Colegio de
San Francisco de Paula

Tema 3. Genética y evolución

3.1 Genes

Germán Tenorio
Biología NS-Diploma BI

International Baccalaureate

Idea Fundamental: Todo organismo vivo hereda un mapa de vida de sus progenitores.

Programación

3.1 Genes	
Naturaleza de las ciencias: Las mejoras tecnológicas conllevan avances en la investigación científica: los secuenciadores de genes se usan para secuenciar genes. (1.8)	
Comprensión: • Un gen es un factor hereditario que abarca una longitud determinada de ADN y que influye en una característica específica. • Un gen ocupa una posición específica en un cromosoma. • Las distintas formas específicas de un gen reciben el nombre de alelos. • Los alelos difieren entre sí en una o unas pocas bases. • Por mutación se forman nuevos alelos. • El genoma es la totalidad de la información genética de un organismo. • En el Proyecto Genoma Humano se secuenció toda la secuencia de bases de los genes humanos. **Aplicaciones y habilidades:** • Aplicación: Causas de la anemia falciforme, incluidos una mutación por sustitución de bases, un cambio en la secuencia de bases del ARNm transcrito a partir de dicha mutación y un cambio en la secuencia de un polipéptido en la hemoglobina. • Aplicación: Comparación del número de genes en humanos con otras especies. • Habilidad: Usar una base de datos para determinar las diferencias en la secuencia de bases de un gen en dos especies.	1.1.1. ADN y cromosomas. 1.1.2. Concepto de gen. 1.4. Alteraciones de la información genética. 1.4.1. Concepto de mutación: tipos. 1.4.2. Los agentes mutagénicos. 1.4.3. Consecuencias de las mutaciones. 1.4.3.1. Consecuencias evolutivas y aparición de especies. 1.4.3.2. Efectos perjudiciales: mutaciones y cáncer.

Concepto de gen[DP/PAU]

- Diversos experimentos en el siglo XIX mostraron la existencia de factores en los seres vivos que influenciaban en sus características específicas y que además eran heredables.
- Fue ya en el siglo XX cuando se inventó la palabra **gen** para designar un **factor hereditario que abarca una longitud determinada de ADN y que influye en una característica hereditaria específica, habitualmente correspondiente a una sola proteína o un solo ARN**.
- Durante el ciclo celular, el ADN eucariota siempre se encuentra en forma de cromatina excepto el momento en el que se divide, que se condensa pra formar los **cromosomas**, perfectamente visibles al microscopio durante la metafase mitótica.

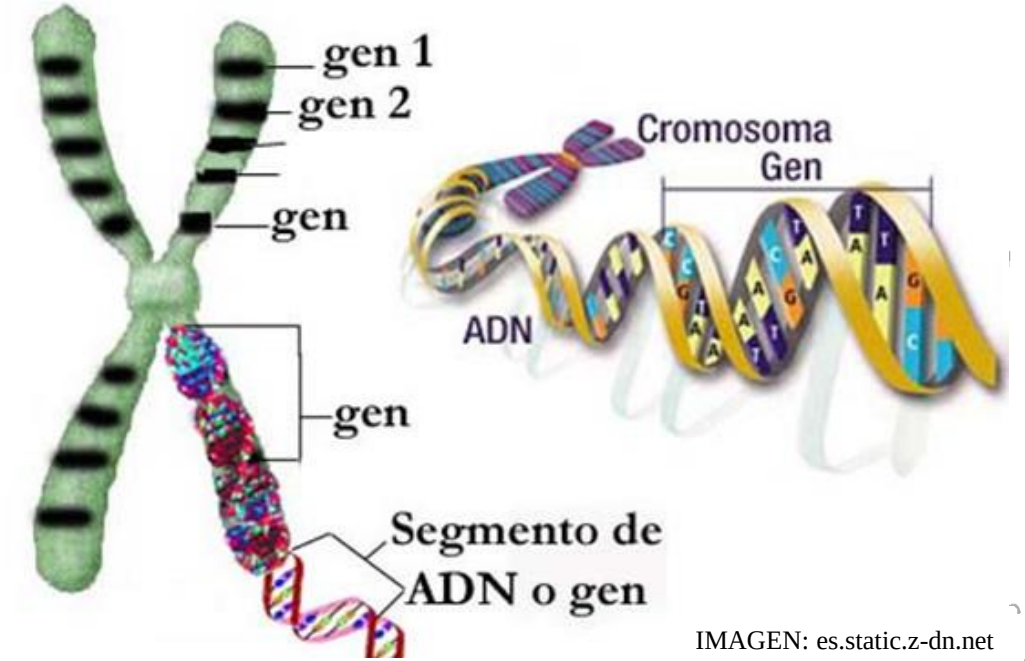


IMAGEN: es.static.z-dn.net

Concepto de locus DP/PAU

- Los genes se localizan, por tanto, en los cromosomas, y más concretamente, la **posición específica que ocupa un gen en un cromosoma** se denomina **locus**.
- Dentro de una misma especie, un gen concreto siempre ocupa el mismo locus de un determinado cromosoma, como el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 humano.

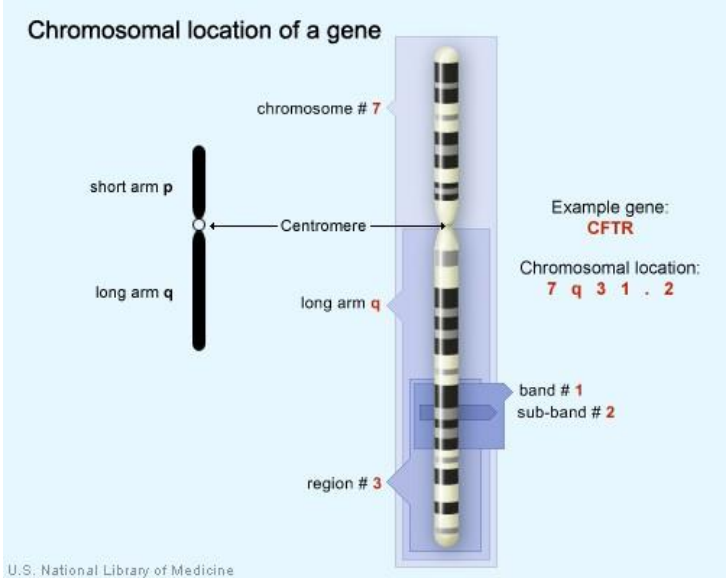


IMAGEN: ghr.nlm.nih.gov

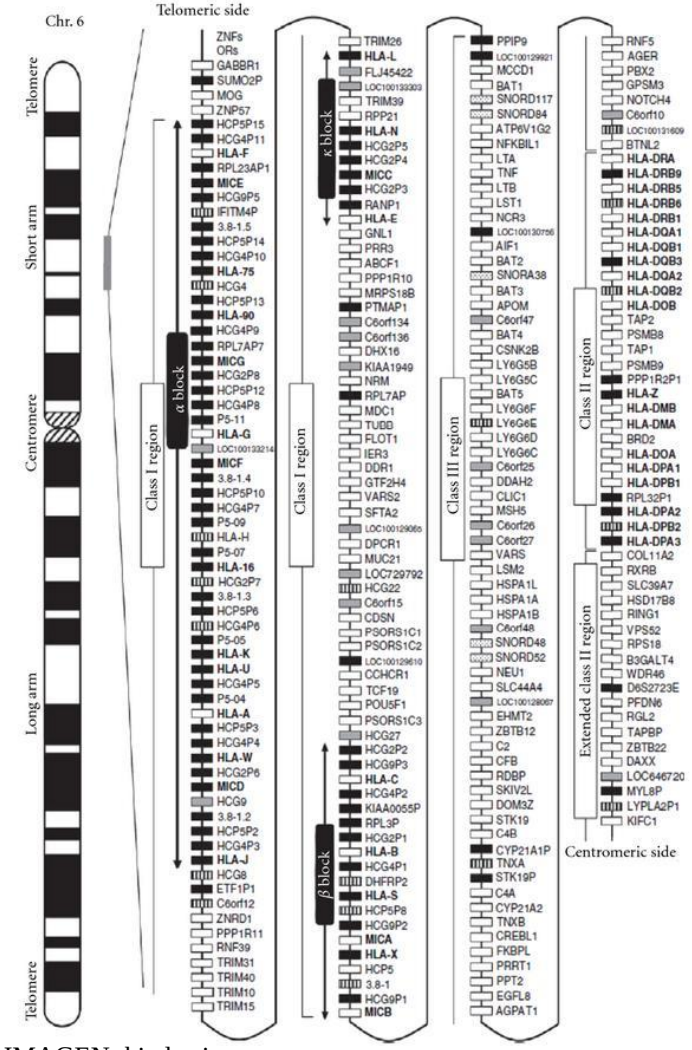


IMAGEN: hindawi.com

APLICACIÓN: Comparando el número de genes humanos con el de otras especies[DP]

- ¿Cuántos genes tiene un ser vivo? ¿Es constante el número de genes? ¿Existe algún patrón? Intenta responder estas preguntas a partir de la siguiente tabla:

Grupo	Especie	Nº de genes
Procariotas	*Eschericihia coli*	3 200
	Synechococcus elongatus	2 600
Protoctista	*Trichomonas vaginalis*	60 000
Hongos	*Saccharomyces cerevisiae*	6 000
Plantas	*Arabidopsis thaliana*	26 000
	Cebolla	27 350
	Oryza sativa	41 000
Animales	*Homo sapiens*	23 000
	Drosofila melanogaster	14 000
	Caenorhabditis elegans	19 000

Concepto de alelo[DP/PAU]

- Las células humanas son diploides (2n=46), es decir, poseen dos juegos de cada cromosoma. Así, todas las células humanas (excepto los gametos) poseen dos copias (una paterna y otra materna) de cada uno de los 22 cromosomas autosómicos y 1 sexual que tenemos.
- Cada una de las dos copias de un mismo cromosoma se denominan **cromosomas homólogos**, los cuales poseen los mismos genes localizados en los mismos locus (loci en plural).
- Sin embargo, los cromosomas homólogos pueden presentar **distintas formas específicas de un mismo gen**, conocidas como **alelos**.

