

OTRAS APLICACIONES:

1. Síndromes por translocaciones o inversiones cromosómicas

1. En varios casos clínicos, un gen “normal” deja de funcionar cuando su locus se desplaza cerca de **heterocromatina constitutiva** (centrómeros, telómeros).
2. Ejemplo: ciertas **inmunodeficiencias** o **trastornos del desarrollo** se deben a que genes esenciales terminan inactivos por este efecto.

Translocación recíproca

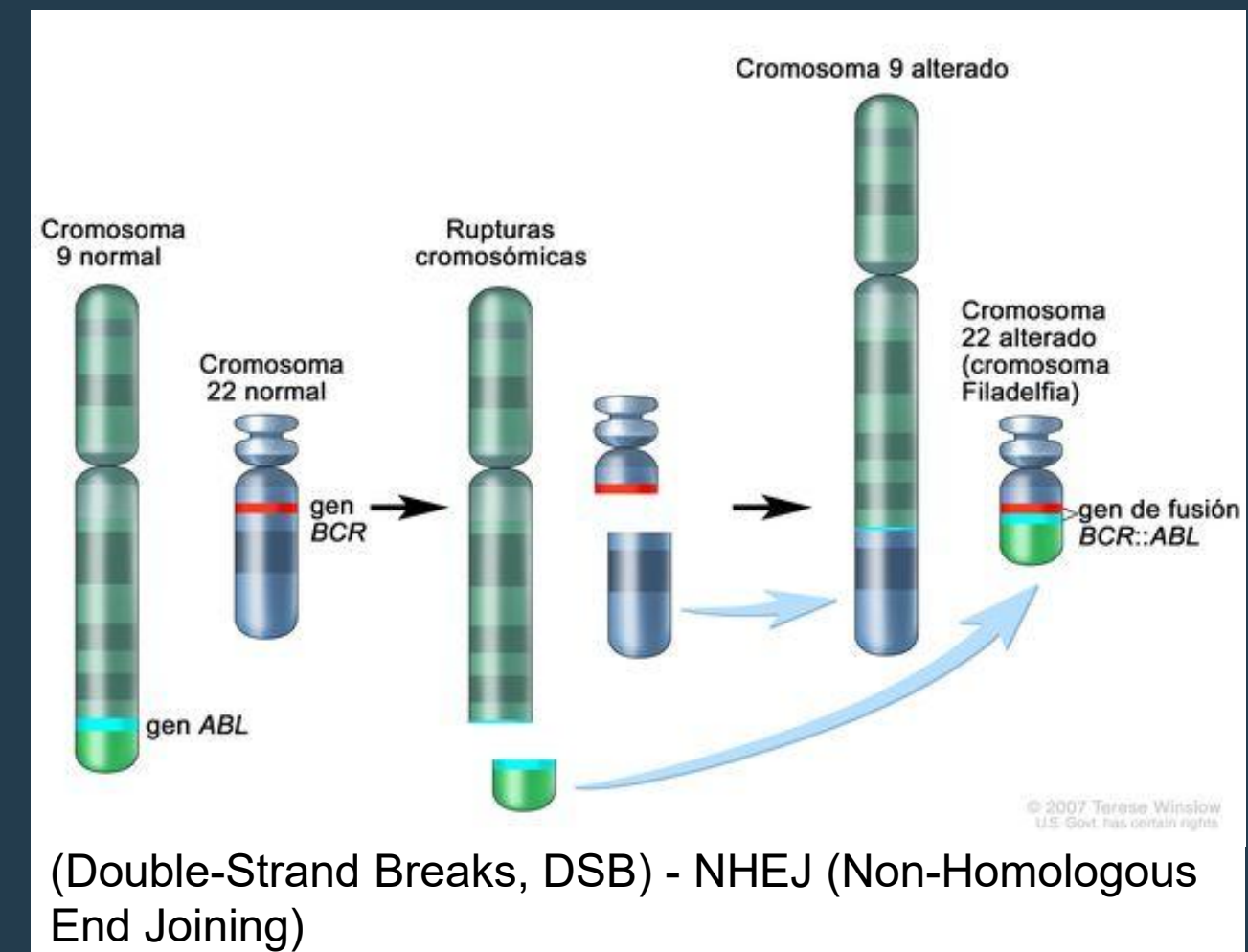
Intercambio de segmentos entre dos cromosomas no homólogos.
Puede ser:

- **Balanceada** → no hay pérdida ni ganancia de material genético.
- **No balanceada** → hay duplicación o delección.

Ejemplo clásico:

- Leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma Filadelfia (t(9;22)), que genera el gen de fusión BCR-ABL1.

tirosina quinasa → leucocitos



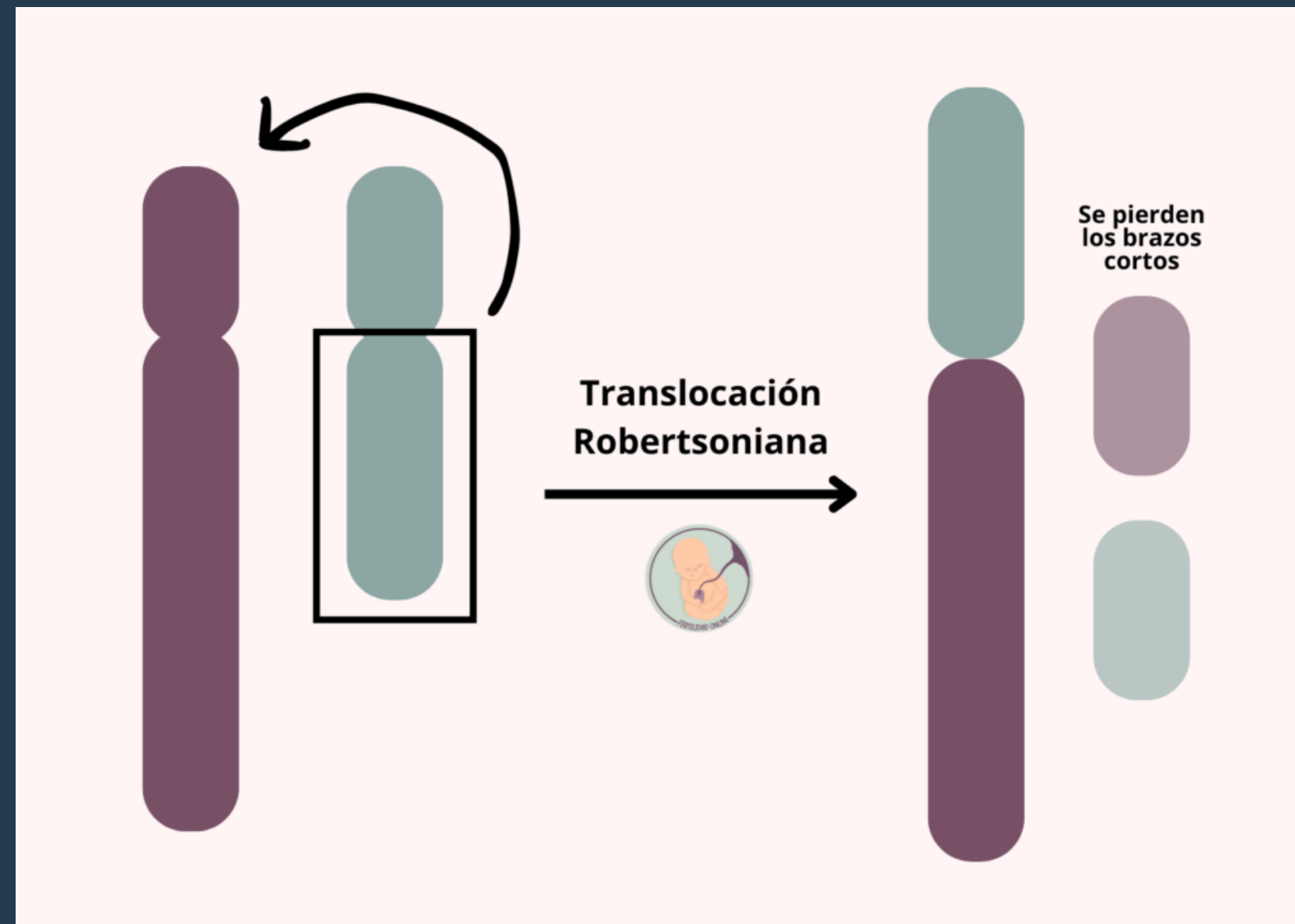
El-Tanani et al., 2024

OTRAS APLICACIONES:

Translocación robertsoniana

Ocurre entre cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22). Se fusionan los brazos largos y se pierden los cortos.

Ejemplo: Asociación con Síndrome de Down por translocación robertsoniana (**46,rob(14q;21q)** en la meiosis).



La ruptura y fusión: Durante la división celular (frecuentemente en la formación de los óvulos o espermatozoides de los padres), ocurren rupturas cerca de los centrómeros de ambos cromosomas.

Característica	HIJO PORTADOR SANO	HIJO CON SÍNDROME DE DOWN
Estado de salud	 Completamente sano y asintomático.	 Presenta Síndrome de Down.
Número total de cromosomas	45 cromosomas	46 cromosomas
Cariotipo de la Madre / Padre 1	Portador Sano (45 cromosomas) • Tiene el cromosoma fusionado rob(14;21).	Portador Sano (45 cromosomas) • Tiene el cromosoma fusionado rob(14;21).
Cariotipo de la Madre / Padre 2	Normal (46 cromosomas) • Tiene sus cromosomas separados y normales.	Normal (46 cromosomas) • Tiene sus cromosomas separados y normales.
¿Qué le hereda el padre PORTADOR?	Le manda solo el cromosoma fusionado rob(14;21).	Por un error, le manda el cromosoma fusionado rob(14;21) MÁS un cromosoma 21 normal.
¿Qué le hereda el padre NORMAL?	Le manda lo habitual: un cromosoma 14 normal y un cromosoma 21 normal.	Le manda lo habitual: un cromosoma 14 normal y un cromosoma 21 normal.
Conteo físico de los cromosomas en el hijo	• 1 cromosoma 14 normal suelto • 1 cromosoma 21 normal suelto • 1 cromosoma fusionado rob(14;21) (Total = 45)	• 1 cromosoma 14 normal suelto • 2 cromosomas 21 normales sueltos • 1 cromosoma fusionado rob(14;21) (Total = 46)
Explicación genética de su carga de ADN	Balanceada: Tiene exactamente 2 copias de la información del 14 y 2 copias de la información del 21. No le falta ni le sobra nada.	Desbalanceada (Trisomía): Tiene 2 copias de la información del 14, pero 3 copias de la información del cromosoma 21.

Conclusiones

El origen del error...

Gameto normal - la célula del padre portador debe separar sus cromosomas. Él tiene tres estructuras implicadas:

1. Un cromosoma **14 normal suelto**.
2. Un cromosoma **21 normal suelto**.
3. El cromosoma híbrido fusionado **rob(14;21)**.

Durante la meiosis, estas tres piezas se juntan para alinearse. El error ocurre huso meiótico: **no disyunción** o segregación adyacente.

- En lugar de enviar el cromosoma híbrido hacia un lado y los dos cromosomas sueltos hacia el otro, la maquinaria celular jala **el cromosoma fusionado rob(14;21) Y ADEMÁS el cromosoma 21 normal suelto** hacia el mismo óvulo o espermatozoide. El cromosoma 14 normal suelto es enviado al lado opuesto.
- **El resultado en el gameto:** Ese óvulo o espermatozoide queda con un exceso de información. Lleva el brazo largo del 14 (dentro del fusionado) y **dos copias del brazo largo del 21** (una en el fusionado y otra en el 21 suelto).

Presentación de casos

Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H)

Síndrome de Down. A propósito de 2 familias portadoras de translocación 14;21

[Lic. Carlos I. Viñas Portilla,¹ Lic. Viviana Vega Conejo,² Dra. Tatiana Zaldívar Vaillant,³ Dra. Haydeé Rodríguez Guas⁴ y Dra. Aracely Lantigua Cruz⁵](#)

Familia 1

Se confirmó la presencia de la translocación robertsoniana 14;21 en 3 generaciones.

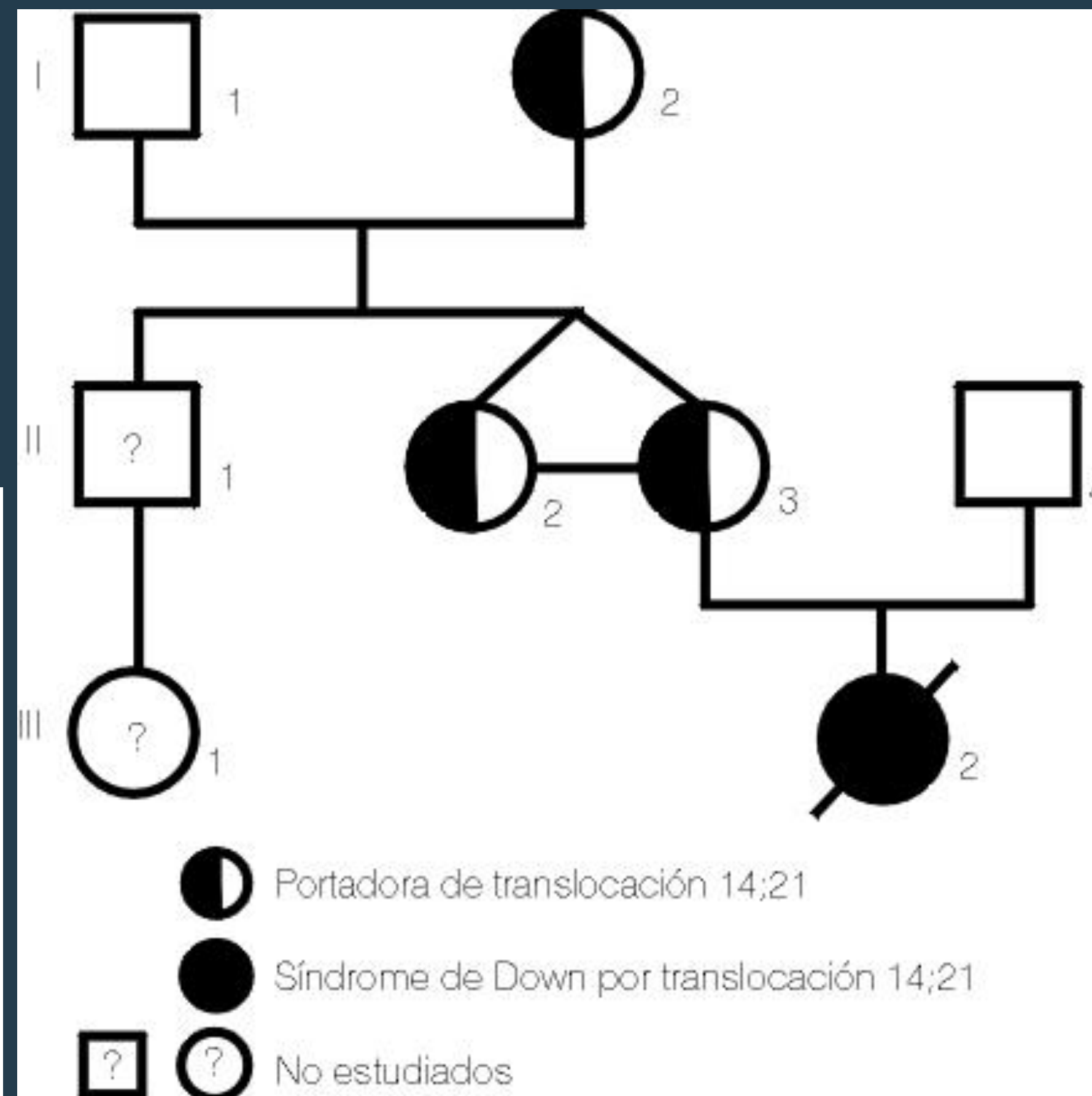
Dicha translocación se detectó a través de la paciente III-2, de 3 meses de edad, con evidentes características clínicas de síndrome de Down y con cariotipo desbalanceado (trisomía 21). La propósito falleció a los 6 meses de edad.

