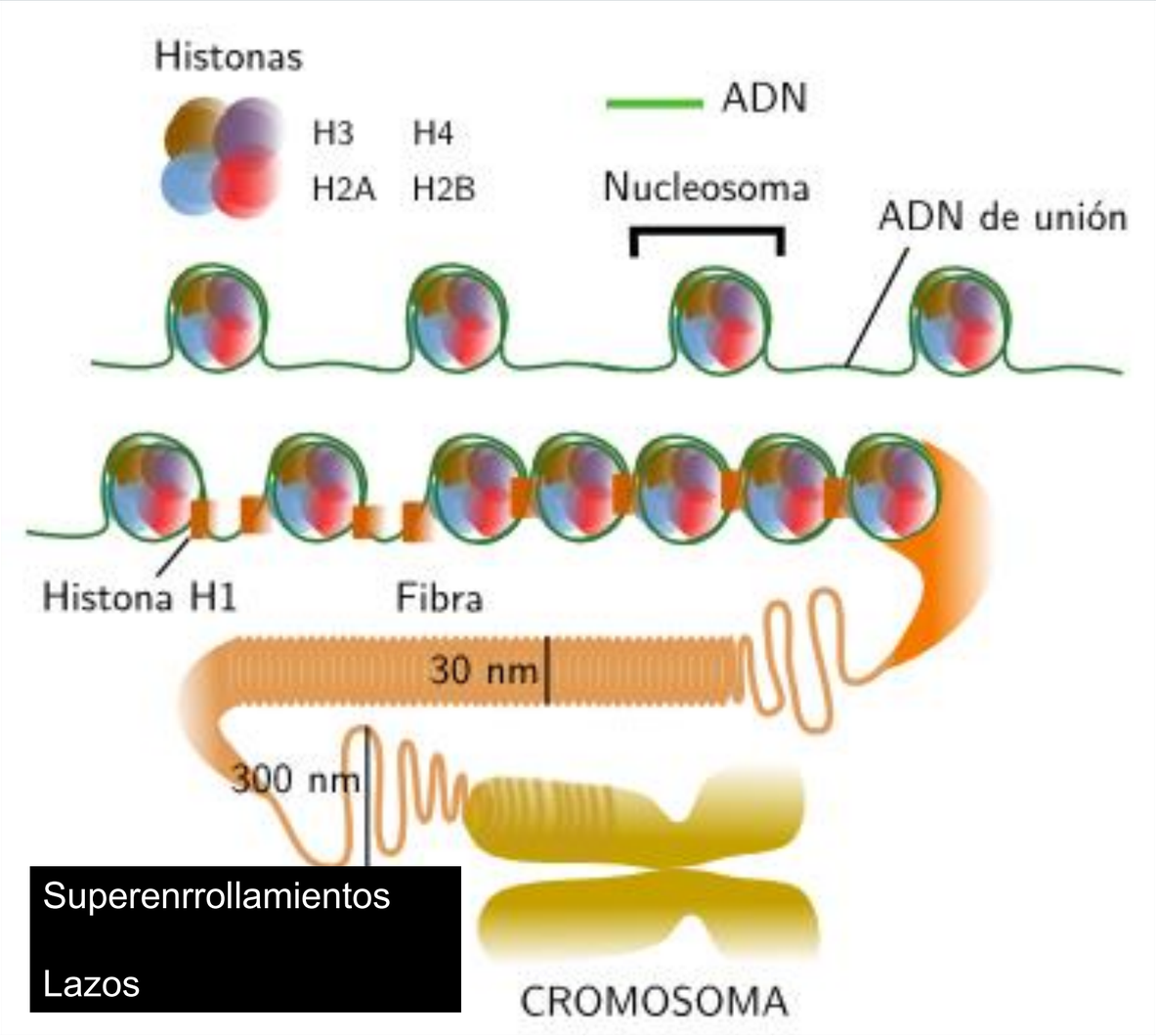
Octámero: un núcleo proteico, alrededor del cual se enrolla la hélice de ADN (1,8 – 2,5 vueltas). Entre cada una de las asociaciones de ADN e histonas existe un ADN libre «ADN espaciador», de longitud variable aprox. Hasta 80 pb. que garantiza flexibilidad a la fibra de cromatina.