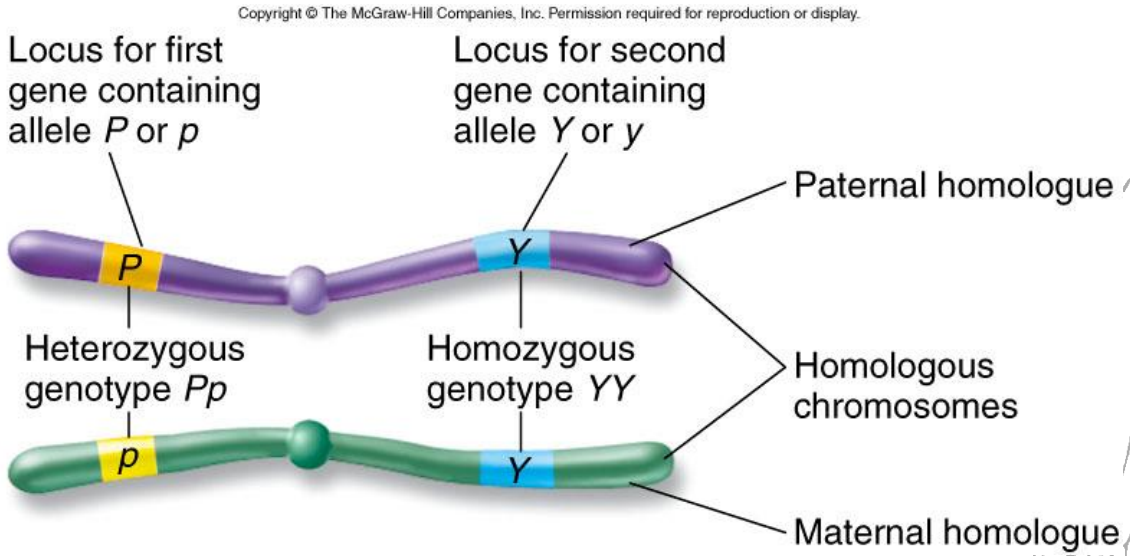


IMAGEN: zo.utexas.edu

Concepto de alelo[DP/PAU]

- En los organismos diploides, como las células humanas y la mayoría de células animales y vegetales, las dos copias del gen en los cromosomas homólogos puedes ser iguales, es decir, el mismo alelo, o pueden ser diferentes, alelos distintos.
- Pero un gen, puede tener más de dos alelos (**alelos múltiples**), como ocurre con el gen que codifica para el color del pelaje en los ratones, que posee un alelo para el color amarillo, otro para el gris y otro para el negro.

IMAGEN: ringneckdove.com

The laboratory mouse, *Mus musculus*, also exhibits the extension series of alleles as noted in the chicken from L-R: black agouti and recessive yellow.

- Los mismo ocurre en los humanos, donde existen 3 alelos del gen que determina el sistema de grupos sanguíneos ABO.

Diferencia entre alelos[DP/PAU]

- Un gen consiste en una secuencia de ADN formada de cientos o miles de pares de bases (nucleótidos), de manera que los diferentes alelos de un gen tienen pequeñas variaciones en su secuencias.
- Un alelo por tanto, es **una forma específica de un gen que difiere de otros alelos en una o varias bases** y que ocupa el mismo locus que los otros alelos del gen.

```
Surti        GTTCTAGGAAATGAGATCATTCCCCTCACTTGGCAACCAGGACGAGGGGTCATCCCAGCG 60
Mehsani      GTTCTAGGAAATGAGATCATTCCCCTCACTTGGCAACCAGGACGAGGGGTCATCCCAGCG 60
Jafarabadi   GTTCTAGGAAATGAGATCATTCCCCTCACTTGGCAACCAGGACGAGGGGTCATCCCAGCG 60
Reference    GTTCTAGGAAATGAGATCATTCCCCTCACTTGGCAACCAGGACGAGGGGTCATCCCAGCG 60
             ************************************************************

Surti        CTGTCTTCCATTCTAGTTTACCCCAGTCGTTTGAGGGTTAAAATCATAGAGTATGCTTGA 120
Mehsani      CTGTCTTCCATTCTAGTTTACCCCAGTCGTTTGAGGGTTAAAATCATAGAGTATGCTTGA 120
Jafarabadi   CTGTCTTCCATTCTAGTTTACCCCAGTCGTTTGAGGGTTAAAATCATAGAGTATGCTTGA 120
Reference    CCGTCTTCCAGTCTAGTTTACCCCAGTCGTTTGAGGGTTAAAATCATAGAGTATGCTTGA 120
             * ******** ***************************************************

Surti        GATGGTCTTTTTTTCATTTCTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGAATATAAAATT 180
Mehsani      GATGGTCTTTTTTTCATTTCTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGAATATAAAATT 180
Jafarabadi   GATGGTCTTTTTTTCATTTCTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGAATATAAAATT 180
Reference    GATGGTCTTTTTTTCATTTTTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGAATATAAAATT 180
             ******************* ****************************************

Surti        GCTCGCCCATCCTCCACG 198
Mehsani      GCTCGCCCATCCTCCACG 198
Jafarabadi   GCTCGCCCATCCTCCACG 198
Reference    GCTCGCCCATCCTCCACG 198
             ******************
```

IMAGEN: ibic.lib.ku.ac.th

- Los nuevos alelos surgen de otros **por mutación génica**.
- La imagen adjunta muestra la secuencia de 3 alelos del gen IGF-1 de búfalos de la India.

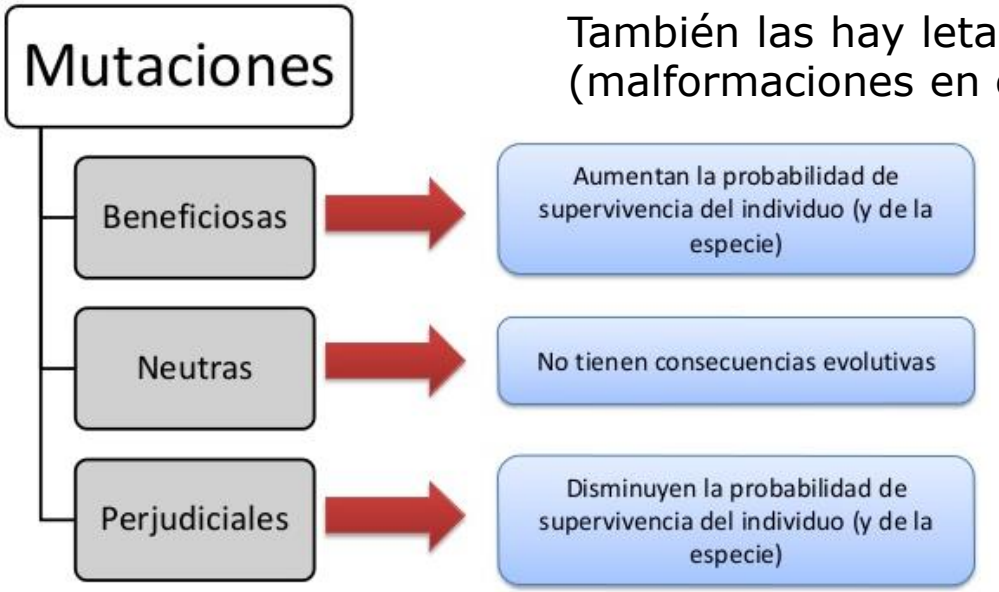
Mutaciones DP/PAU

- Las **mutaciones** son cambios al azar en el genoma, y se definen como un **cambio heredable de la secuencia de nucleótidos de un cromosoma**, es decir, **alteraciones genéticas**.
- Las mutaciones se pueden clasificar según varios criterios:

CRITERIO	TIPO DE MUTACIÓN
Células afectadas	Somáticas (no se transmiten a la descendencia) Germinales (se transmiten a la descendencia)
Causas	Naturales o espontáneas Inducidas por agentes mutagénicos
Efectos	Neutras, beneficiosas o perjudiciales
Tipo de expresión génica	Dominantes, recesivas o codominantes
Alteración	Génicas (afectan a la secuencia de un gen) Cromosómicas (afectan a la su estructura) Genómicas (afectan al número de cromosomas)

Consecuencias de las mutaciones DP/PAU

- **Según sus efectos**, las mutaciones pueden se:
  - **Neutros**, ya que no se expresan. Los cambios afectan a intrones, cambian un triplete por otro sinónimo, etc. Son, por tanto, compatibles con la vida.
  - **Perjudiciales**, ya que sí se expresan y ocasionan alteraciones en la función de proteínas. Pueden ser más o menos graves, pero los organismos portadores pueden vivir. Ejemplos son enfermedades genéticas como la anemia falciforme, albinismo, fenilcetonuria.