El estudio cromosómico paterno (II-4) resultó normal, mientras que en el cariotipo materno (II-3) se detectó la translocación. Esta paciente de 23 años no refirió antecedentes de abortos ni embarazos anteriores.

En el estudio familiar se pudo comprobar que la hermana gemela (II-2) sin antecedentes de embarazo hasta la fecha, mostró igual translocación 14;21, lo que evidencia el carácter monocigótico de estas gemelas.

El hermano mayor (II-1), de 25 años, padre de 1 niña fenotípicamente normal, se desconoce si es o no portador, pues el estudio fue fallido y se negó a su repetición.

El estudio cromosómico de los padres I-1 y I-2 reveló un cariotipo paterno normal y en la madre, de 45 años y sin antecedentes de abortos espontáneos, se detectó la translocación.



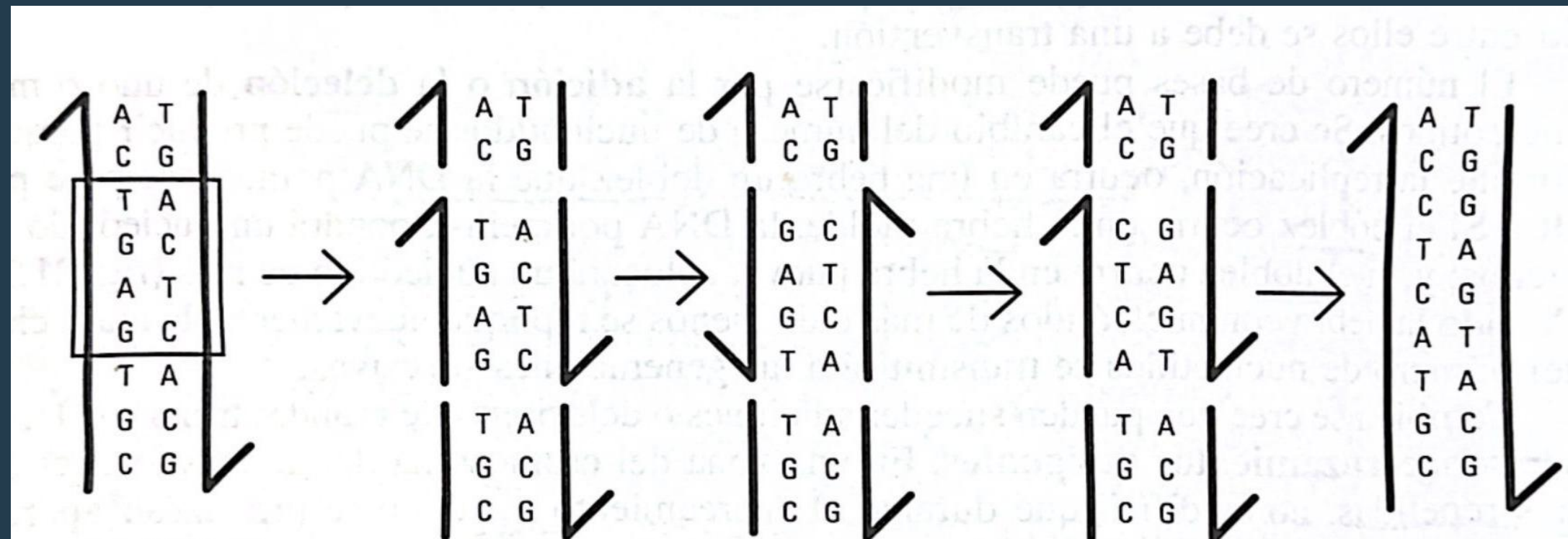
OTRAS APLICACIONES:

Inversiones cromosómicas

Una inversión ocurre cuando un fragmento del cromosoma se rompe en dos puntos y se reinserta en la misma posición pero invertido 180°.

Inversión paracéntrica: no incluye el centrómero. Ocurre en un solo brazo del cromosoma.

Inversión pericéntrica: Incluye el centrómero. Abarca ambos brazos.



OTRAS APLICACIONES:

2. Enfermedades genéticas específicas

1. **β -talasemia**: en algunos pacientes, mutaciones que mueven el gen de la β -globina alteran su expresión por un efecto de posición.
2. **Síndrome de Williams-Beuren y síndrome de Prader-Willi/Angelman** también implican reordenamientos cromosómicos.

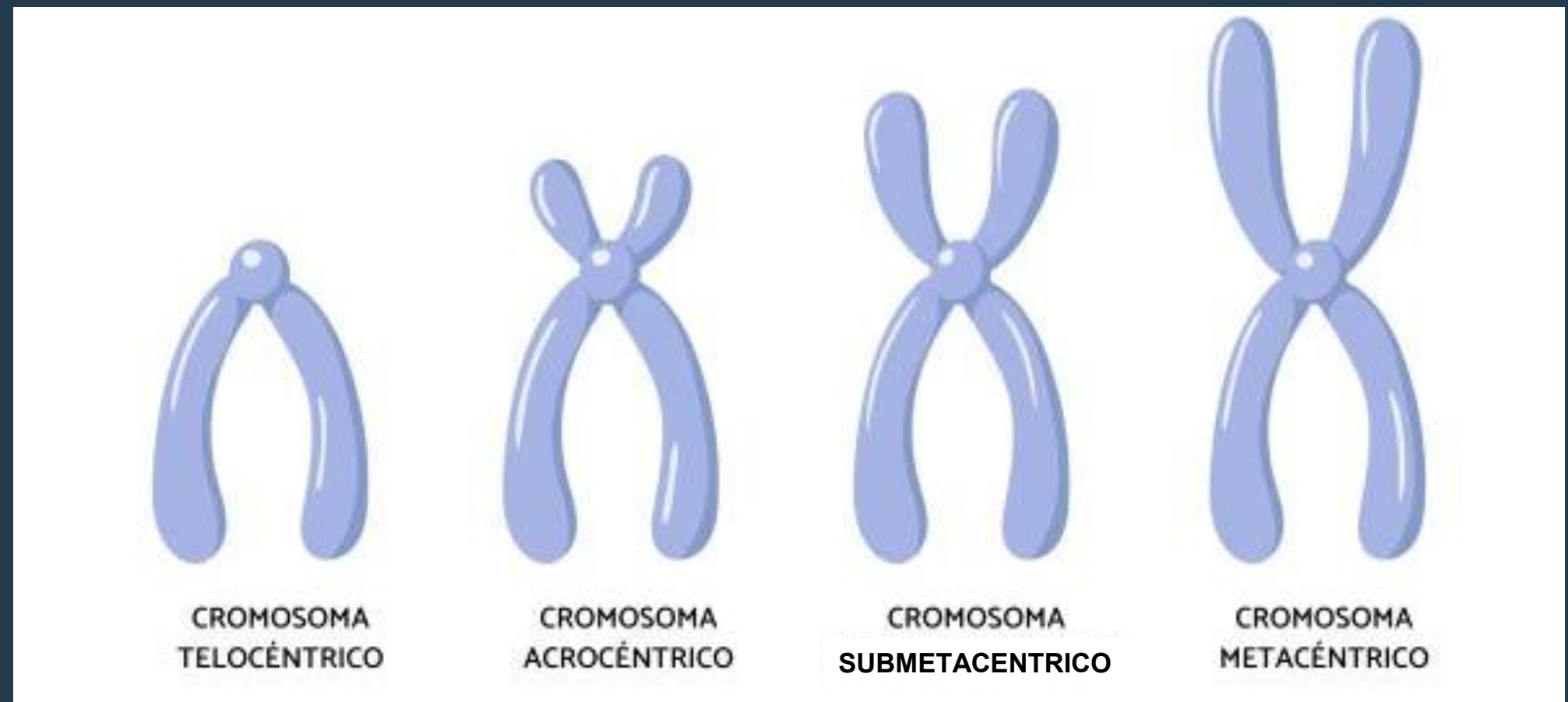
3. Cáncer

1. En oncología, se observa que ciertas **translocaciones cromosómicas** no solo generan oncogenes de fusión (ej. *BCR-ABL* t(9;22)(q34;q11)– leucemia), sino que también **cambian el contexto epigenético de genes vecinos**, pudiendo apagarlos o activarlos anómalamente.

Efecto en la actividad génica

The genomic structure of a human chromosome 22 nucleolar organizer region determined by TAR cloning (Kim et AL., 2021).

- Cromosomas humanos: 13, 14, 15, 21, 22 y Y. acrocéntricos. Cromosomas 1, 3, 16, 19 y 20 que son metacéntricos. Submetacéntricos: 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18 y X.



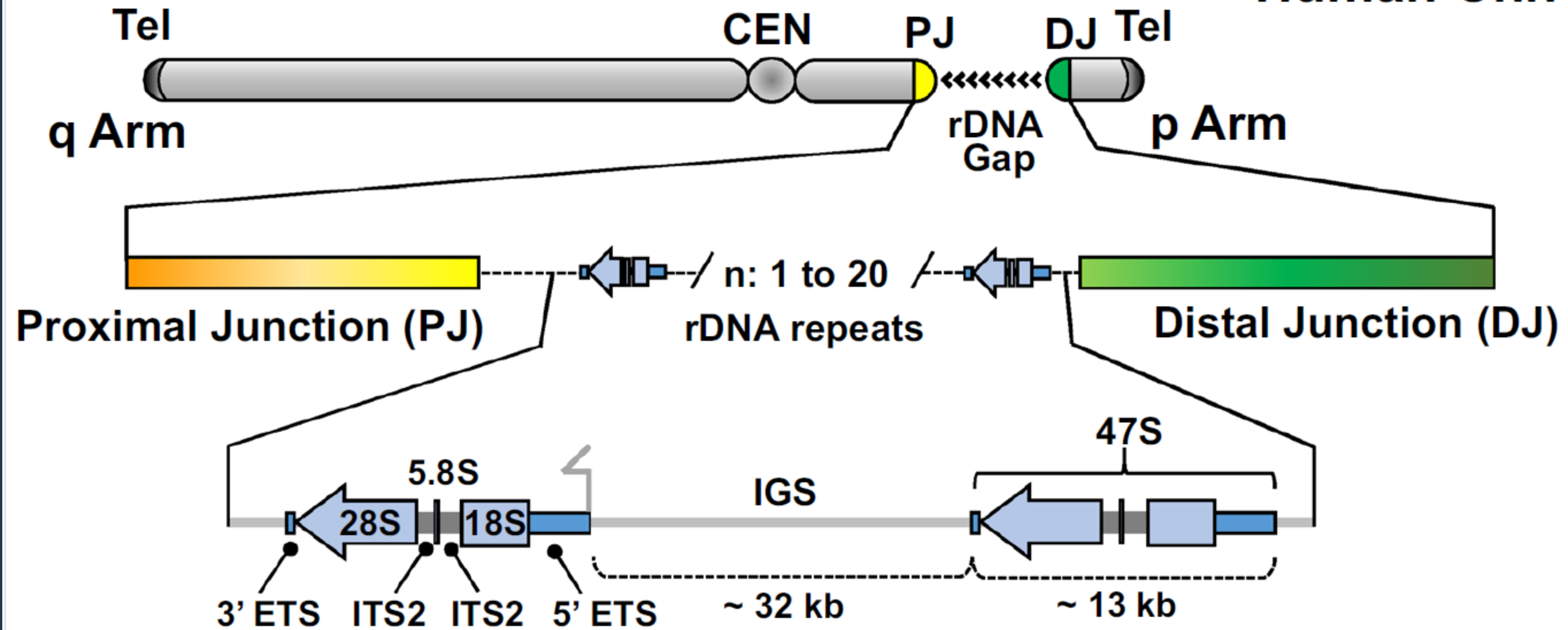
The genomic structure of a human chromosome 22 nucleolar organizer region determined by TAR cloning (Kim et AL., 2021).



- Vacíos - la organización y el grado de divergencia de las unidades de ADNr humano dentro de una región organizadora nucleolar (NOR).
- Clonación por recombinación asociada a transformación (TAR) para aislar unidades de ADNr individuales del cromosoma 21.
- Matriz completa de ADNr de extremo a extremo a partir de una copia del cromosoma 22. La secuenciación de aislados de TAR proporcionó la secuencia NOR completa, incluidas las uniones proximales y distales que pueden estar involucradas en la función nucleolar.
- Comparaciones: variantes que se comparten en el ADNr humano en individuos de diferentes grupos étnicos, muchas de ellas con alta frecuencia.
- El análisis infiere divergencias intra e interindividuales comparables de unidades de ADNr en cromosomas iguales y diferentes.
- Los resultados proporcionan una ruta para investigar más a fondo el papel de la variación del ADNr en la formación nucleolar y en las asociaciones empíricas de los nucléolos con la **patología**.