1,8 – $2^1/_5$ Vueltas ➡ Cargas

Flexibilidad

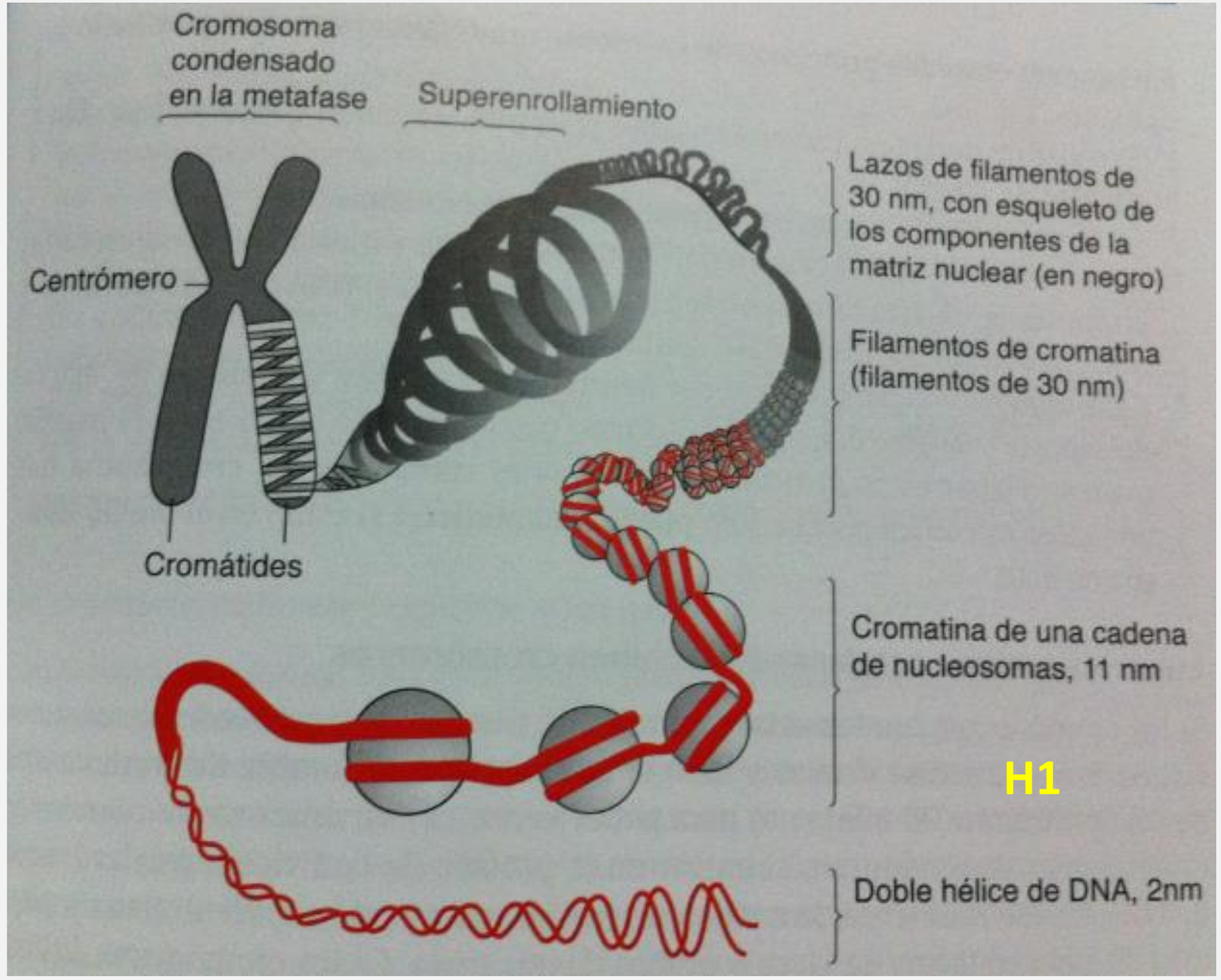
¿Un gen se extiende a lo largo de varios nucleosomas?