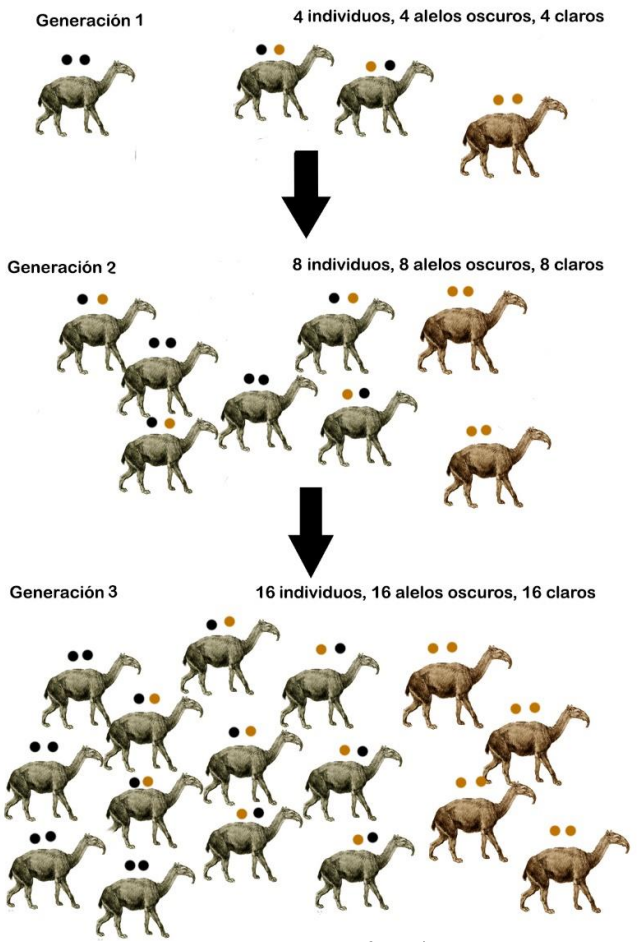
También las hay letales, cancerígenas y teratógenas (malformaciones en el feto)

- **Beneficiosas**. Pocas veces ocurre que la mutación mejora un gen (siempre en relación con el medio ambiente existente).

Efecto beneficioso de las mutaciones: Evolución DP/PAU

- En el caso de las **mutaciones beneficiosas**, los individuos portadores de esta información poseen ventajas adaptativas respecto al resto. Este gen mutado, por **selección natural** (que opera mediante la reproducción diferencial), puede sustituir al gen salvaje (original) en la mayoría de los individuos de la población (evoluciona la población, no el individuo).
- La **evolución** es la consecuencia de la selección natural y consiste en el cambio progresivo de las frecuencias con que aparecen los distintos alelos en el conjunto de genes de la población, de manera que será más frecuente encontrar los alelos correspondientes a las combinaciones génicas más eficaces, pues los portadores de estas combinaciones o genotipos dejarán más descendientes que heredarán estos alelos.

Video1



Mutaciones espontáneas o endógenas DP/PAU

- **Según sus causas**, las mutaciones pueden ser espontáneas o inducidas. Así, hay casos en los que las mutaciones se han producido porque los enzimas responsables de la replicación del ADN (ADN polimerasas) se equivocan y sus errores no son corregidos. Estas mutaciones son estrictamente **espontáneas**.
- Otras veces estas mutaciones espontáneas se producen también de forma natural por la propia actividad celular o por las propias condiciones ambientales del medio interno. Por ejemplo, destacan:
- Radicales libres generados en el metabolismo, fluctuaciones térmicas, errores de apareamiento y transposones.
- Estas mutaciones también pueden ser provocadas o **inducidas** por ciertos agentes, denominados mutágenos exógenos.

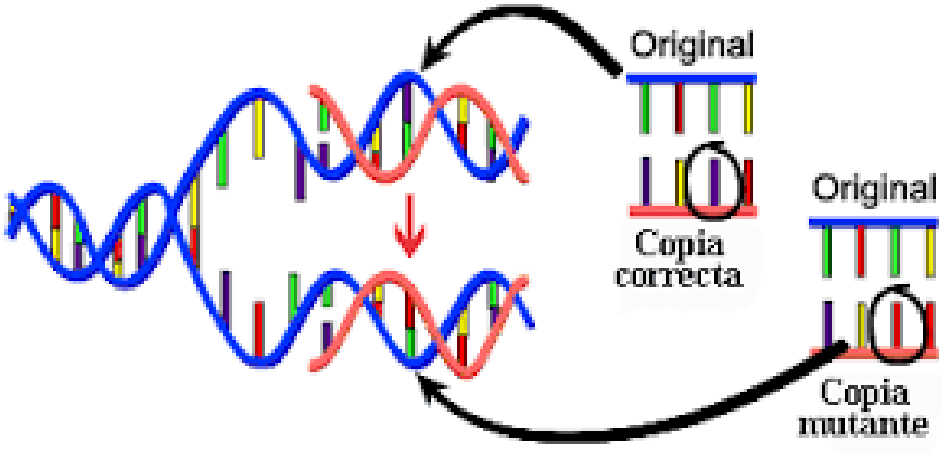


IMAGEN: http://agbrmutazioni.blogspot.com.es

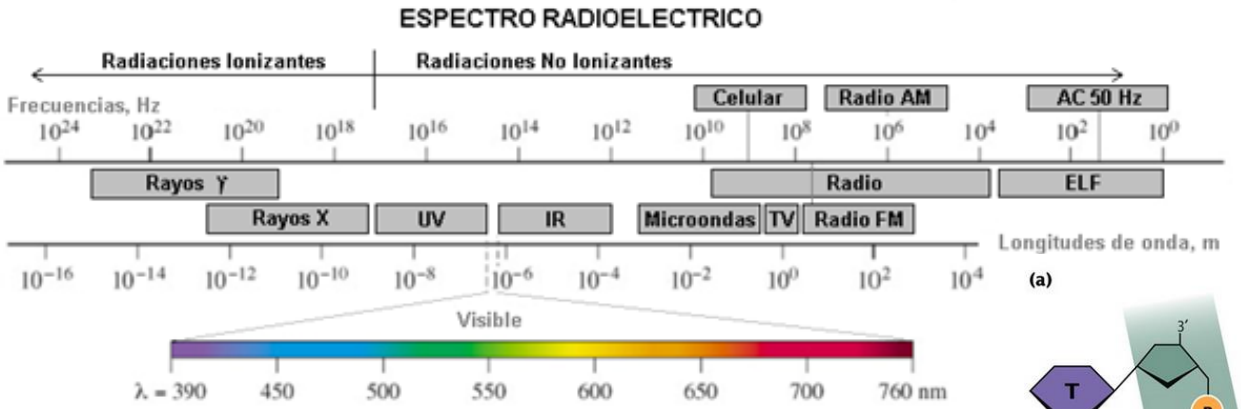
Mutaciones inducidas o exógenas DP/PAU

- Como se ha comentado, los **mutágenos** son sustancias que provocan o inducen mutaciones.
- Los mutágenos presentan diferente naturaleza, pudiéndose clasificar como agentes físicos, químicos o biológicos.

Físicos	Químicos	Biológicos
Radiación ionizante	Análogos de bases	Virus
Radiación no ionizante	Agentes reactivos	Transposones

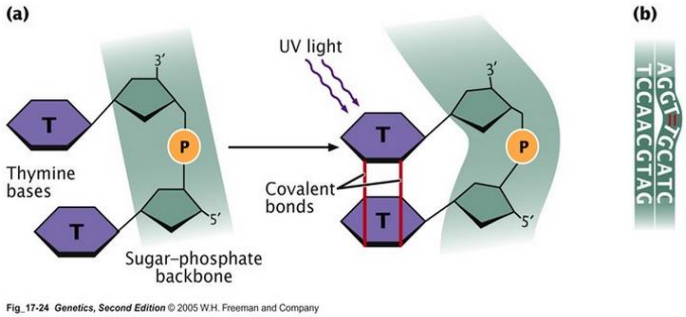
Causas de las mutaciones: Mutágenos físicos[PAU]

- **Radiación ionizante.**
  - Longitud de onda muy corta (muy energéticos).
  - Rayos gamma, rayos X.
  - Causan roturas de cromosomas y modificaciones de bases nitrogenadas (mutaciones génicas).