Polimorfismos entre individuos de la misma especie y divergencia entre individuos de diferentes especies.

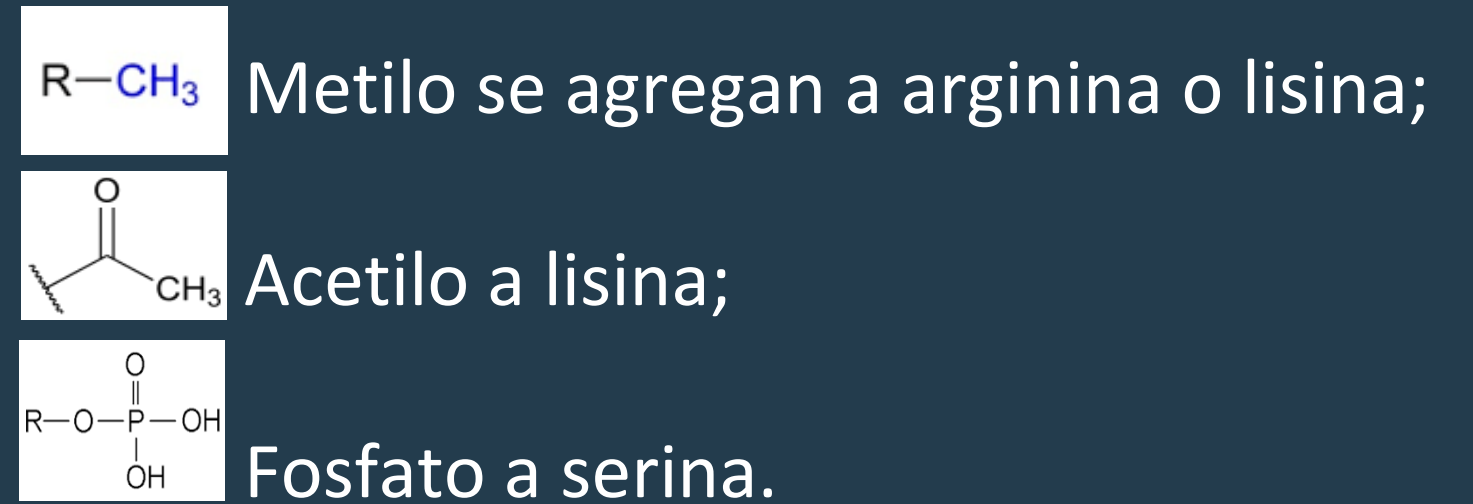
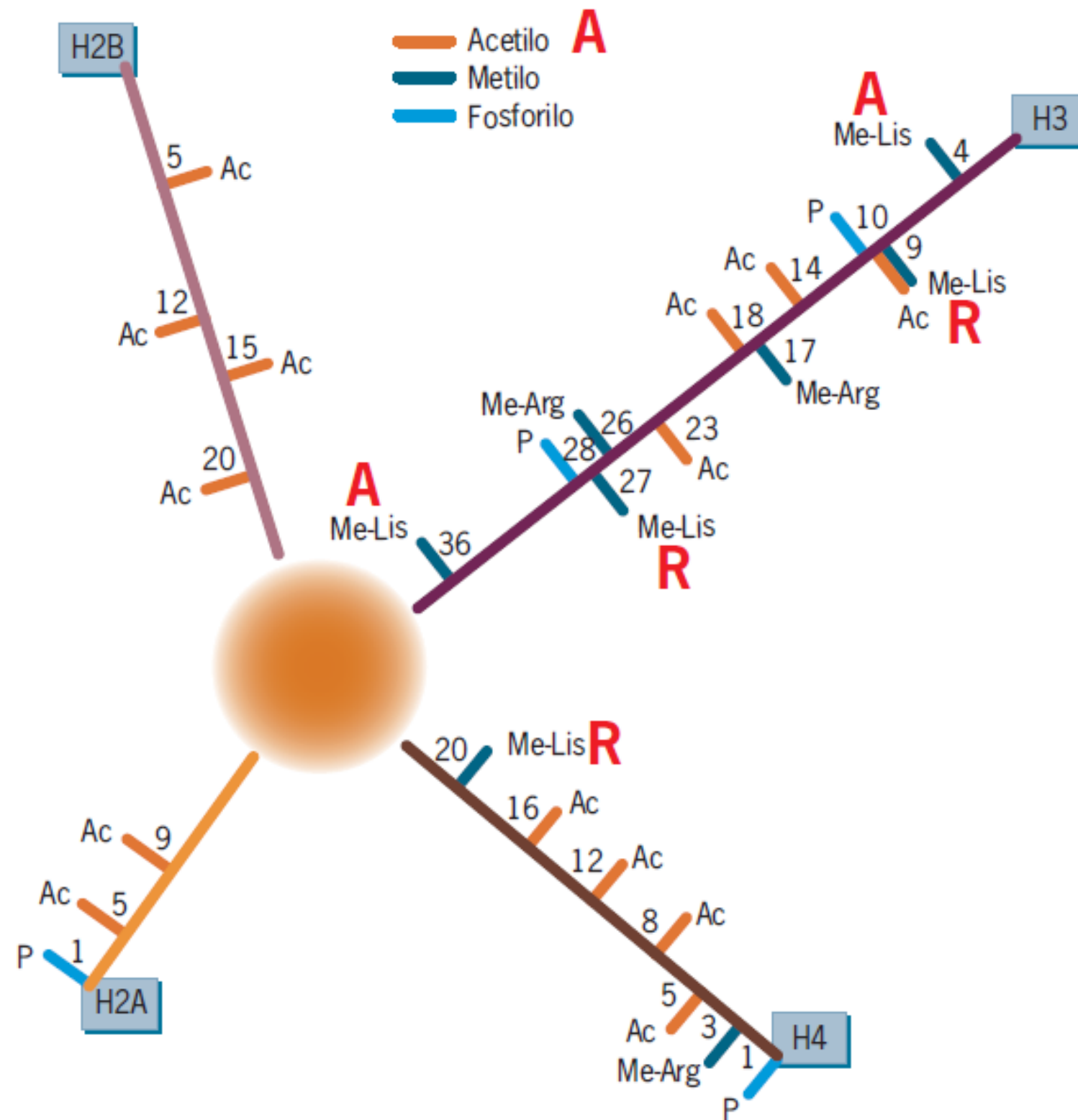
Human Chr. 22



Clasificación de los cromosomas humanos según su tamaño, posición del centrómero y características morfológicas, se agrupan en **7 grupos: A, B, C, D, E, F y G**, según la clasificación de **Denver**.

Grupo	Cromosomas	Características principales
A	1–3	Grandes; metacéntricos o submetacéntricos
B	4–5	Grandes; submetacéntricos
C	6–12 + X	Medianos; submetacéntricos
D	13–15	Medianos; acrocéntricos, con satélites
E	16–18	Pequeños; metacéntrico/submetacéntricos
F	19–20	Pequeños; metacéntricos
G	21–22 + Y	Muy pequeños; 21 y 22 acrocéntricos; el Y también es acrocéntrico

Modificaciones histónicas y “código histónico”



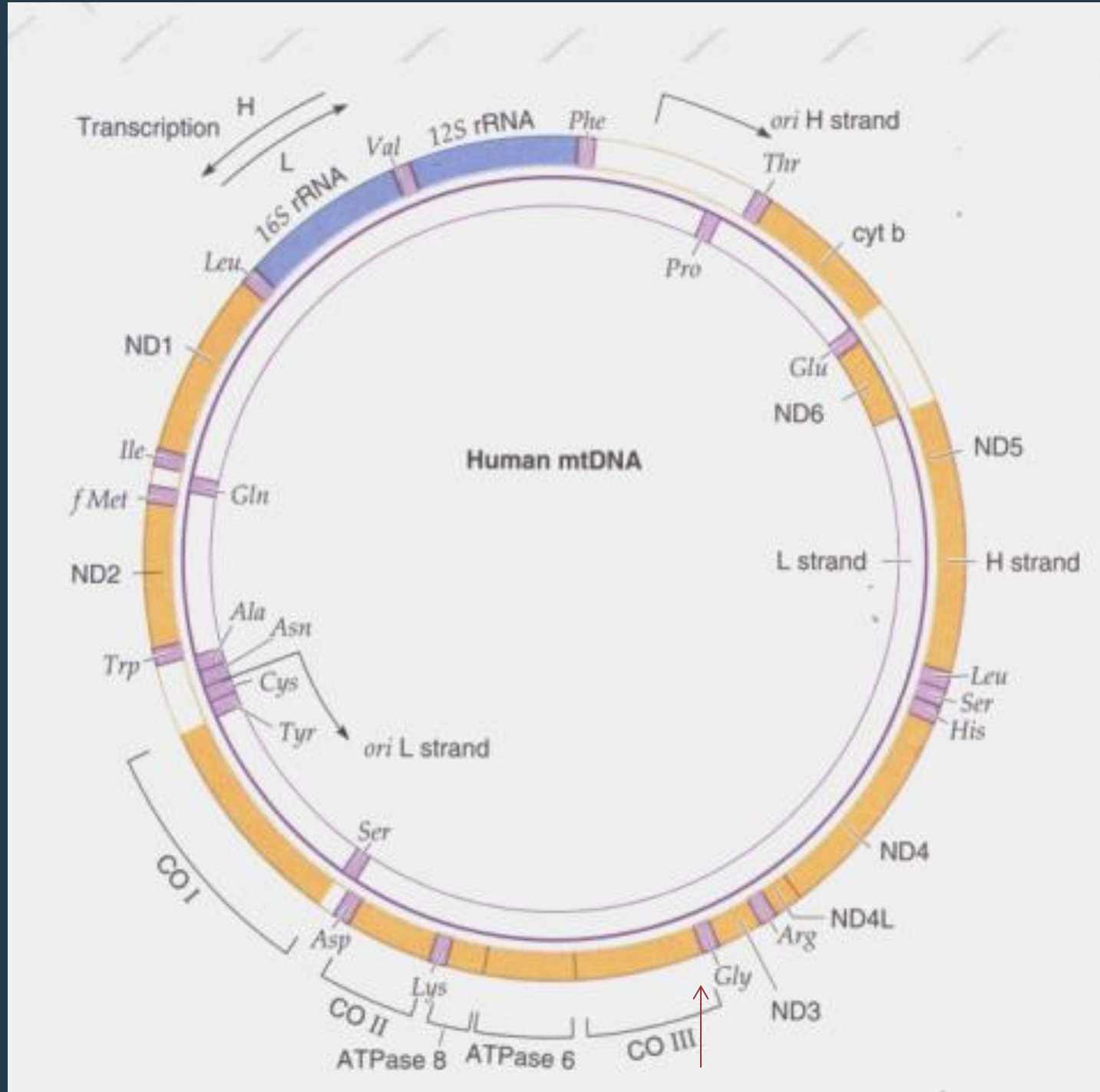
La acetilación de lisinas en las histonas H3 y H4 se correlaciona con activación transcripcional. Los efectos de la metilación de las lisinas de H3 y H4 dependen en gran medida de cual de estos residuos se modifique.

La metilación de la lisina 9 de la histona H3 (esto es, H3K9) suele estar presente en la heterocromatina y se vincula con la represión transcripcional. La metilación de H3K27 y H4K20 también se relaciona fuertemente con represión transcripcional, mientras que la metilación de H3K4 y H3K36 se vincula con activación.

ADNmt - mitogenoma

Genotipo en núcleo

Haplotipo en mitocondria



Cadena pesada (Heavy) - ligera (Light)



Proporción de C - G muy diferente



peso molecular muy distinto



bases púricas - H



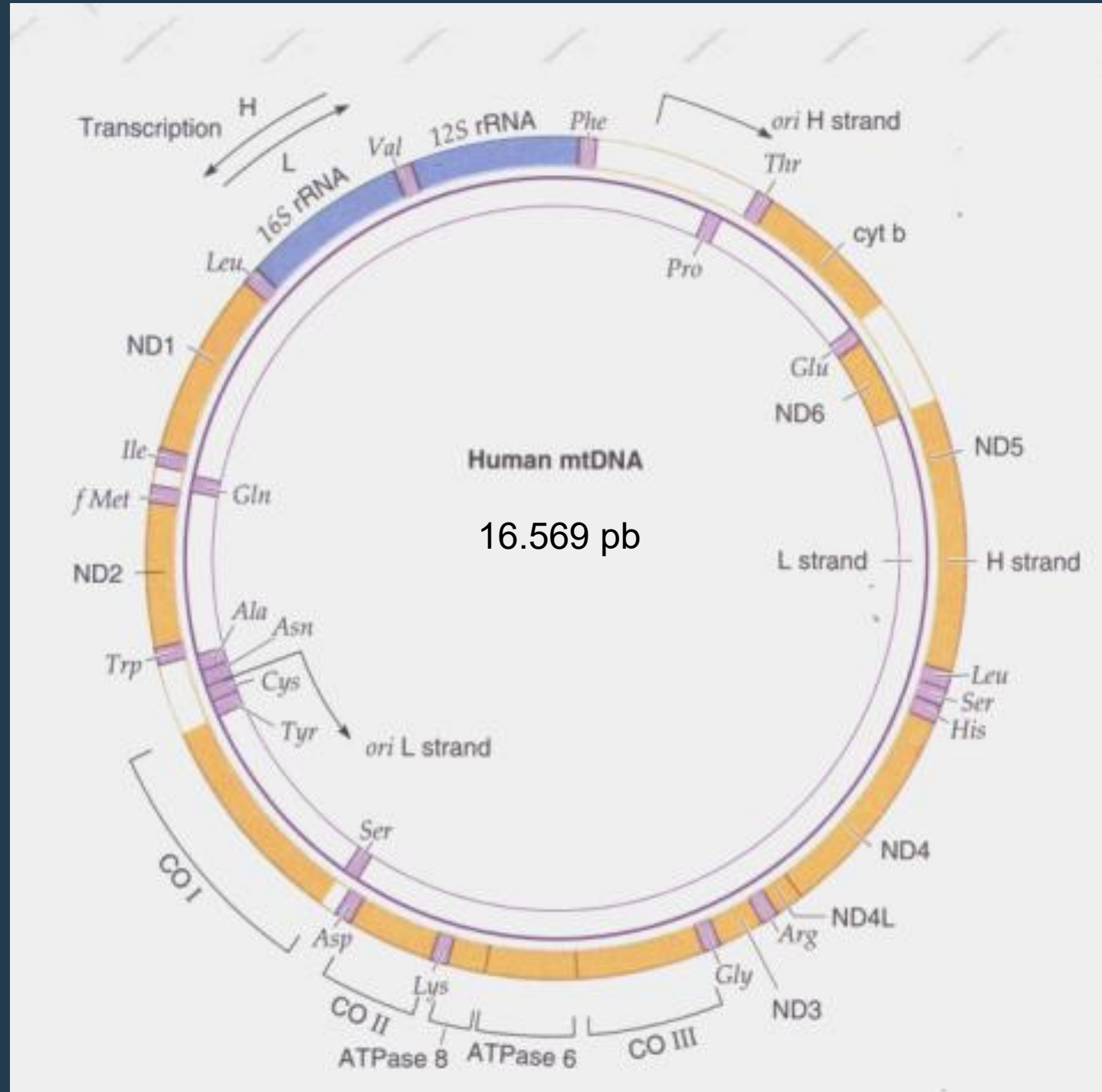
pirimidinas - L

37 genes:

- 2 rRNA (12S, 16S)
- 22 tRNA
- 13 genes estructurales:

7 subunidades (Complejo I),
1 cytb (Complejo III),
3 subunidades (Complejo IV),
2 de ATPasa (Complejo V)

ADNmt - mitogenoma



- Información compacta
 - 3% de secuencias no codificantes
 - La región control ↑ polimórfica
- región D-loop - HV; región control): reguladores de transcripción y el origen de replicación.