Superenrrollamientos

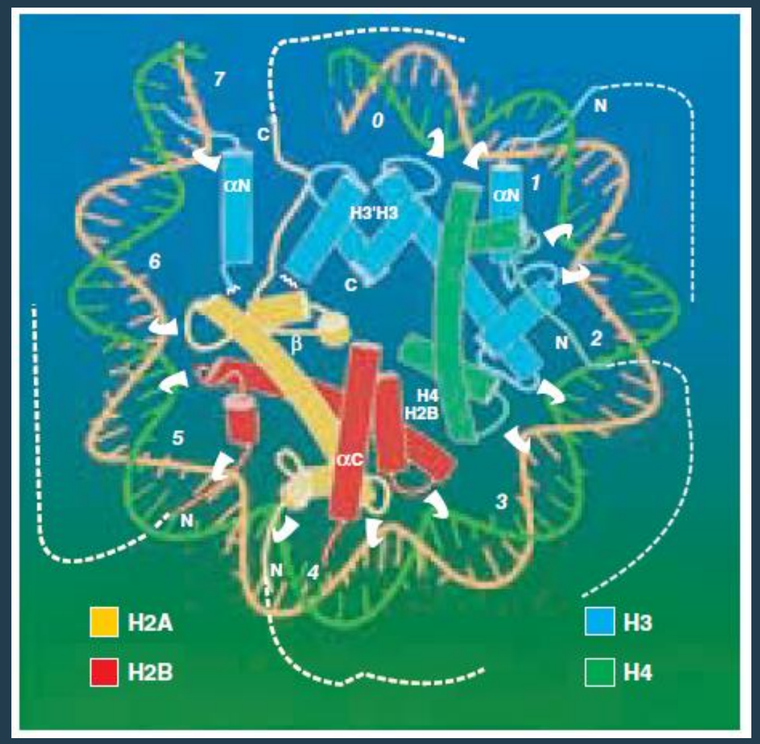
Lazos

Organización



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

Efecto en la actividad génica

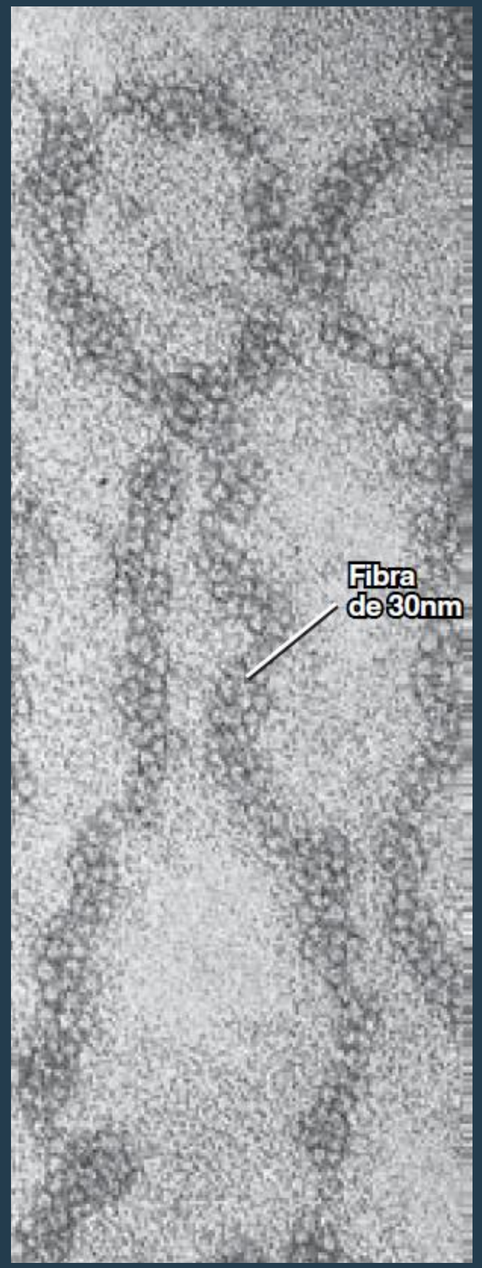


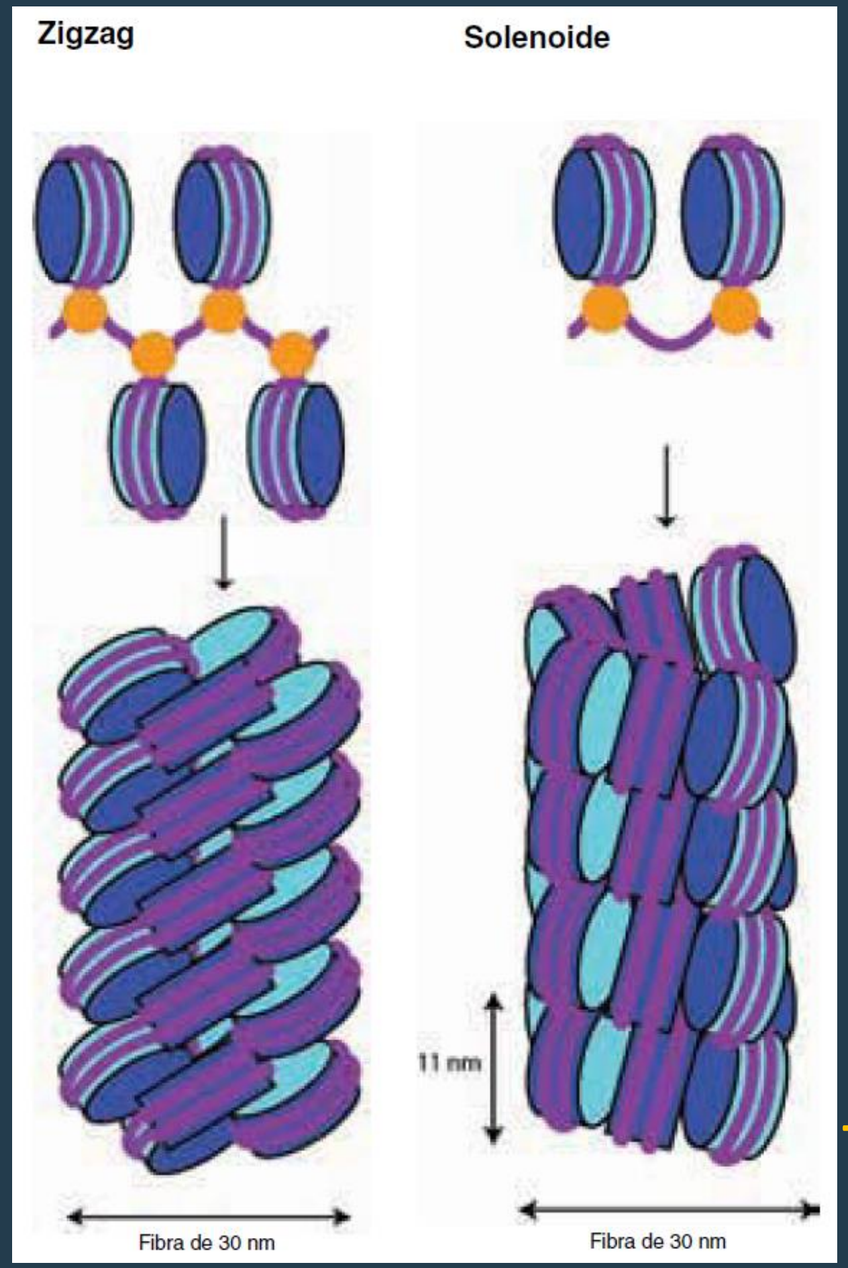
Estructura tridimensional de un nucleosoma como se revela mediante cristalografía de rayos X. 1) una región globular, conocida como "histona plegada", que consiste en tres hélices alfa (representadas por los cilindros) y 2) una cola N-terminal extendida y flexible (indicada por la letra N) que se proyecta 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 human 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)