Animación1

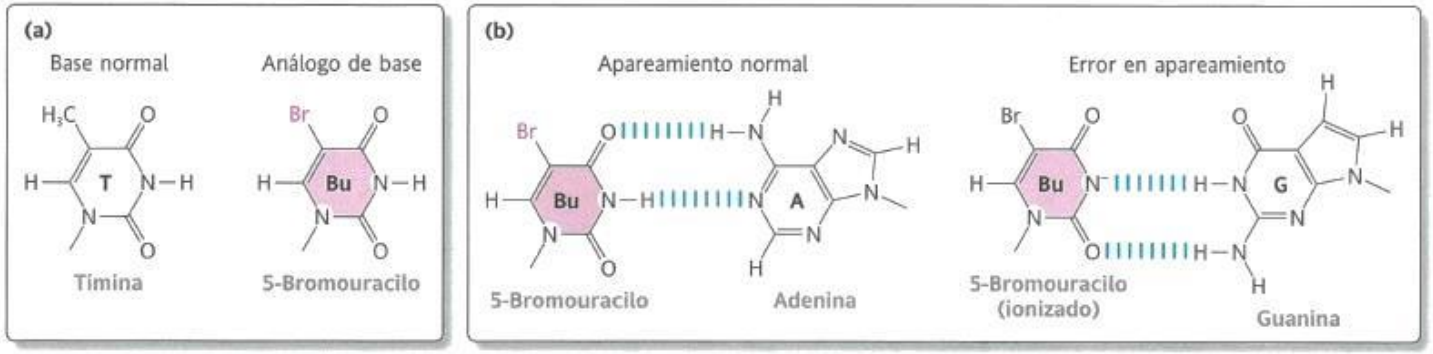
IMAGEN: http://www.ispch.cl/



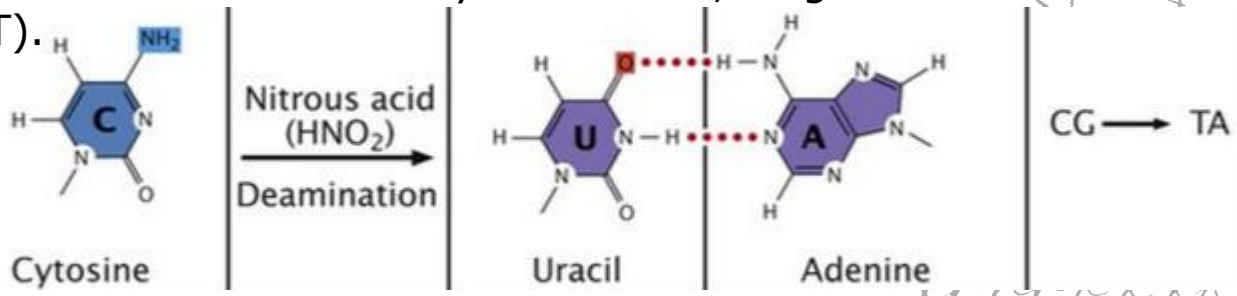
- **Radiación no ionizante.**
  - Rayos ultravioleta.
  - Forman dímeros de Timina o Citosina que desorganizan el ADN.
  - Pueden provocar la aparición de melanomas.

Causas de las mutaciones: Mutágenos químicos[PAU]

- Los **análogos de bases** tienen similitud estructural con las bases nitrogenadas, como el **5-bromouracilo** con la timina, y se incorporan en el ADN que se replica en lugar de la base correspondiente, permitiendo el apareamiento posterior con la guanina en lugar de adenina.



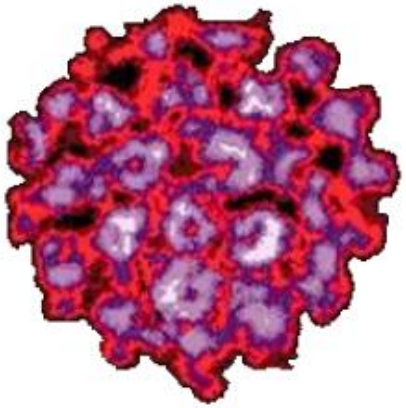
- Hay **moléculas que reaccionan** directamente con el ADN que no está replicándose, ocasionando cambios químicos en las bases, lo que provoca apareamientos incorrectos. Un ejemplo es el **ácido nitroso,** que provoca la desaminación oxidativa de la adenina y la citosina, originando transiciones (A por G o C por T).



Causas de las mutaciones: Mutágenos biológicos[PAU]

- **Virus.**

  Ciertos virus pueden producir cambios en la expresión de algunos genes (retrovirus, adenovirus, etc.).



Virus de papiloma

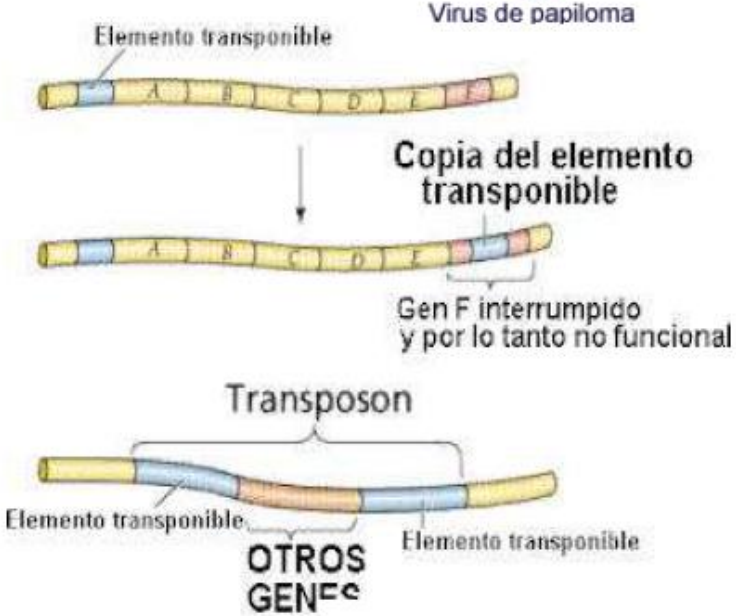
- **Transposones.**

Animación2

  * Son segmentos móviles de ADN que pueden cambiar de posición, trasladándose a otro lugar del cromosoma en el que se encuentran o a otro cromosoma distinto.

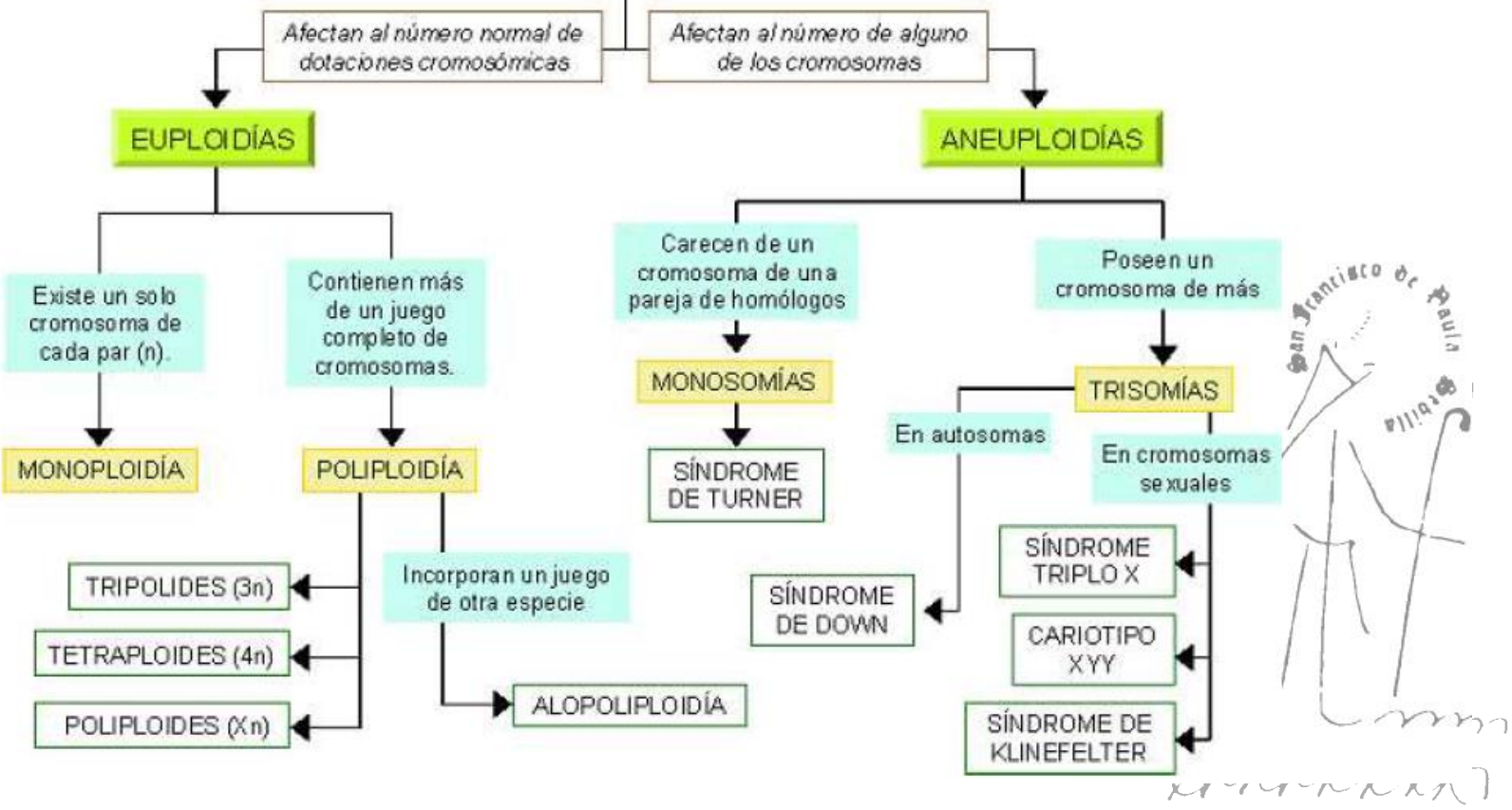
  * Se han encontrado en todo tipo de organismos.

  * Pueden originar mutaciones al producir inactivación o activación génica no deseada al insertarse en genes estructurales o reguladores.