HV1: posiciones 16024–16569

HV2: posiciones 1–576

HV3: aproximadamente 577–647

Regulación de la replicación y transcripción

Alta **diversidad genética** (HV1, HV2 y HV3)

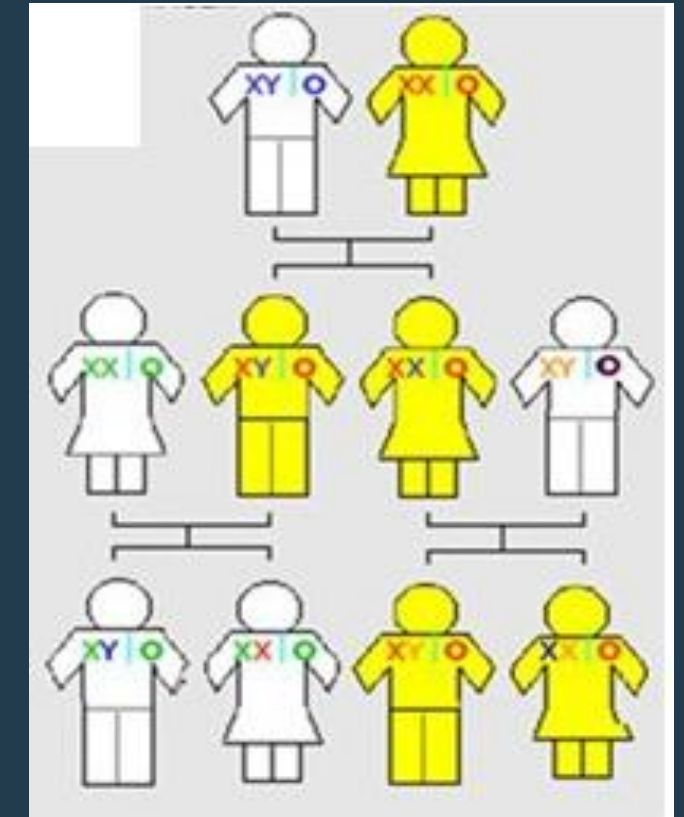
Rastreo de linaje materno

Estudios de **evolución y genética de poblaciones**

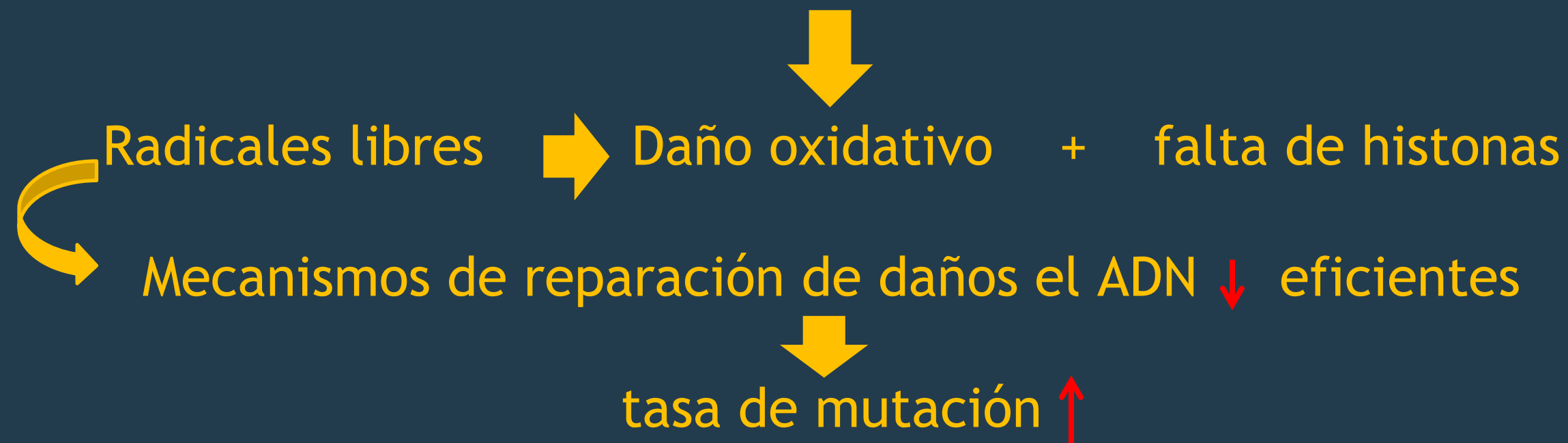
Identificación forense

Investigación de **enfermedades mitocondriales**

- El ADN mitocondrial está en replicación constante.
-
- Transferencia sucesiva de muchos genes.
- Pequeño en tamaño.
- Porcentaje muy elevado de ADN codificante.
- Falta generalizada de secuencias repetidas y genes de ARNr comparativamente pequeños, parecidos a los de procariotas.



Producción de energía celular y procesos de fosforilación oxidativa

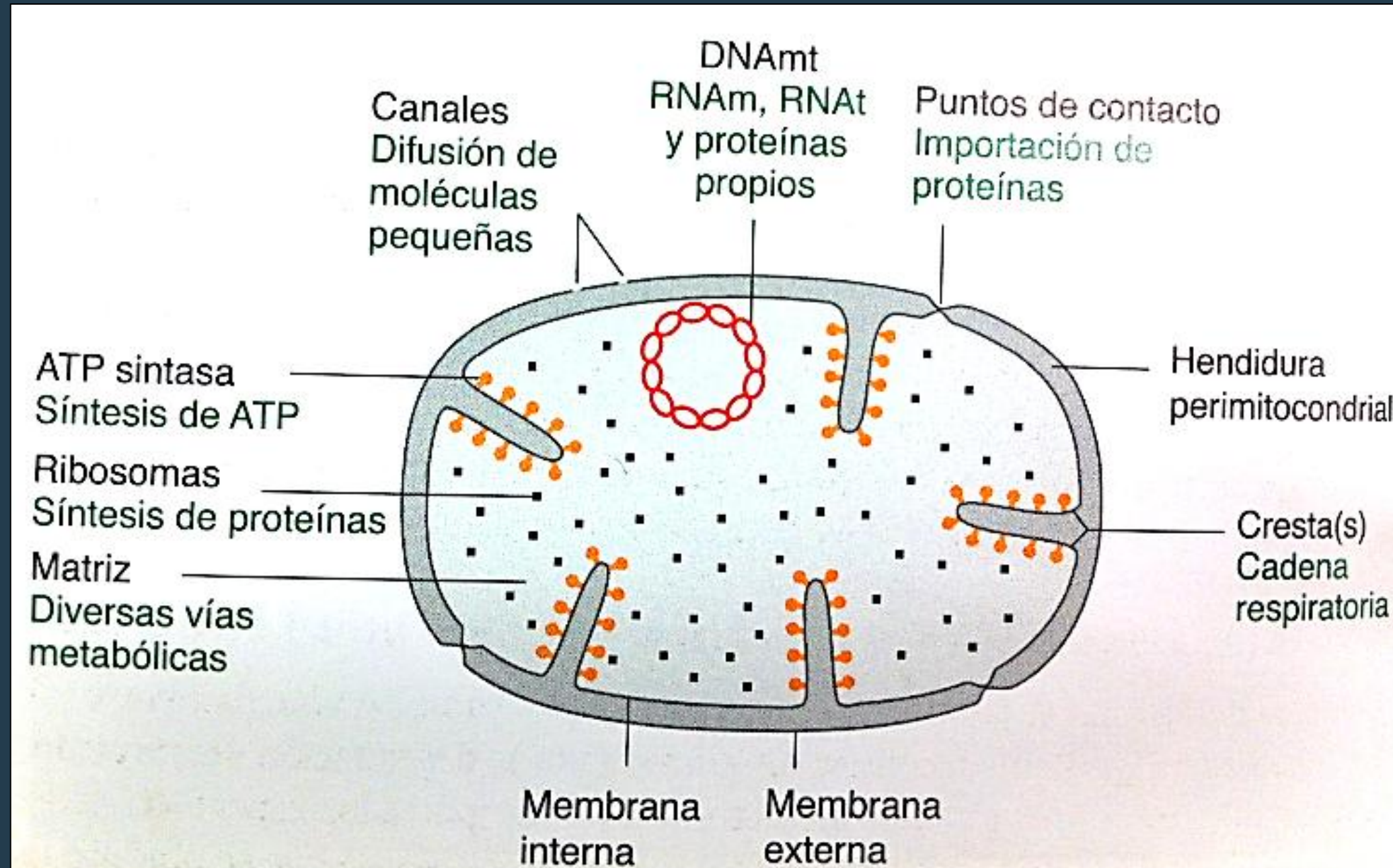


Importación

Puntos de contacto

1. Proteínas TOM y TIM (Translocasa de membrana externa/interna)

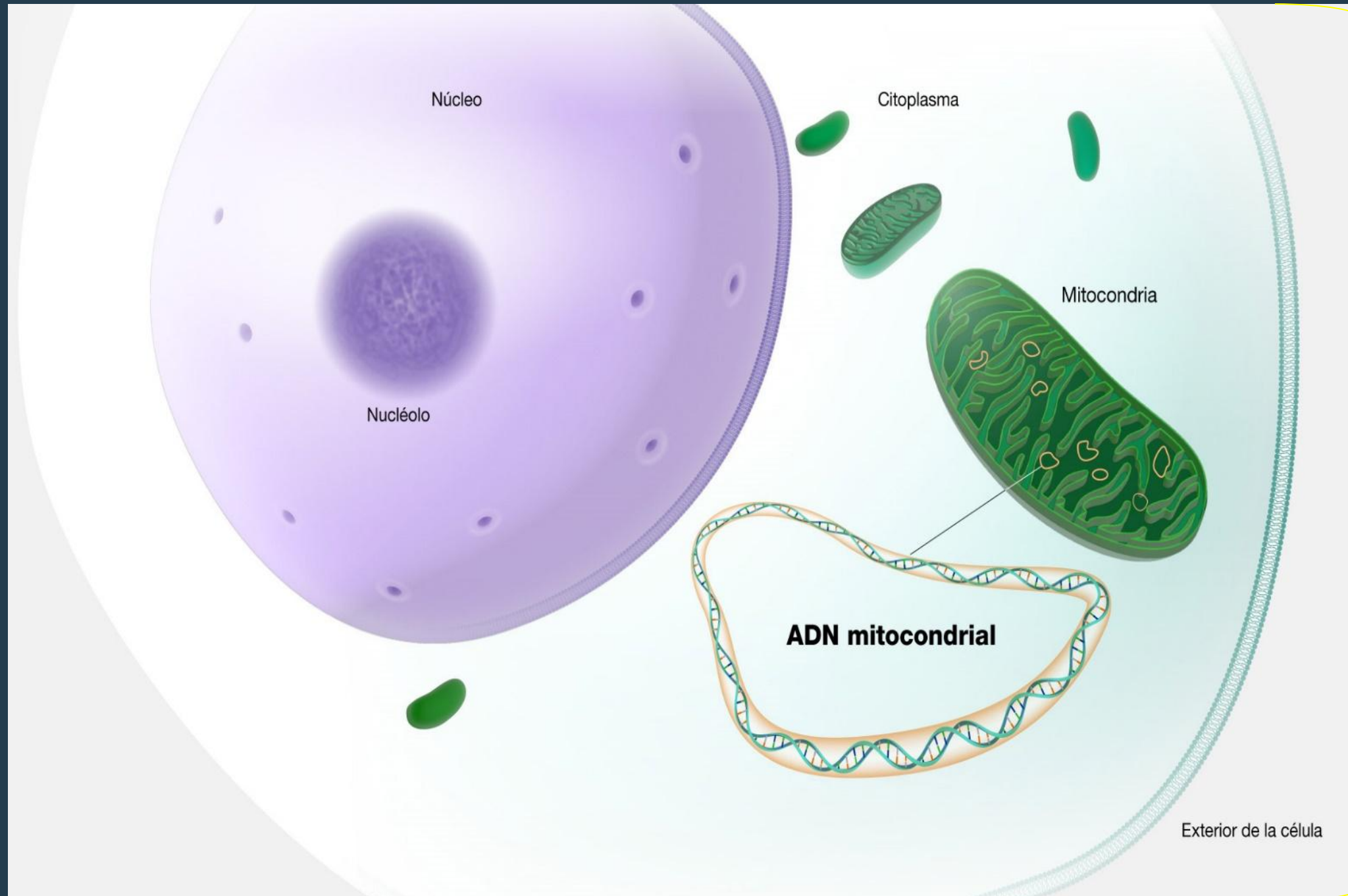
Secuencias específicas de orientación a un blanco



MITOGENOMA

- $\approx 16000 - 17000$ pb
- Célula 50-2000 mt
- Mitocondria $\approx 2 - 10$ copias de ADN (Homoplasma – Heteroplasma)
- Intrones
- Linaje materno, tasa de errores es mayor
- 37 genes: 22 tRNA, 13 protein-coding (PCGs; coding sequences - CDSs), 2 rRNA

La heteroplasma significa que coexisten diferentes variantes de mtDNA en un individuo; sus consecuencias dependen de la variante, su proporción y el tejido afectado, pudiendo ir desde ausencia de síntomas hasta enfermedad mitocondrial.