↓

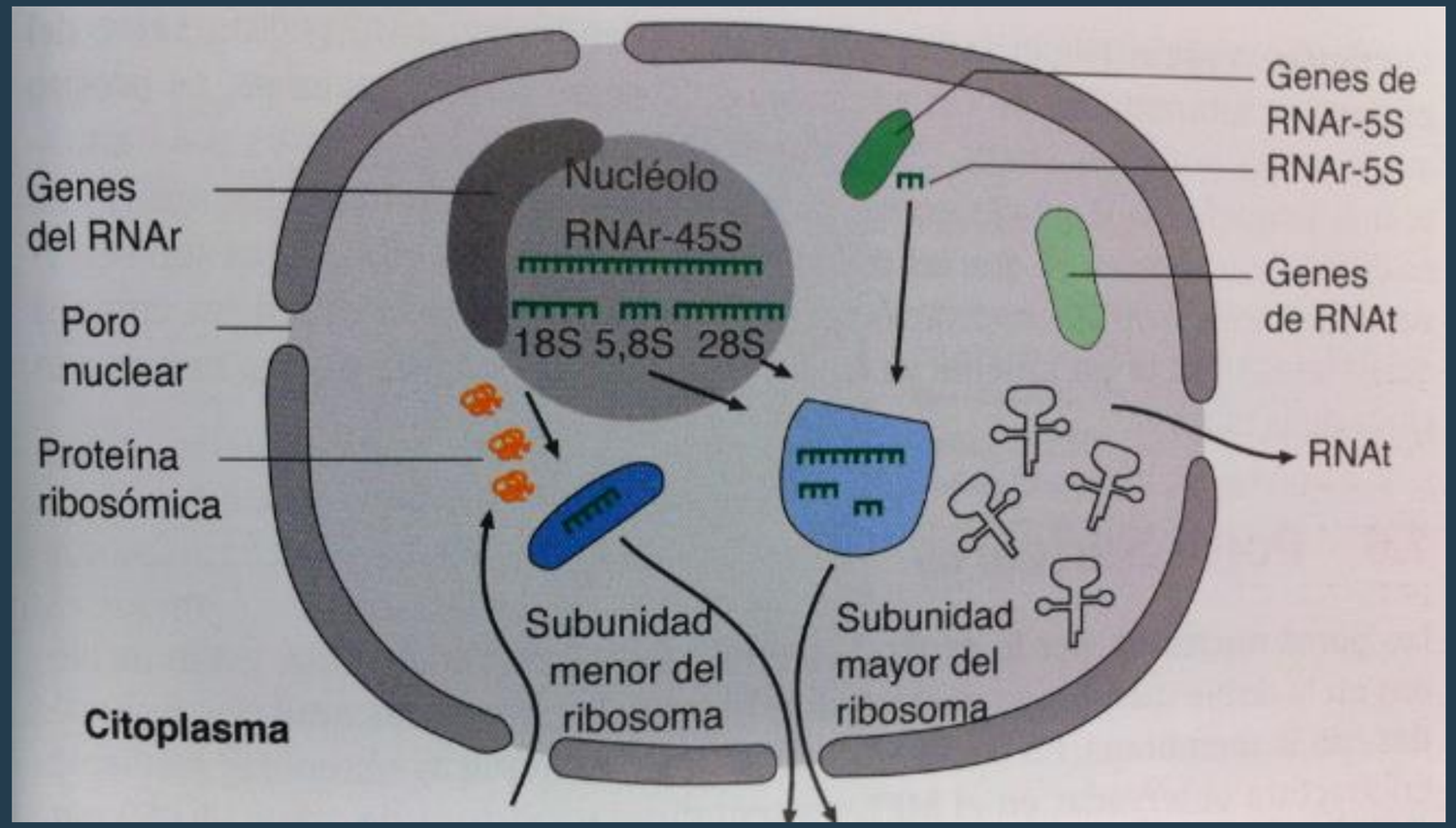
Captación

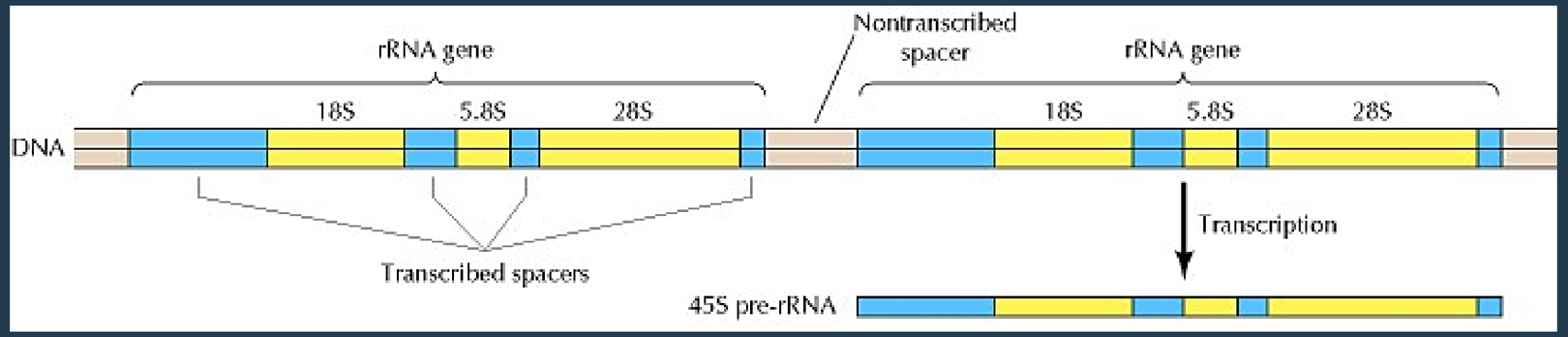
↓

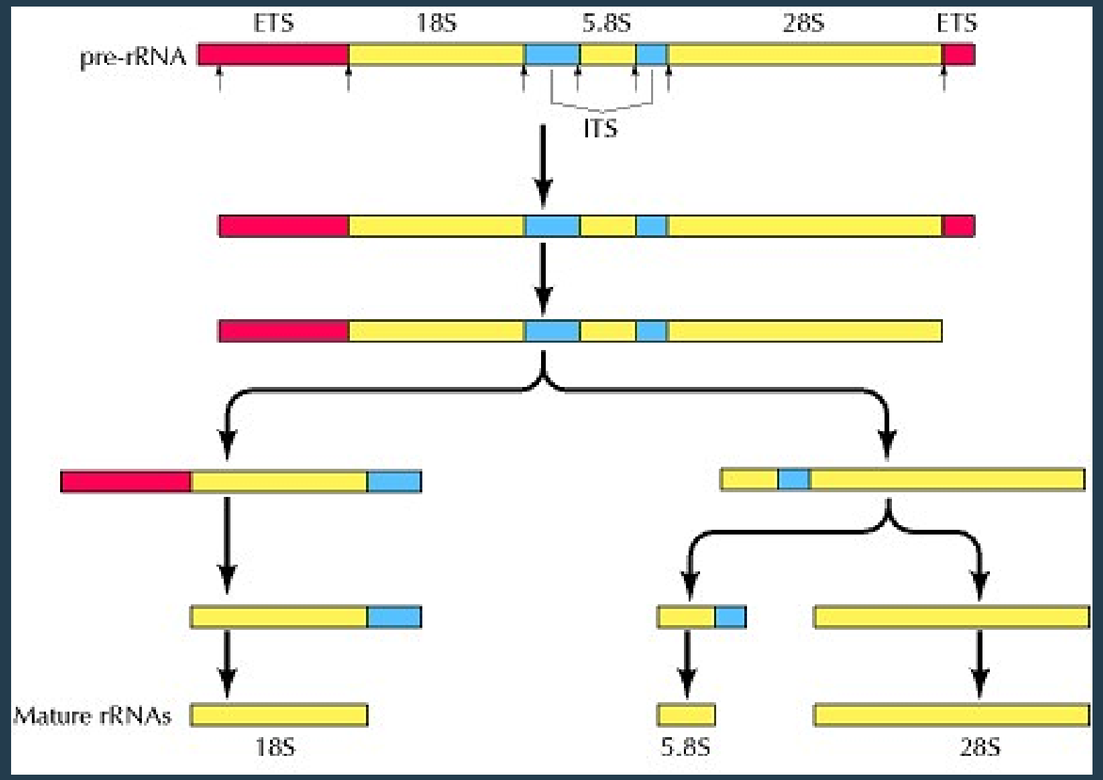