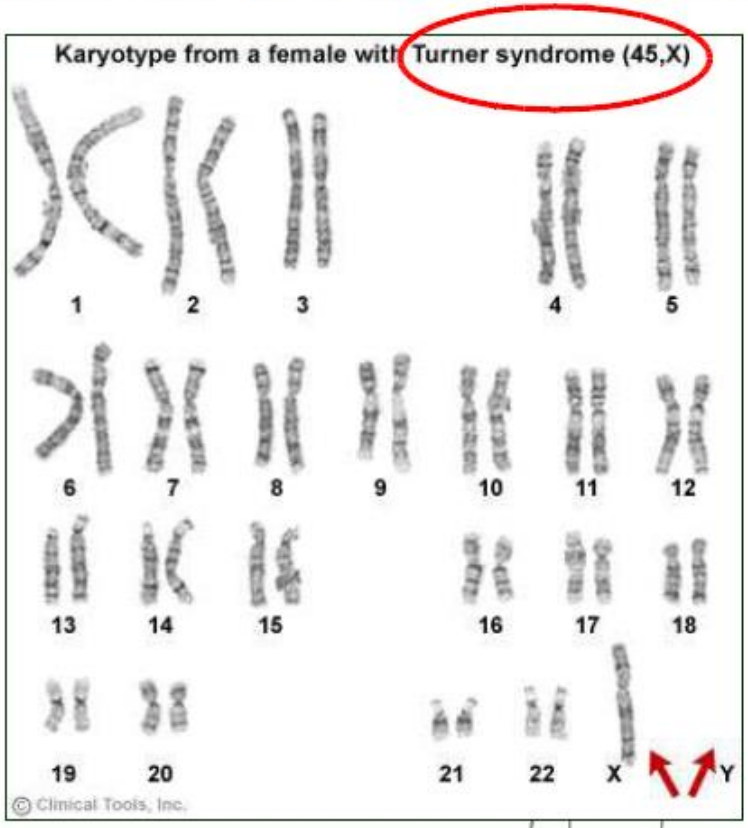
Mutaciones genómicas[DP/PAU]

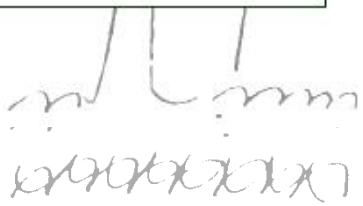
- **Según la cantidad de material genético afectado** (alteración provocada), las mutaciones pueden ser: génicas, cromosómicas y genómicas.
- Las mutaciones de tipo **GENÓMICAS** afectan al genoma y varían el número de cromosomas. Pueden ser:



Mutaciones genómicas[PAU]

- **Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (monosomía en cromosomas sexuales)**

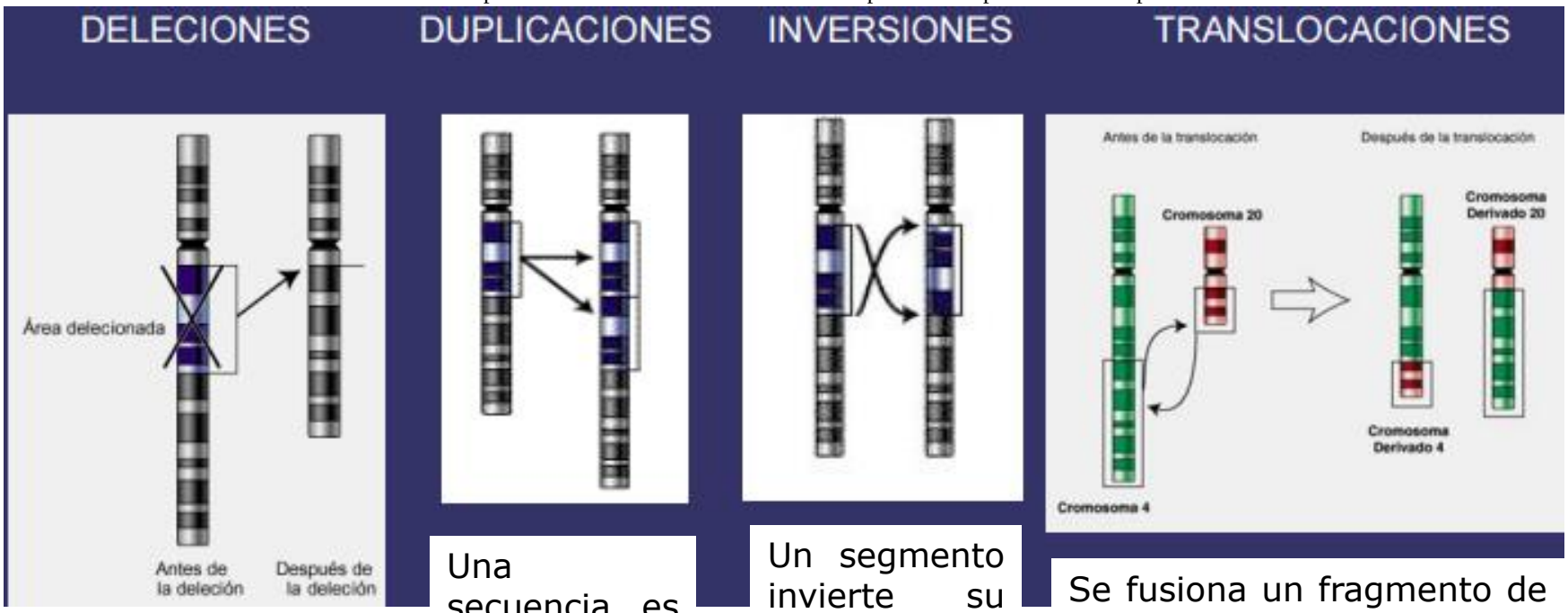




Mutaciones cromosómicas[DP/PAU]

- Las **mutaciones cromosómicas** afectan a grandes trozos de cromosomas y son observables en la profase I de la meiosis, cuando los cromosomas están apareados, y en el cariotipo si afectan a varias bandas. **Pueden deberse a:**

IMAGEN: http://centros.edu.xunta.es/iesastelleiras/depart/bioxeo/pres2b/xenmo2.pdf



Se pierde un fragmento de un cromosoma.

Una secuencia es repetida.

Un segmento invierte su secuencia.

Se fusiona un fragmento de un cromosoma con otro cromosoma

Mutaciones cromosómicas[PAU]

- **Mutación cromosómica: Síndrome del maullido de gato o Cri du chat** (deleción del brazo corto del cromosoma 5)**.**

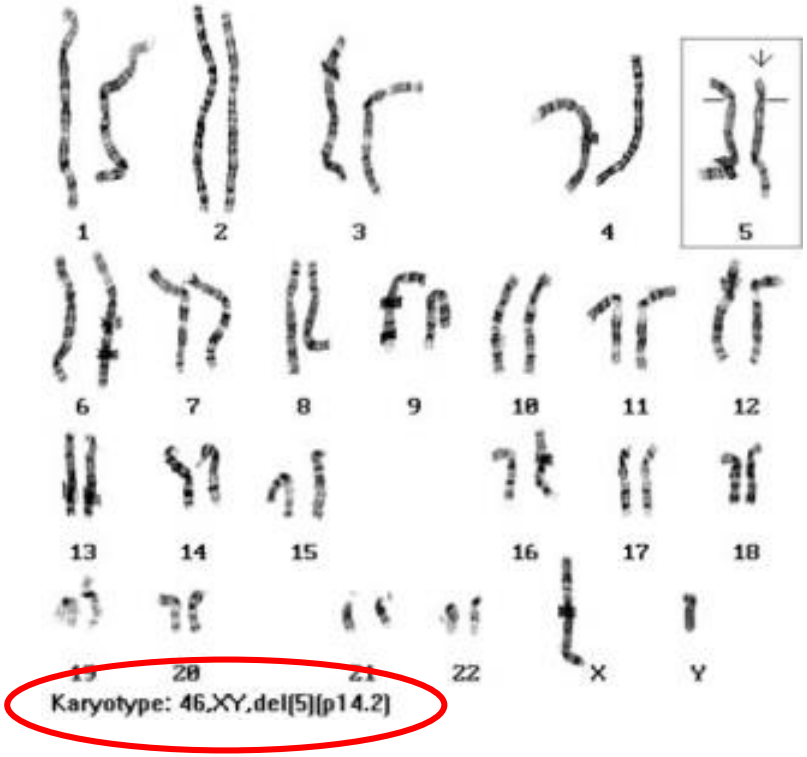
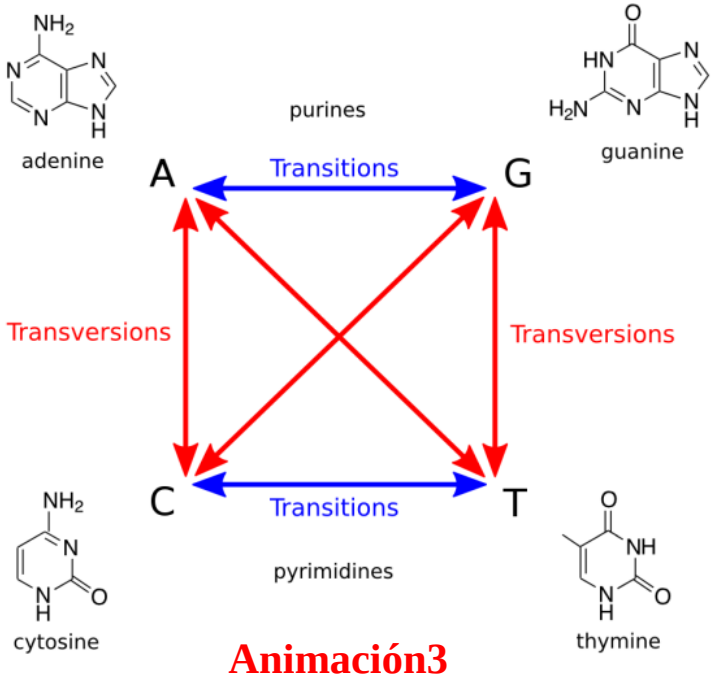