*Whole Genome Sequencing,
WGS*

Shotgun sequencing

Long-range PCR

Primer walking

Calidad, limpieza, <i>merged</i> -----	FastaQC, Trimmomatic
Ensamblaje -----	SPAdes
Anotación, ORFs-----	MITOS, Geneious Prime® 2023.2.1
Alineamiento -----	MAAFT, BMGE
Análisis filogenéticos -----	ModelFinder Bayesian Inference, MrBayes v3.2.7 Maximum Likelihood, IQ-TREE <i>Sistema operativo Linux</i> <i>Toolkits - various pipelines</i>

Importancia de los mitogenomas para comprender la diversidad

Paula A. Ossa-López; Juan E. Uribe; Héctor E. Ramírez-Chaves; Fredy A. Rivera-Páez



Systematic & Applied Acarology 29(1): 93–108 (2024)

<https://doi.org/10.11158/saa.29.1.7>

ISSN 1362-1971 (print)

ISSN 2056-6069 (online)

Article

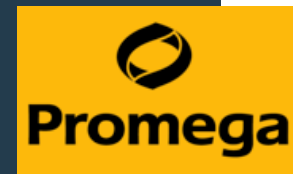
First mitochondrial genome of *Amblyomma triste* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae): Evidence for studying species within the *A. maculatum* group

PAULA A. OSSA-LÓPEZ^{1,2}, JUAN E. URIBE³, HÉCTOR E. RAMÍREZ-CHAVES^{2,4} & FREDY A. RIVERA-PÁEZ^{2*}

1. Extracción de ADN



2. Cuantificación



3. *Nextera XT DNA Library Preparation Kit*, plataforma Illumina (secuenciación masiva).

Nova Seq 6000 150 PE (150 × 2 bp; 10 Gb/sample) - long-range PCR

4. PCR



26 parejas de “*primers*”.
primer-walking sequencing



2nd Generation

- Secuenciación masiva, alto rendimiento, secuencias cortas.
- Genómica, transcriptómica.

3rd Generation

- Lecturas largas, facilita el estudio de regiones complejas del genoma y el ensamblaje.
- Menor precisión.

Calidad, limpieza, fusión



Linux



ubuntu

Ensamblaje



geneIOUS

Anotación

MITOS WebServer

Alineamiento

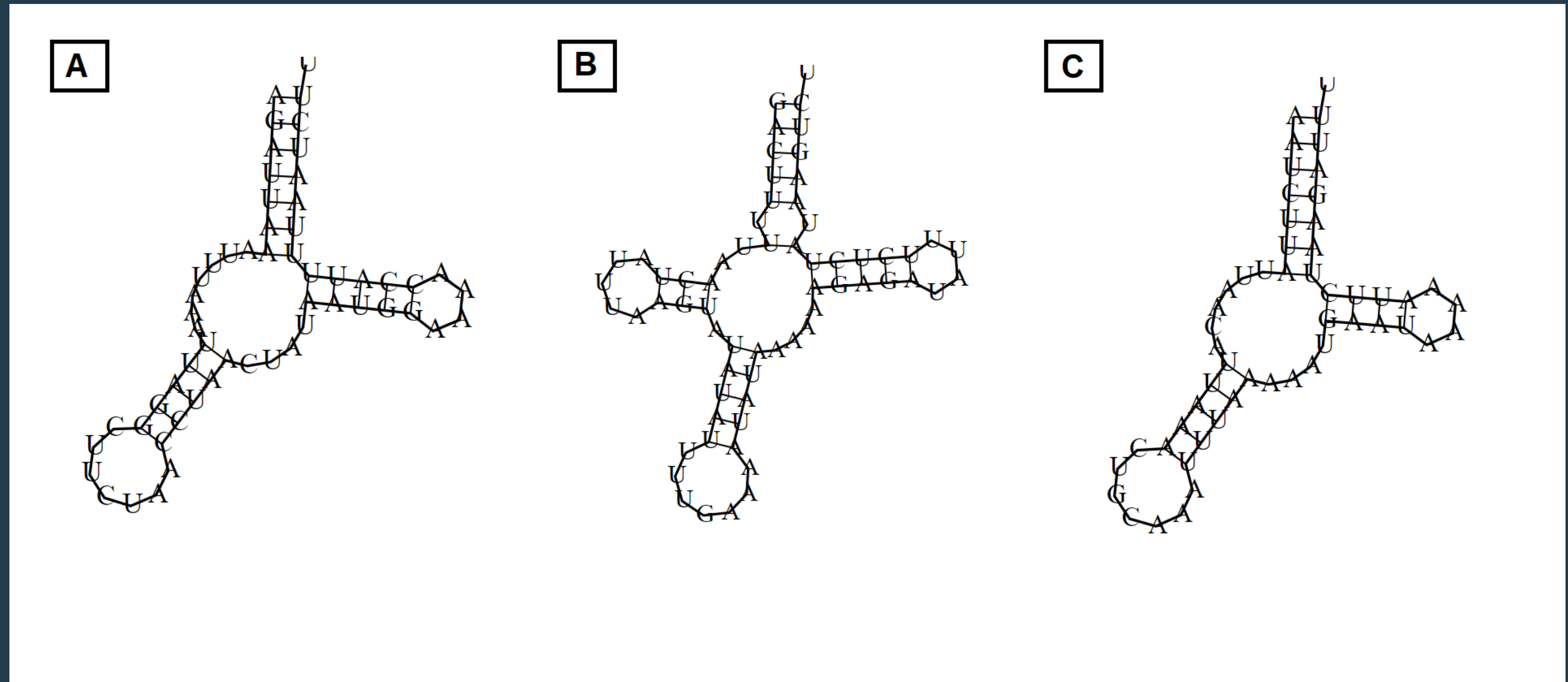


Análisis filogenéticos

PhyloSuite



*start codons inferred
are ATT and ATG,
and termination
codons are mainly
TAA and sometimes
use “T”;*



Predicción de la estructura secundaria de los genes *tRNA* de *A. triste* obtenidos con el servidor web MITOS. **A.** *tRNA-Ser^{AGA}* (S1), estructura con carencia de DHU; **B.** *tRNA-Ser^{UCA}* (S2) , estructura normal en trébol; **C.** *tRNA-Cys^{UGC}*, estructura con carencia de DHU.

Distancias (porcentaje) de los genes mitocondriales (*CDS* y *rRNA*) entre *A. maculatum* y *A. triste*, de acuerdo al método *p-distance*.

	Genes	<i>A. maculatum</i> (MW71925)
<i>A. triste</i>	atp6	3.9
	atp 8	4.3
	cox 1	4.2
	cox 2	3.0
	cox 3	3.8
	cybt	3.7
	nd1	3.6
	nd2	3.7
	nd3	5.4
	nd4	4.1
	nd4L	3.3
	nd5	5.0
	nd6	3.4
	12S	2.1
	16S	2.9

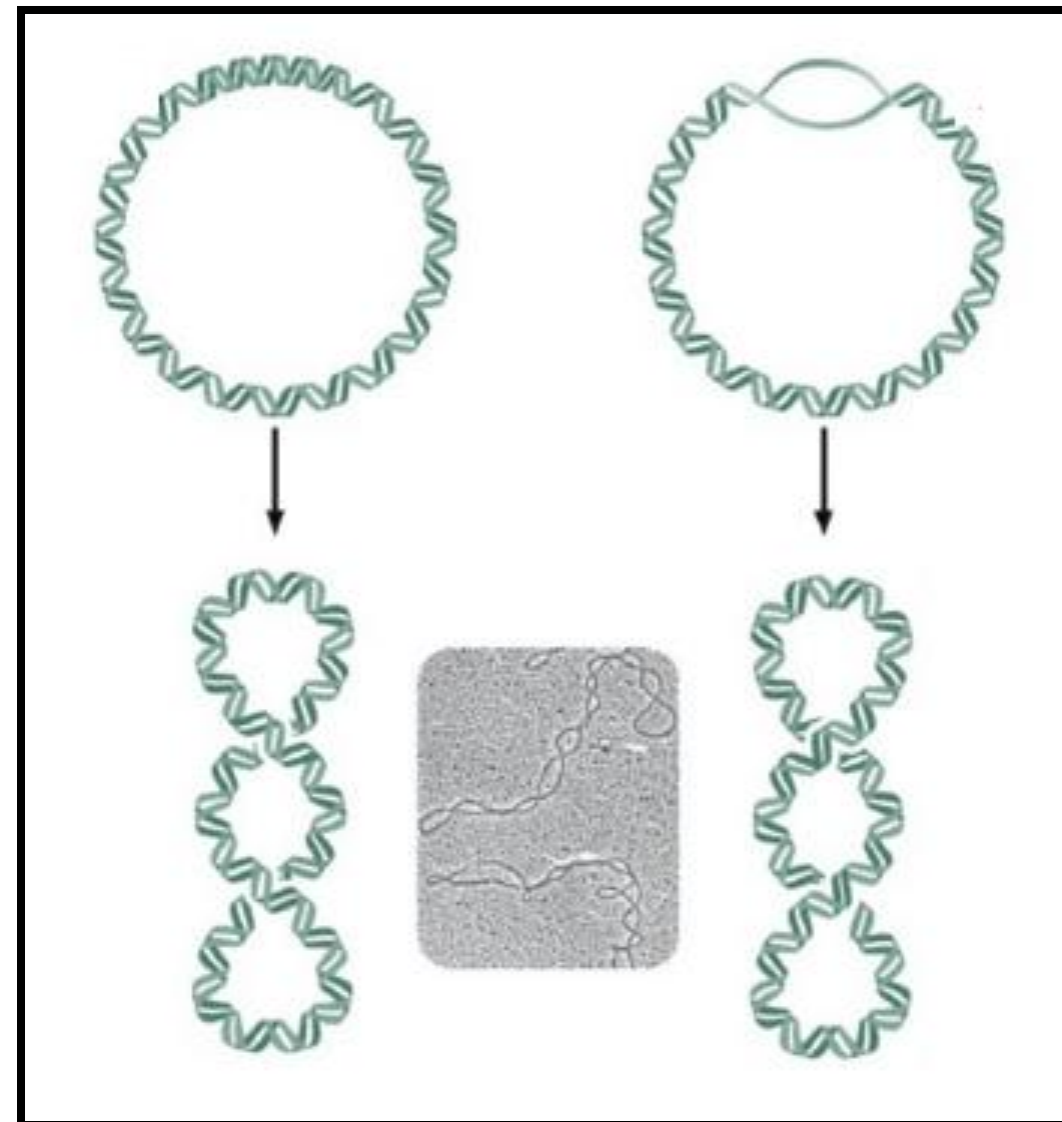
- 37 genes: 13 *protein-coding genes* “CDSs”, 22 *transfer RNA genes* “tRNAs” y dos rRNA genes; dos regiones control o *non-coding region* “NCR”.
- Contenidos de A+T; codones
- Evaluación de otros genes (*nad1*, *nad2*, ***nad5***, *cox1* y ***atp8***)