5S- RNAr -45 + Proteínas

↓

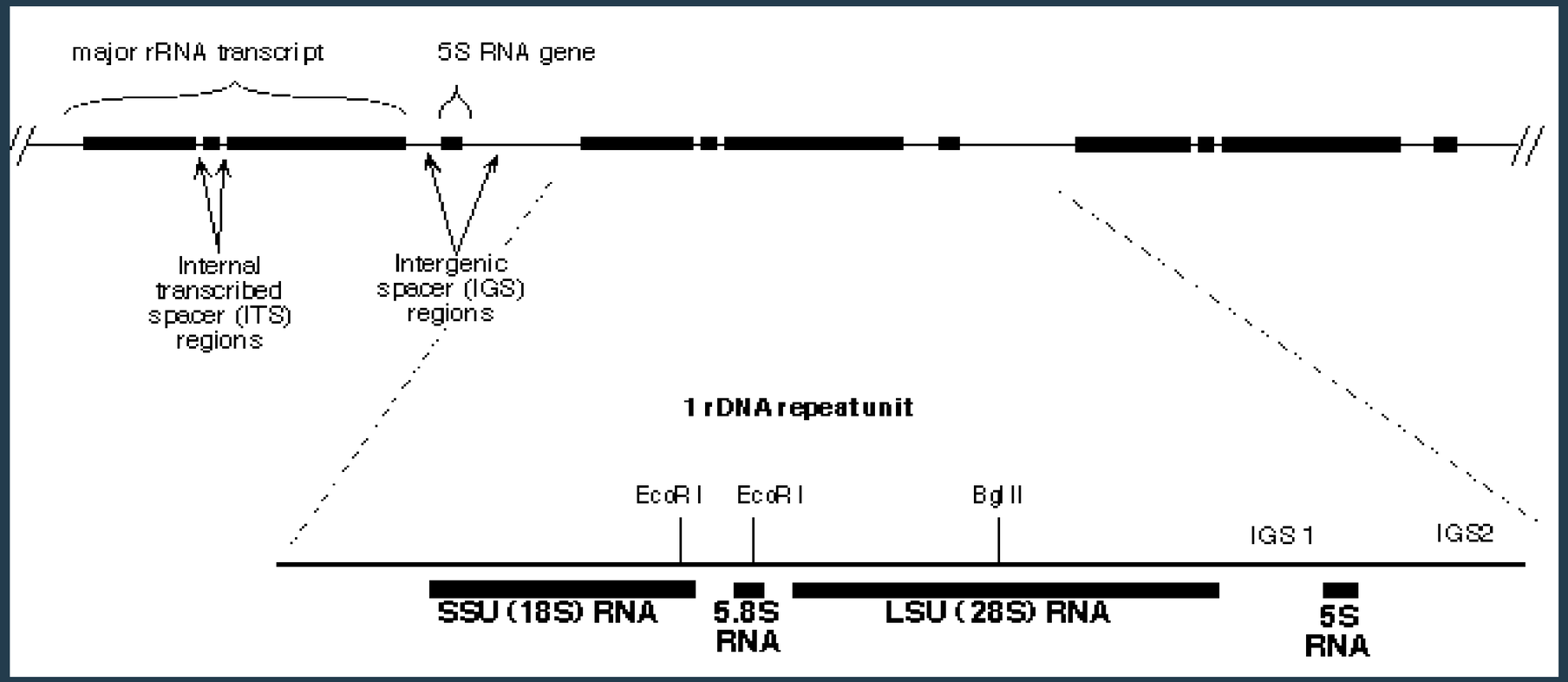
Subunidades ribosómicas







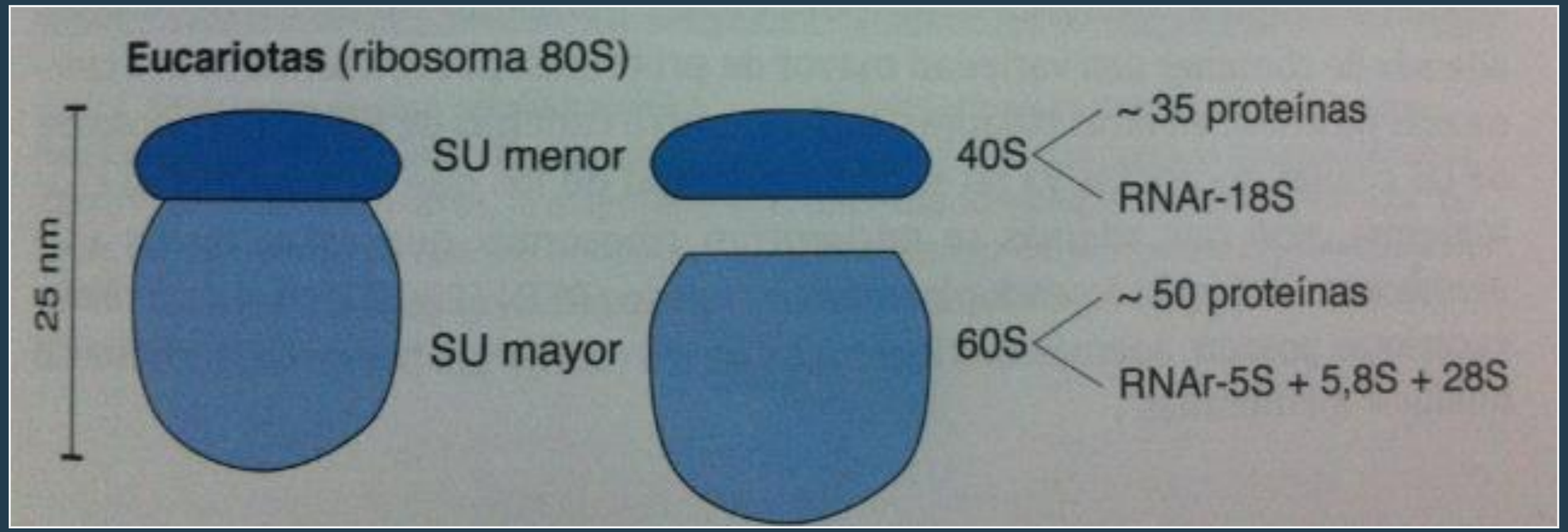