IMAGEN: http://centros.edu.xunta.es/iesastelleiras/depart/bioxeo/pres2b/xenmo2.pdf

Mutaciones génicas[DP/PAU]

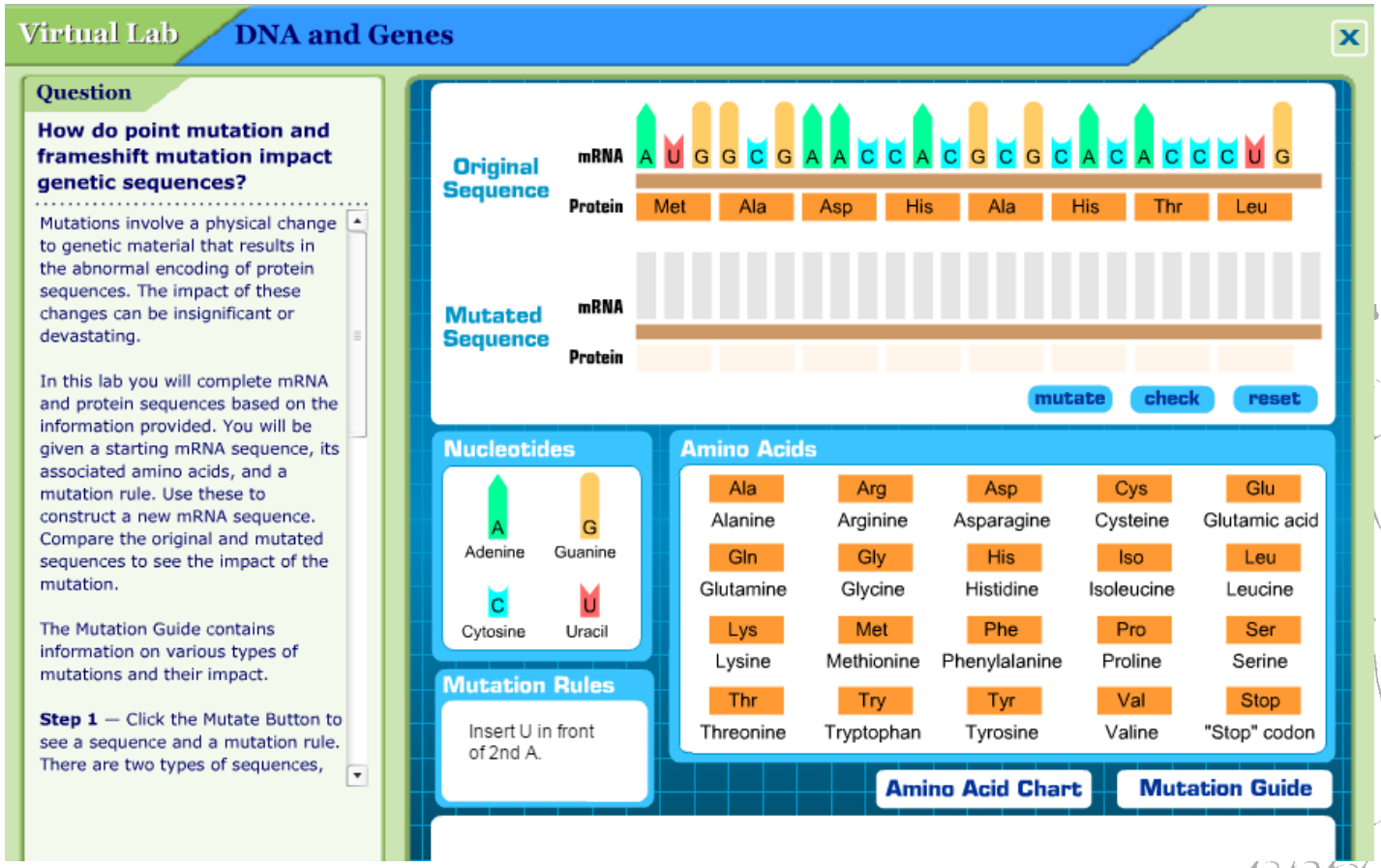
- Se define **mutación génica** como un cambio permanente en la secuencia de nucleótidos de un gen, bien por sustitución, deleción o inserción de bases.
- La mutaciones por **sustitución** (ya sean transiciones o transversiones) son el tipo más importante, donde se reemplaza una base por otra diferente en la secuencia del gen.



TIPO DE MUTACIÓN	CONSECUENCIAS							
SIN MUTACIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CAG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GUC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Val	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	son	más	que	uno
TRANSICIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CGG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GCC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Ala	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sen	más	que	uno
TRANSVERSIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CCG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GGC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Gly	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sin	más	que	uno
INSERCIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	TCA	GAC	GTC	TTG T
	ARNm	CUA	CCA	GCA	AGU	CUG	CAG	AAC A
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Gln	Asn
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sso	nmá	squ	eun o
DELECIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CAG	ACT	CTT	GT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GUC	UGA	GAA	CA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Val	Stop		
	Símil lingüístico	dos	por	dos	son			

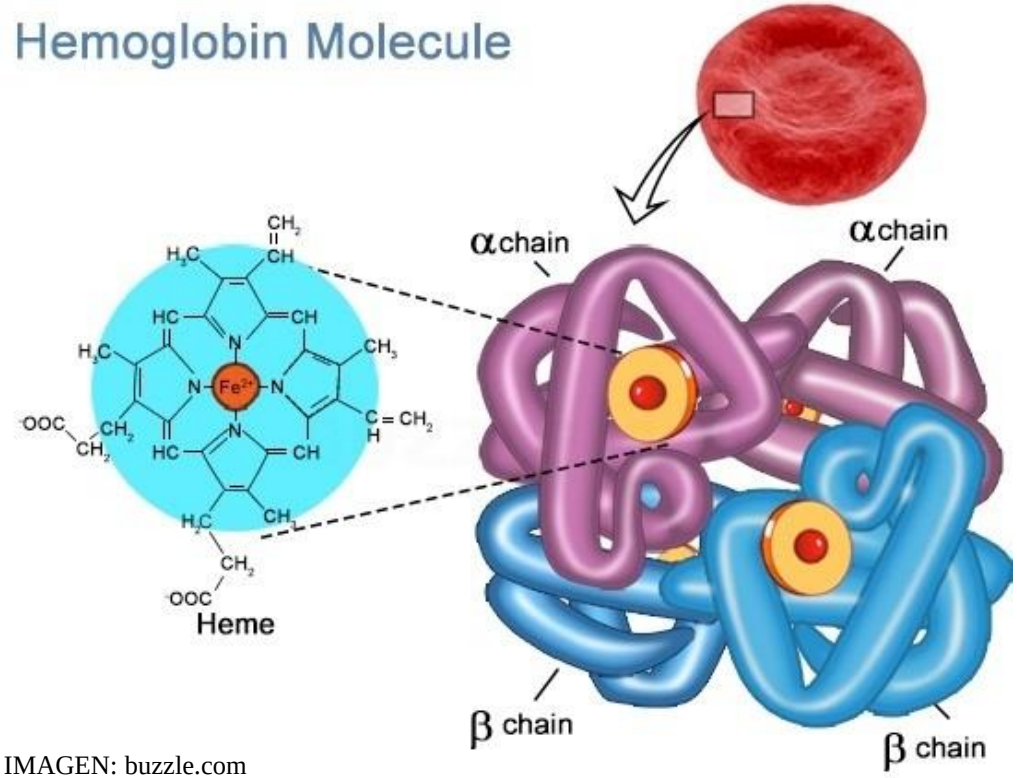
TIC5: Simulación por computador[DP]

- Realiza el siguiente laboratorio virtual sobre el efecto de las mutaciones puntuales en los genes: **DNA and Genes Virtual Lab**.



APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme[DP]

- La hemoglobina es una proteína con estructura cuaternaria formada por 4 subunidades, dos cadenas alfa y dos beta, a cada una de las cuáles se les une un grupo hemo, responsable de transportar el oxígeno en los glóbulos rojos.



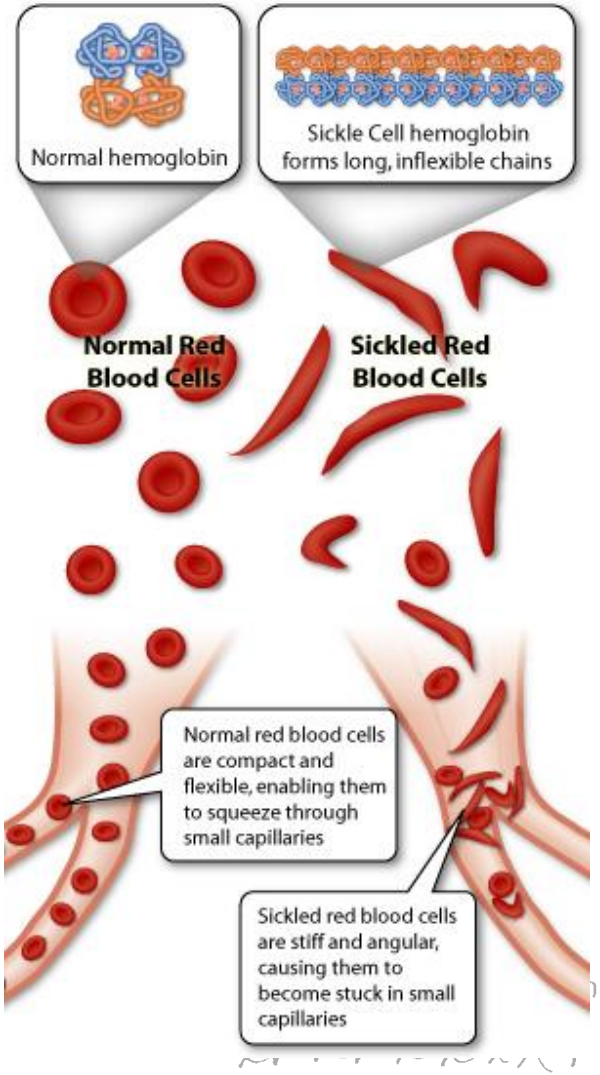


IMAGEN: buzzle.com

APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme[DP]

- La **anemia falciforme** es la más común de las enfermedades genéticas, y es debida a una mutación en el gen que codifica para el polipéptido beta-globina (gen *Hb*), generando variantes alélicas en el **cromosoma 11**.
- La mayoría de los humanos poseen el alelo Hb^A, responsable de la hemoglobina normal, mientras que un pequeño porcentaje posee el alelo Hb^S, que codifica para la hemoglobina falciforme responsable de la formación de los glóbulos rojos anormales denominados falciformes.