Superhélice ADN

2 ADN circulares, peso molecular idéntico con velocidad de sedimentación diferente



Superhélice + y -



Topoisomerasas

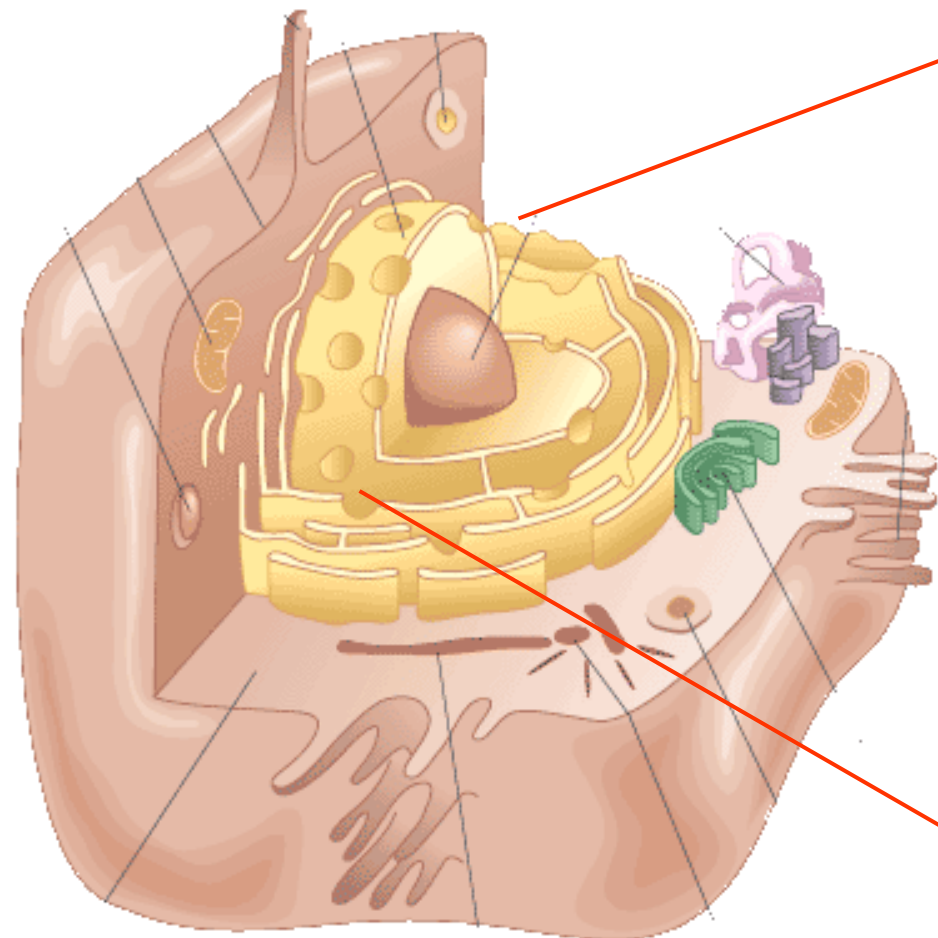


relajación

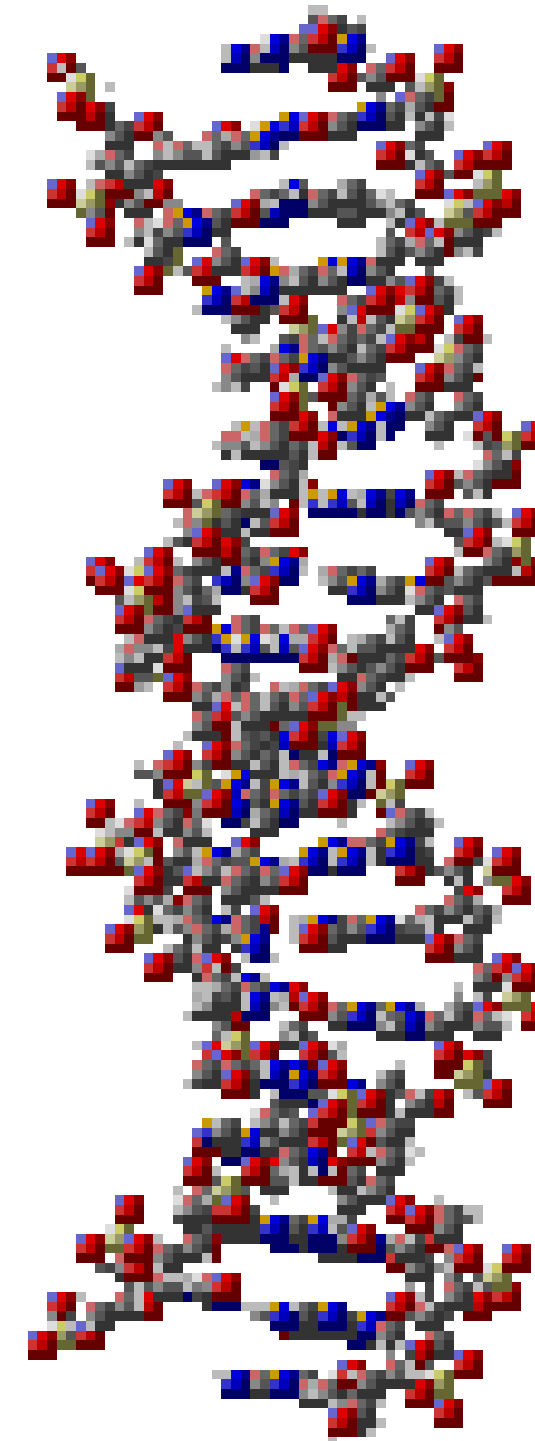
desanudar

desencadenar

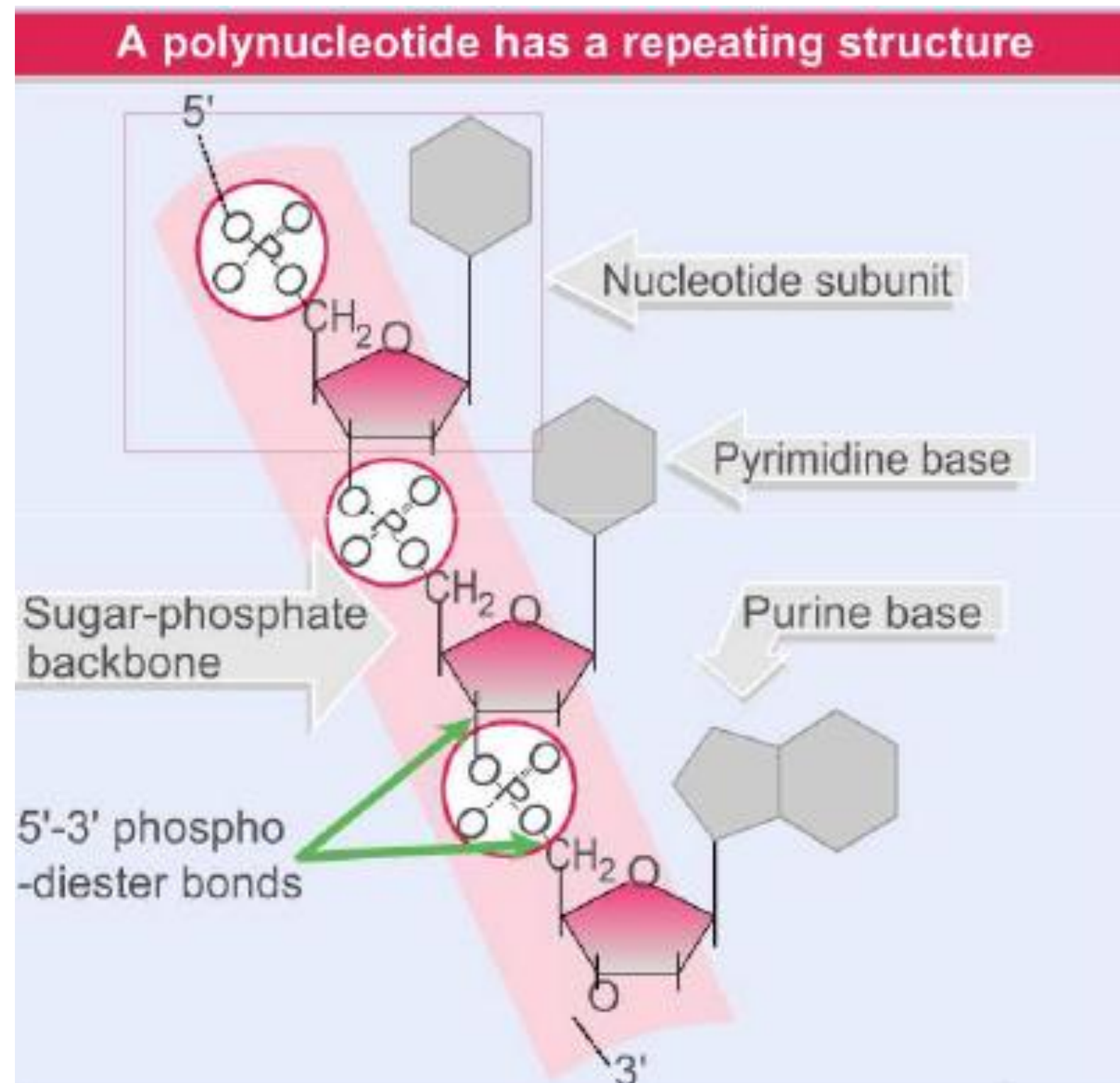
ADN



Semiconservativa



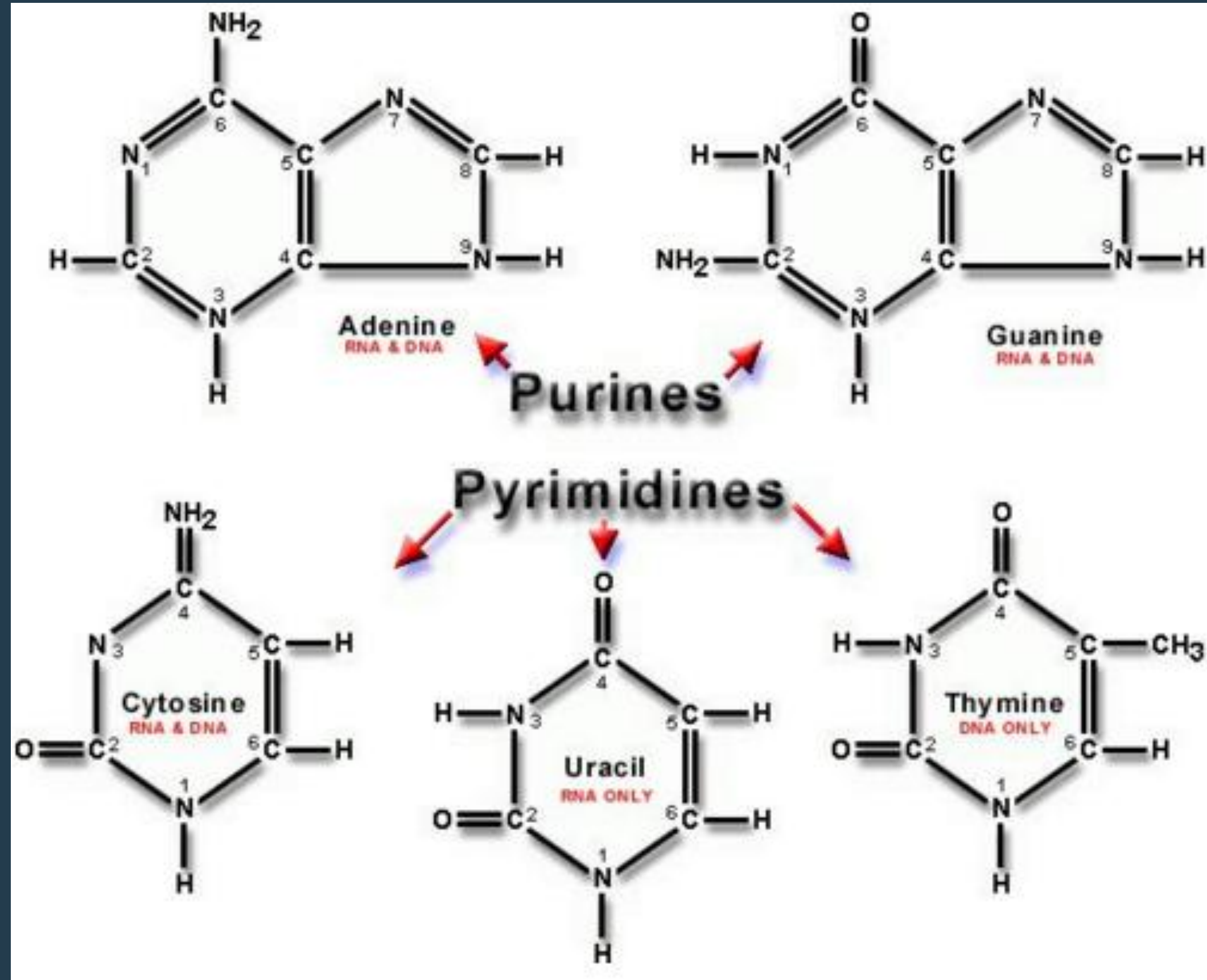
El ADN esta formado por la unión de moléculas denominadas nucleótidos