Copyright © 2000, Geoffrey M Cooper.
NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.



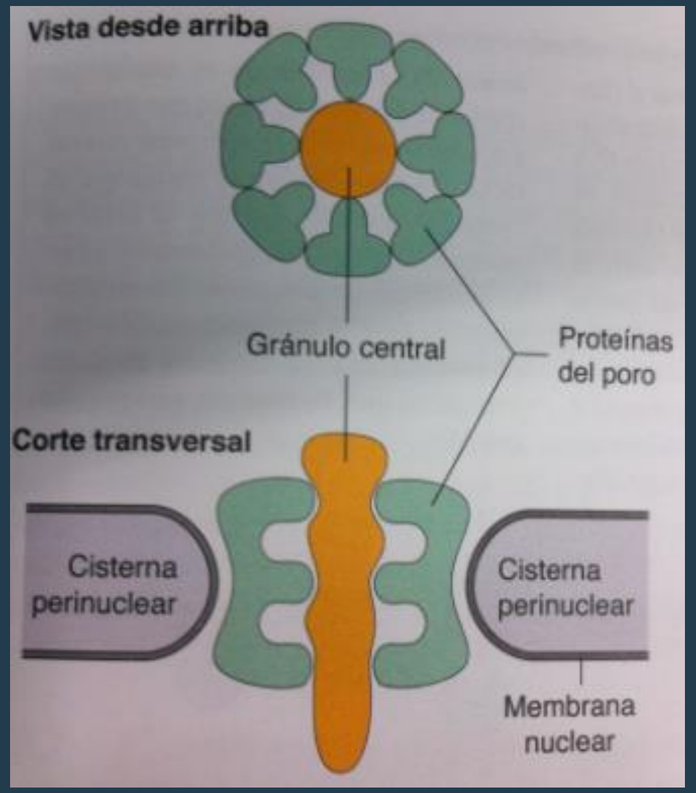
ITS; IGS

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

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

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.