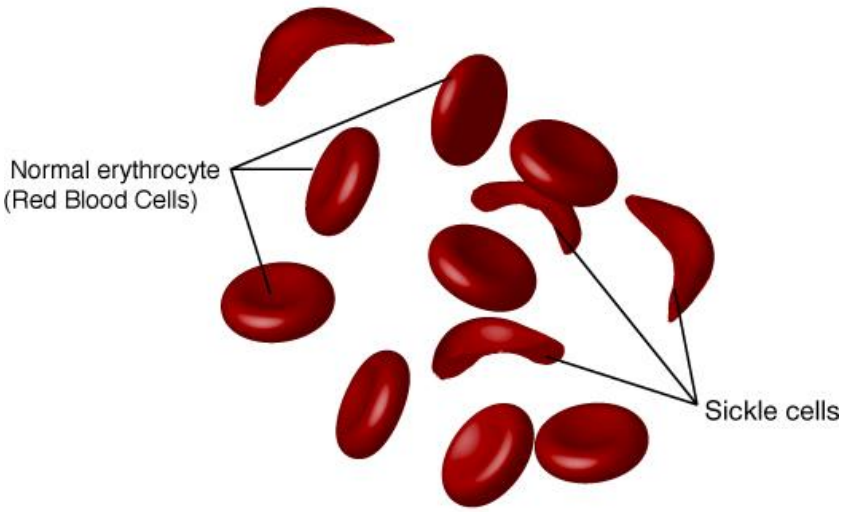


IMAGEN: geneed.nlm.nih.gov

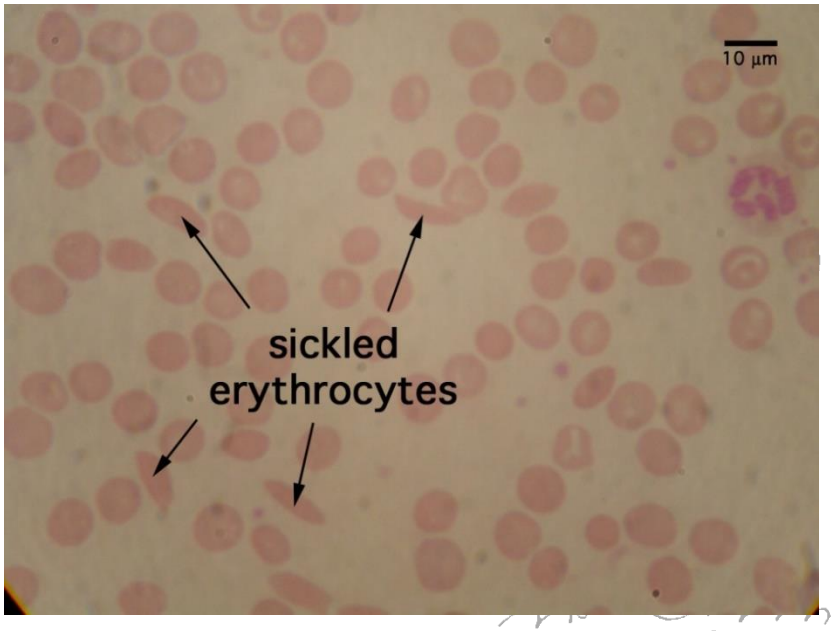
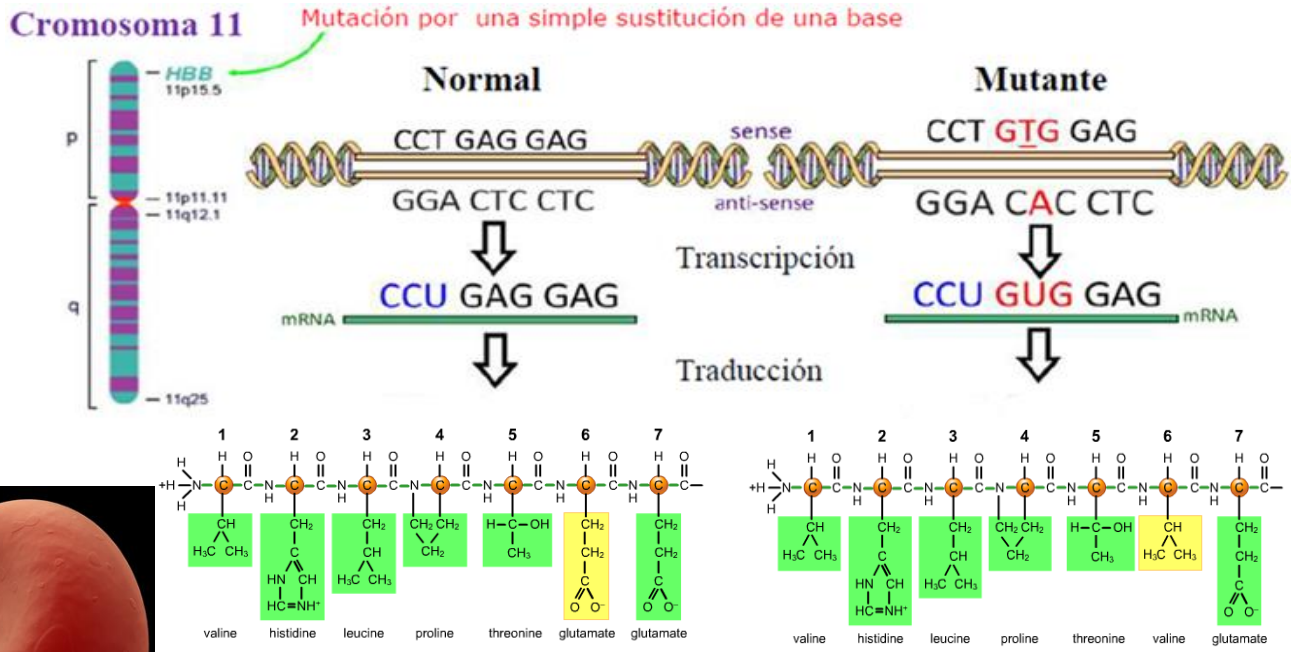


IMAGEN: faculty.cord.edu

APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme[DP]

- El alelo falciforme *Hb*^{S} surge por mutación génica en el sexto codón (GAG) del gen, al sustituir la base Adenina por Timina (GTG), causando la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina como sexto aminoácido en el polipéptido beta de la hemoglobina.



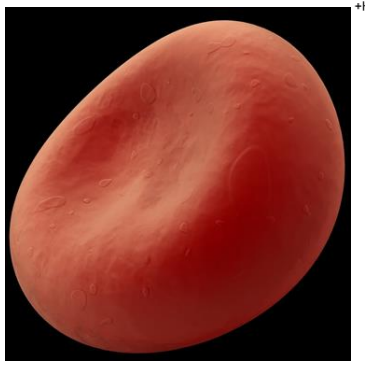
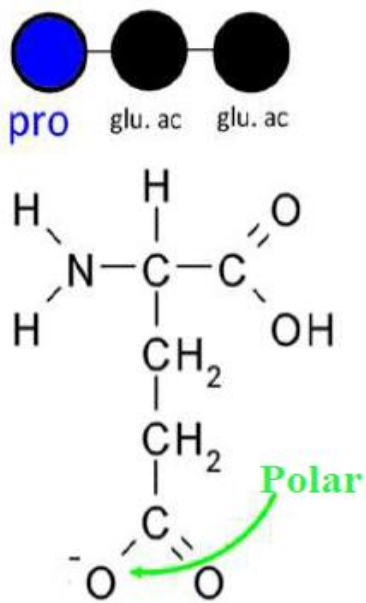
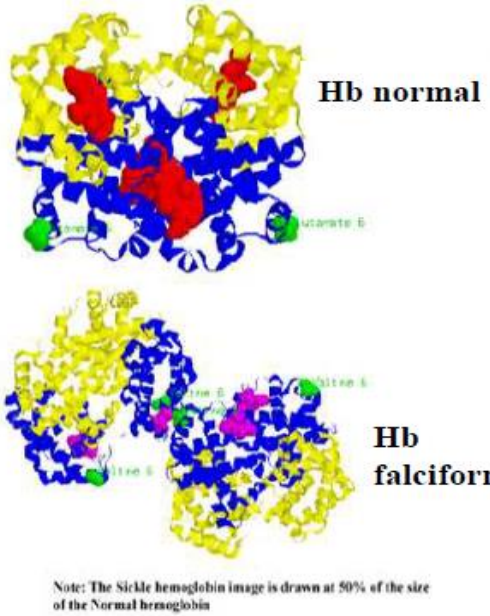