Purinas: Adenina y Guanina

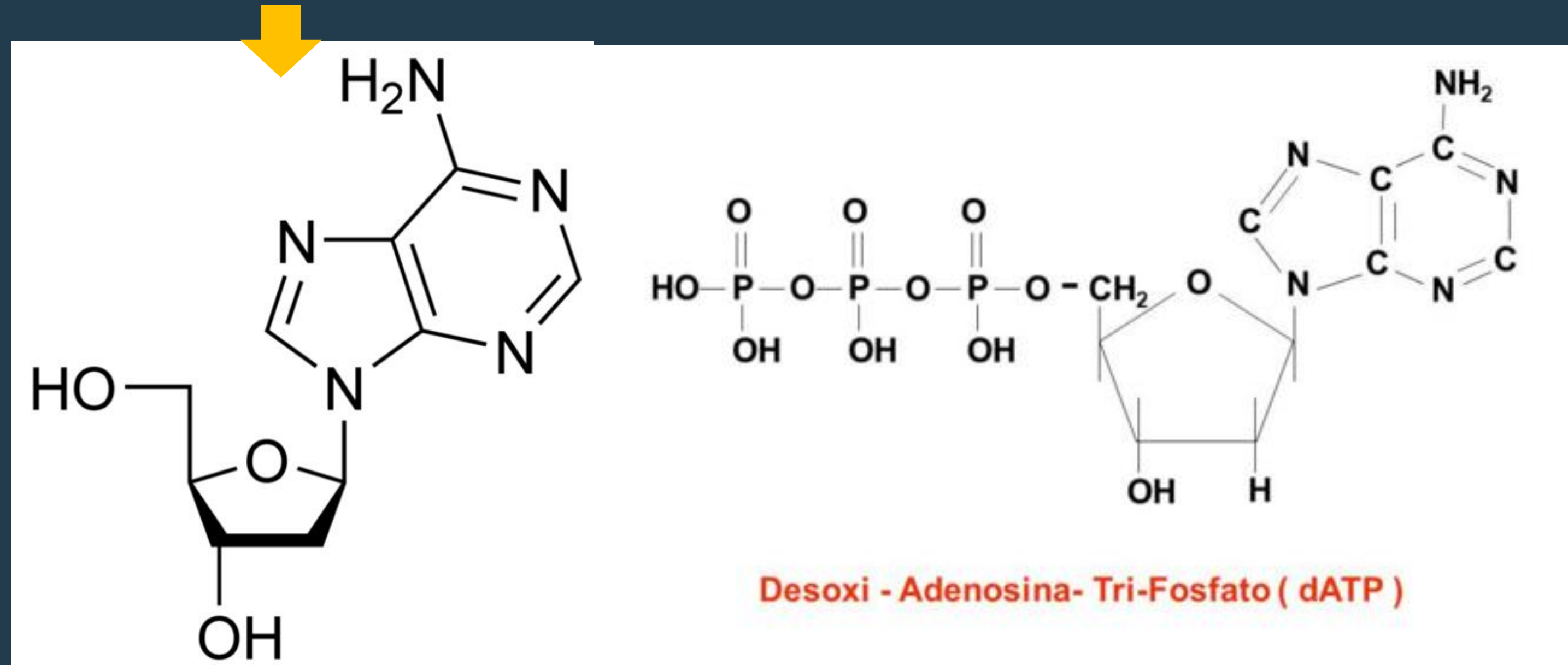
Pirimidinas: Timina, Citosina, Uracilo

Bases nitrogenadas en condiciones fisiológicas normales



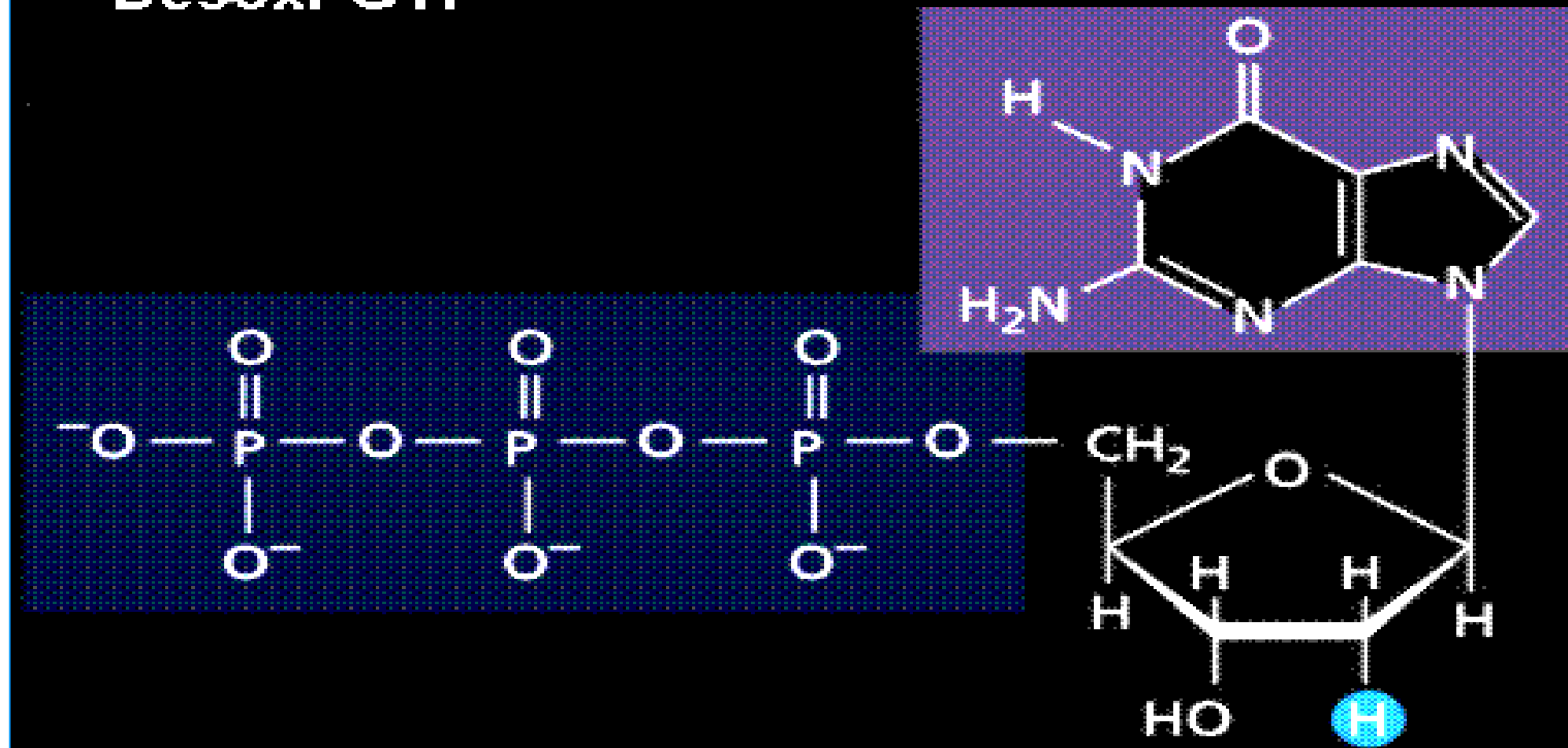
PRECURSORES DEL ADN Y ARN

2'-desoxiadenosina; 2'-desoxiguanosina; 2'-desoxicitidina; 2'-desoxitimidina

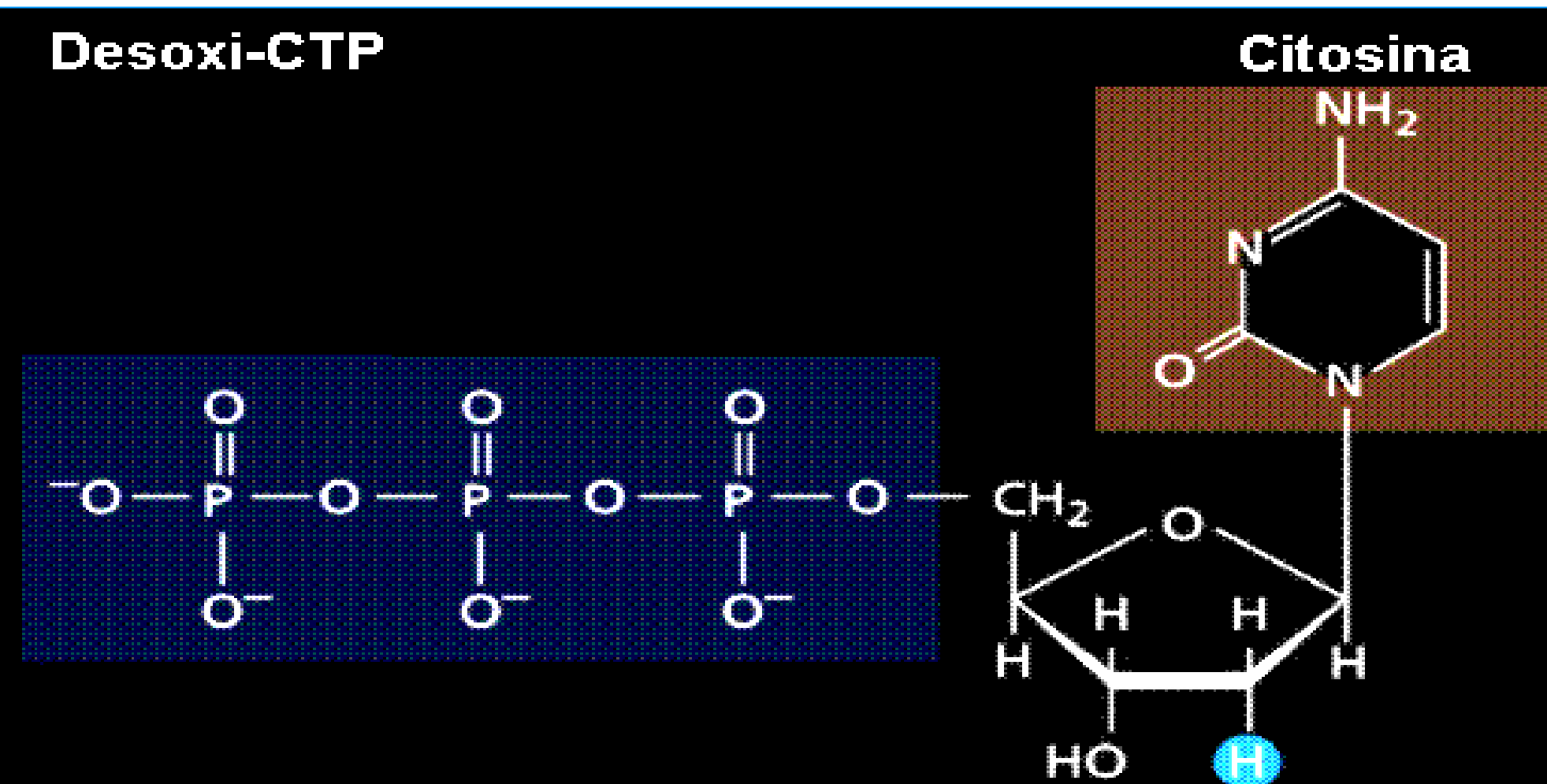


Replicación de ADN

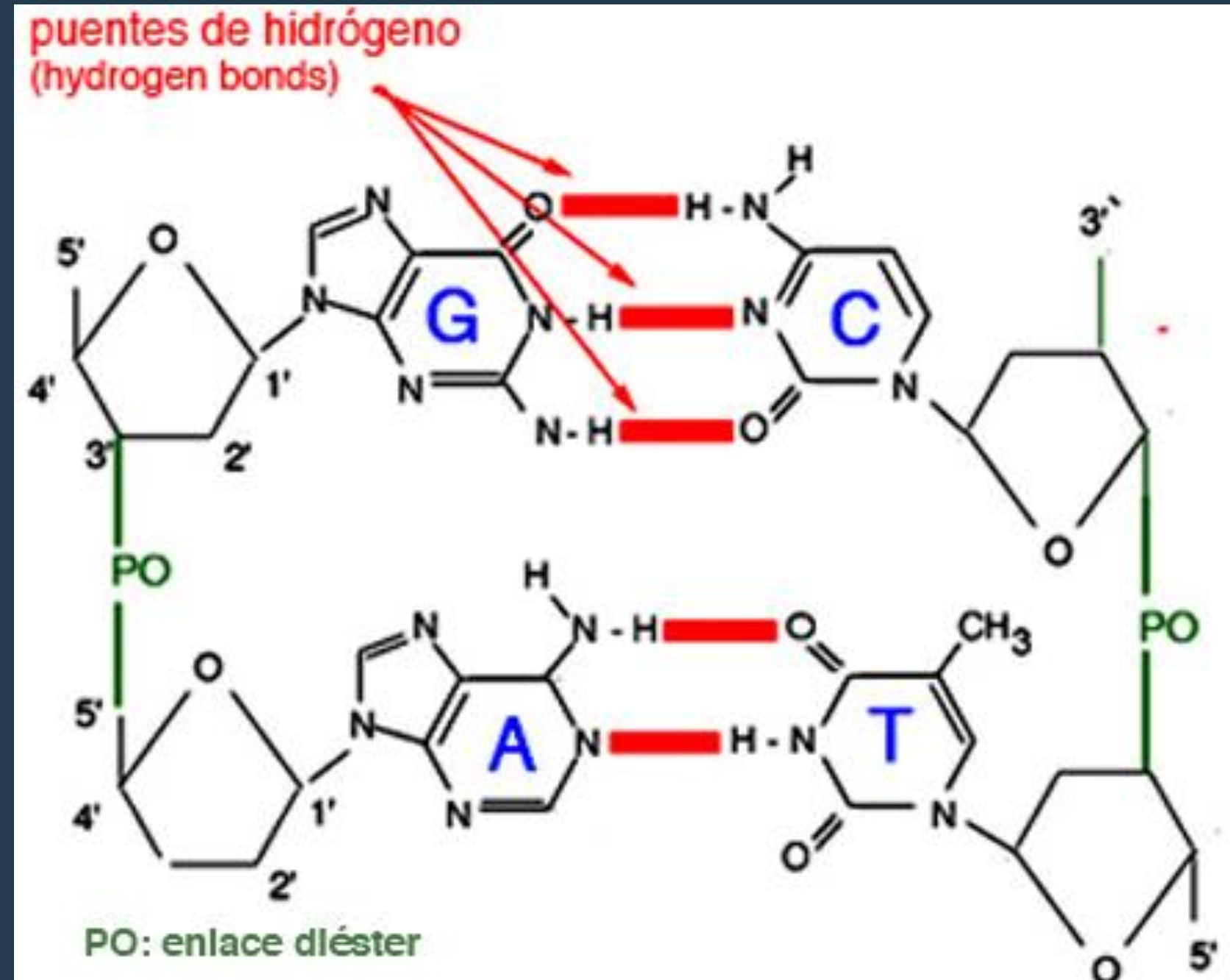
Desoxi-GTP



Desoxi-CTP



Puentes de hidrógeno



Las dos hebras son antiparalelas, es decir, que en los extremos tenemos el carbono 3' de una cadena y el 5' de la otra.

- LA HEBRA DE ADN ES HELICOIDAL

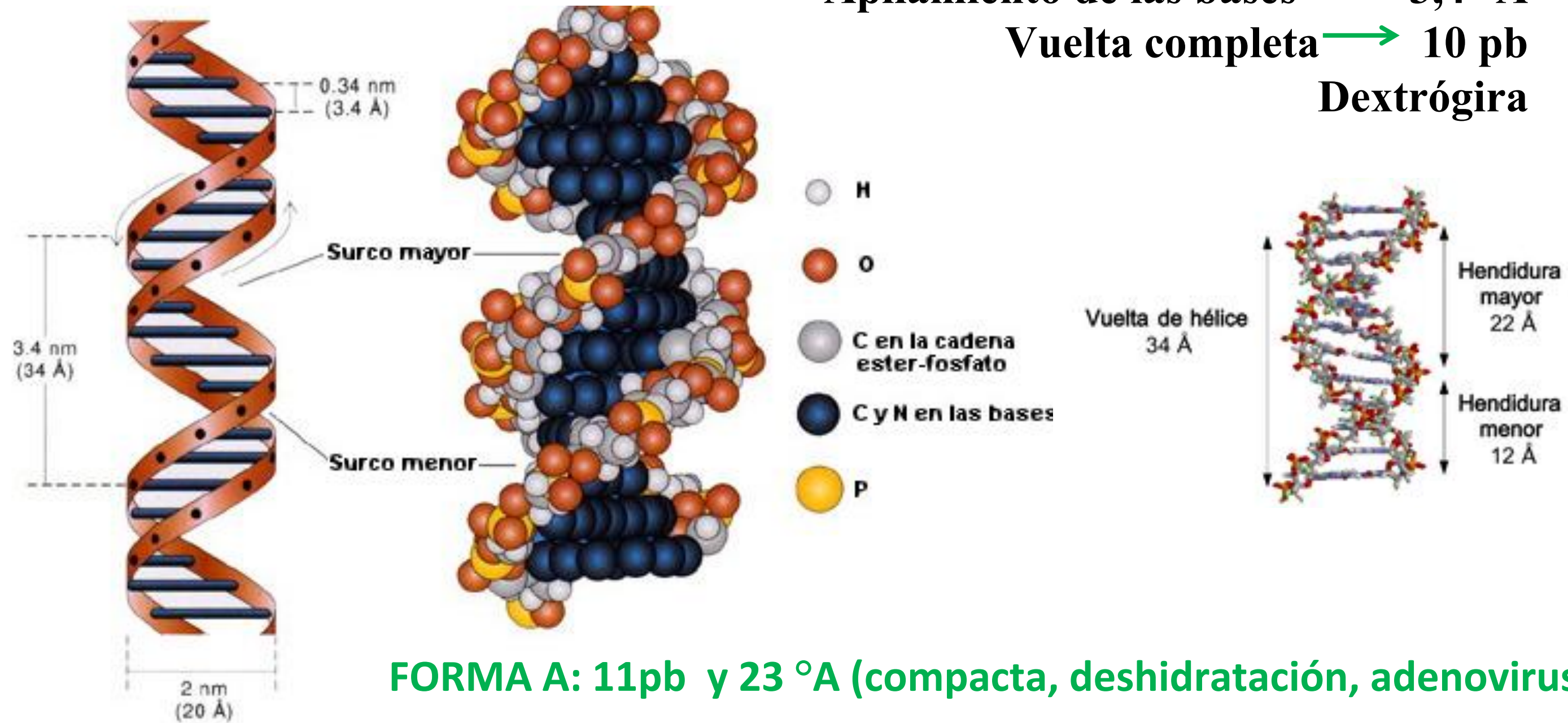
Diámetro constante → 20 °A

1 Vuelta → 34 °A

Apilamiento de las bases → 3,4 °A

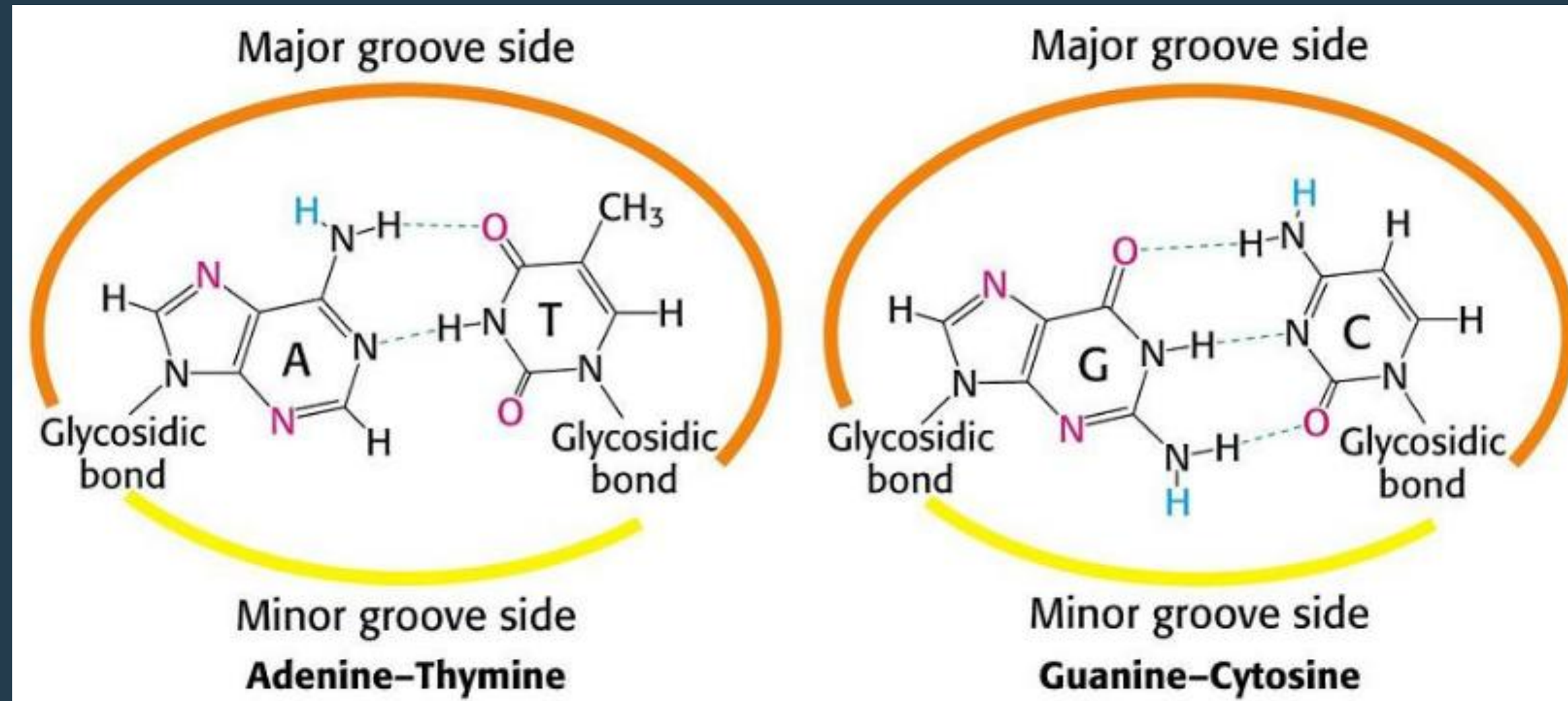
Vuelta completa → 10 pb

Dextrógira

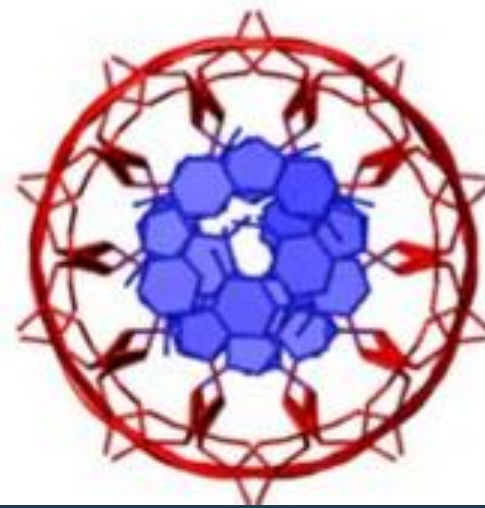


FORMA A: 11pb y 23 °A (compacta, deshidratación, adenovirus)

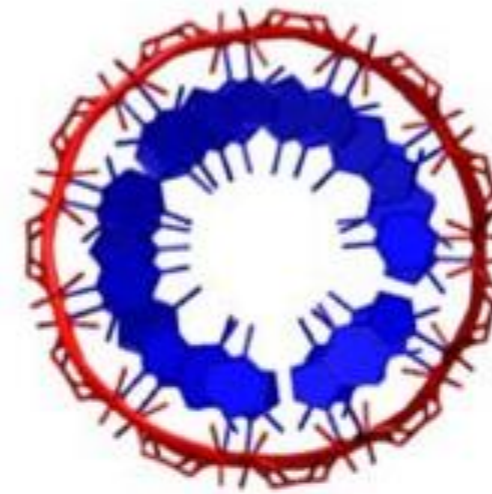
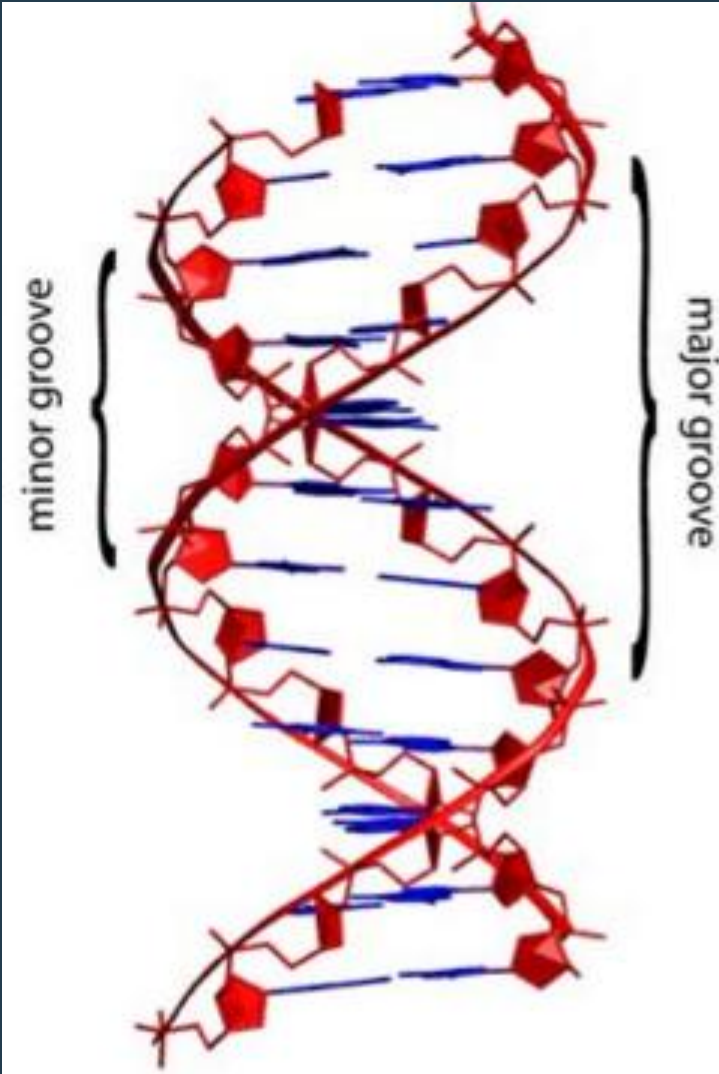
FORMA Z: Levógira, 12pb y 18 °A (G-C, salinidad, regulación de la expresión y recombinación, regiones repetidas, reorganización génica)



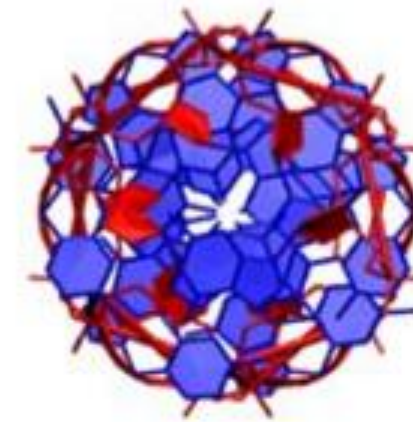
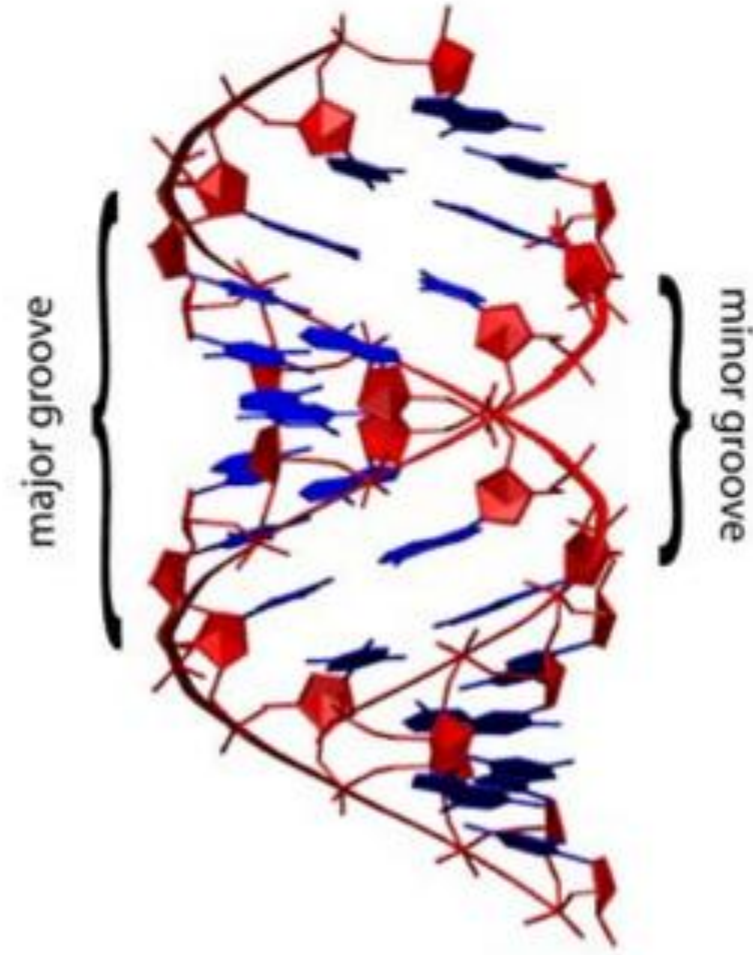
Enlaces glicosídios entre un par de bases no está diametralmente opuestos entre sí.



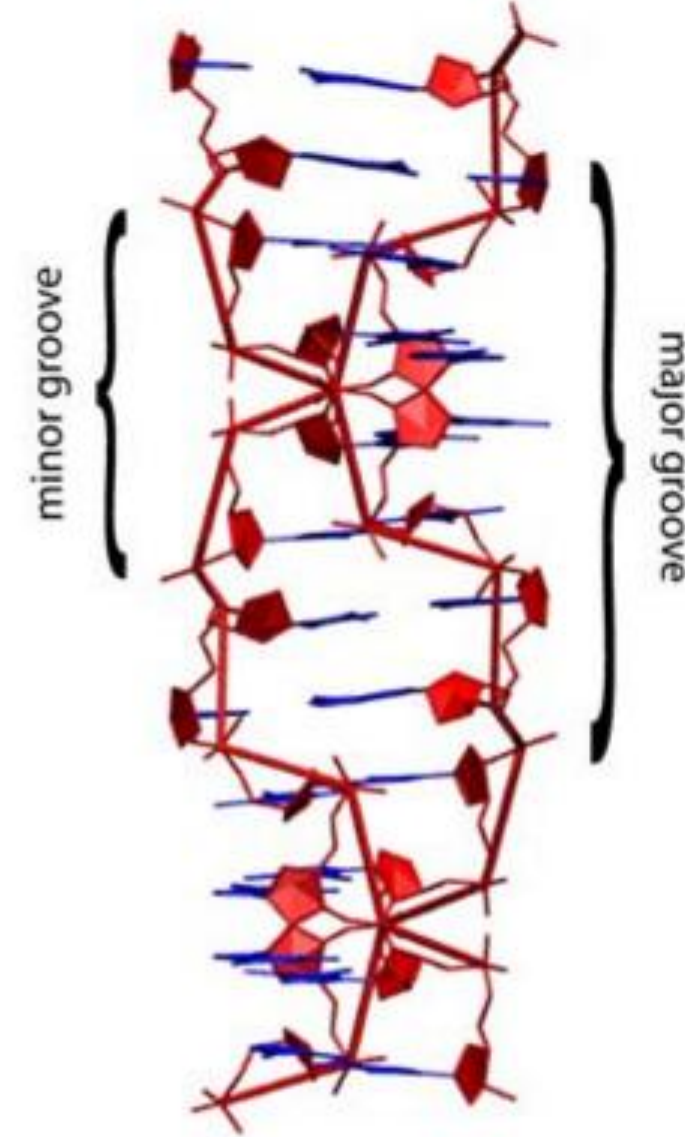
B-DNA



A-DNA



Z-DNA



Un ADN-B de doble hélice tiene un tamaño de 91500 pb.

¿Cuántas vueltas aproximadamente tiene la doble hélice?

¿Cuál es su masa molecular?

¿cuántos átomos de fósforo contiene?

Si la relación de $A+G / T+C$ en una hélice de ADN es 0,7 ¿cuánto valdrá en la molécula completa ?



	A-DNA	Z-DNA
Es una doble hélice	Sí	Sí
Es más corta que la forma B	Sí, avance por cada par de bases es menor: 0.23 nm en el A-DNA frente a 0.34 nm en el B-DNA	No, avance de 0.38 nm por cada par de bases.
Las dos hebras no son antiparalelas	No; son antiparalelas siempre en todas las formas	No
La inclinación de las bases es diferente a la forma B	Sí, mayor, 12° frente a 1.2°	Sí, mayor, 9°
Algunas bases están desapareadas	No	No
Aparece U en lugar de T	No, U es propio del RNA	No