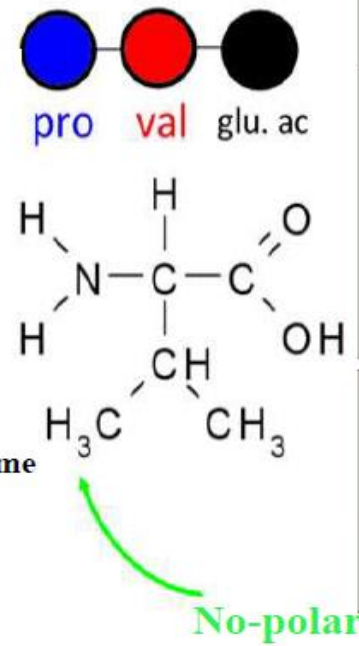
IMAGEN: http://centromedicofreicaneca.blogspot.com.es

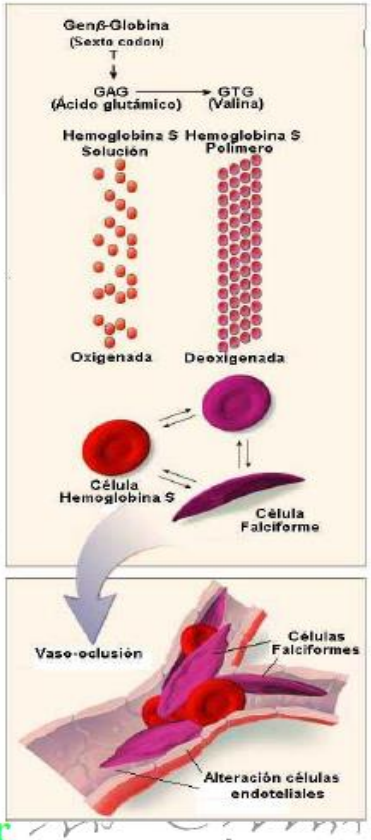
APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme[DP]

- El cambio de un aminoácido con radical polar (ácido glutámico) por otro con radical apolar (valina) en la sexta posición de la cadena beta, disminuye la solubilidad de la proteína hemoglobina.
- Esto provoca que las moléculas de hemoglobina se pegen unas a otras en los tejidos con baja concentración de O_2, formando agregados lo suficientemente rígidos como para deformar a los eritrocitos, adquiriendo forma de hoz.



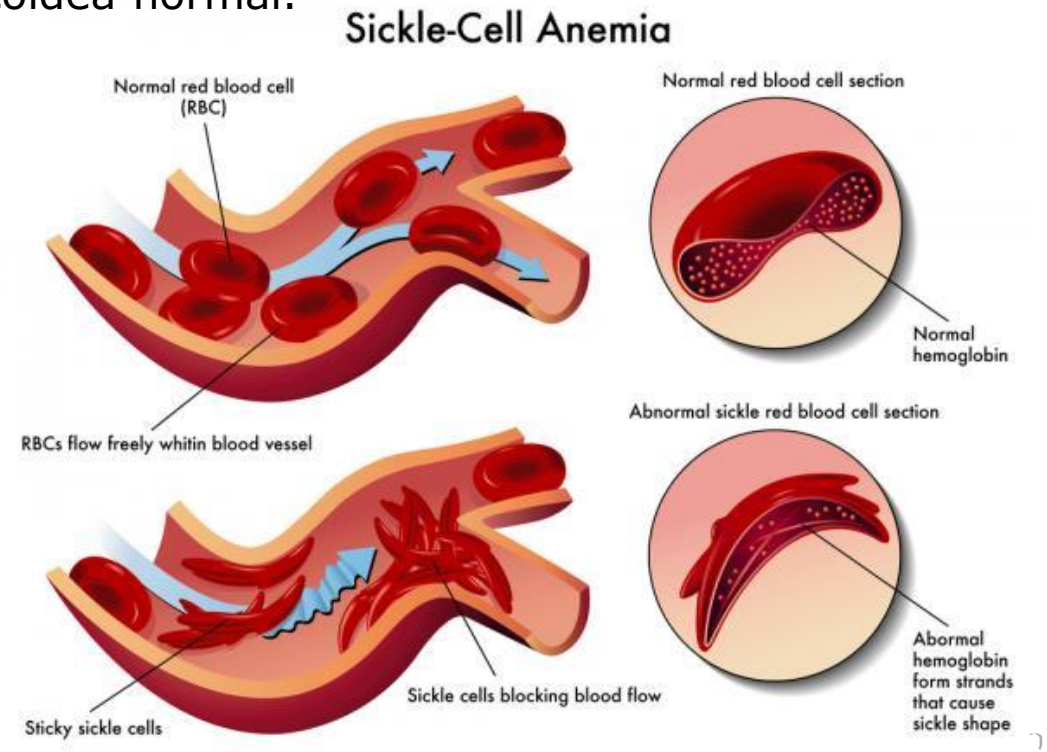






APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme[DP]

- Estos glóbulos rojos causan daños a los tejidos al quedar atrapados en los capilares sanguíneos, bloqueándolos y reduciendo el flujo sanguíneo.
- Cuando la sangre regresa a condiciones de alta concentración de O_2 en los pulmones, los acúmulos de hemoglobina se fragmentan, recuperando los eritrocitos su morfología discoidea normal.
- Dado que esto ocurre de forma continuada, las membranas de los glóbulos rojos se debilitan, pasando a tener estos una vida media de tan solo 4 días, tiempo insuficiente como para que puedan ser reemplazados, y por tanto, se desarrolla la anemia, que pueden llegar a producir la muerte por problemas renales e infecciones.



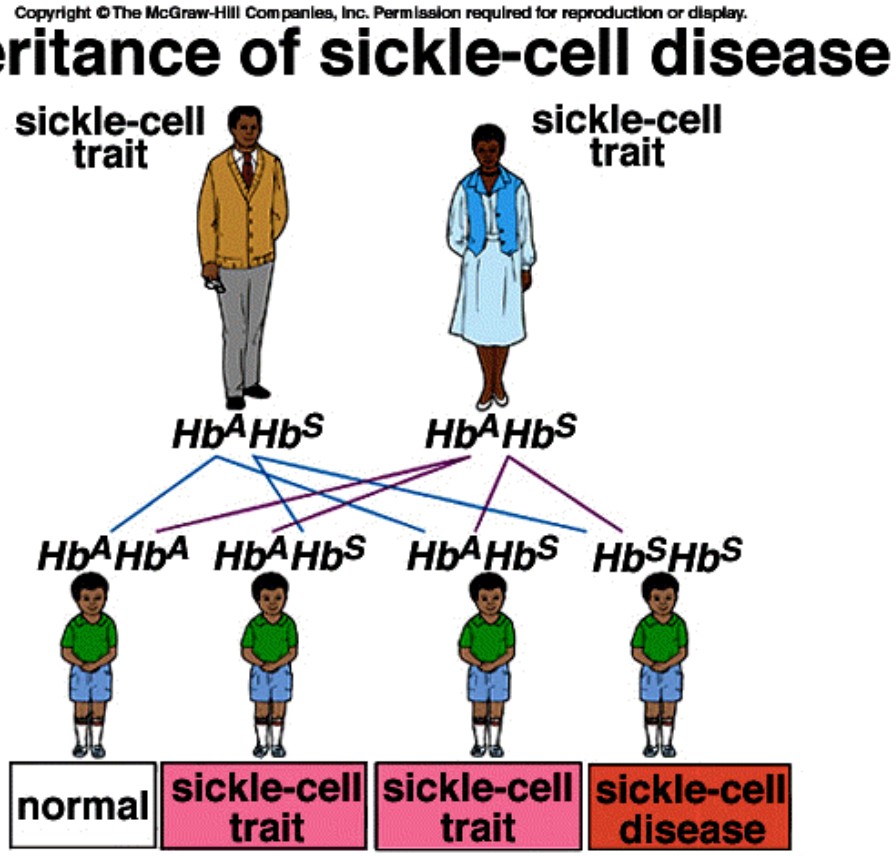
Video1

IMAGEN: microbeonline.com

APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme^{DP}

- La **anemia falciforme** es un ejemplo de enfermedad hereditaria producida por la presencia en los cromosomas homólogos 11 del alelo Hb^S de la hemoglobina en su forma homocigótica (Hb^SHb^S).

Animación4



- Una persona con **fenotipo normal** presenta en la pareja de homólogos del cromosoma 11 el alelo normal para la hemoglobina en su forma homocigótica (Hb^AHb^A),
- Los alelos Hb^A y Hb^S son **codominantes**. Por tanto, una persona heterocigótica (Hb^AHb^S) es **portadora**, y aunque puede vivir normalmente, hasta un 40% de su hemoglobina es anormal.

APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme[DP]

- No se sabe cómo de frecuente ha sido esta mutación, pero en algunas partes del mundo la presencia del alelo *Hb*^{S} es muy común.
- En algunas regiones de África, más de un 5% de los nuevos nacidos son homocigotos para el alelo *Hb*^{S}, sufriendo una anemia severa, mientras que un 35% de los nuevos nacimientos son heterocigotos, desarrollando una anemia intermedia.
- ¿Por qué no es seleccionado este alelo negativamente y eliminado por selección natural?

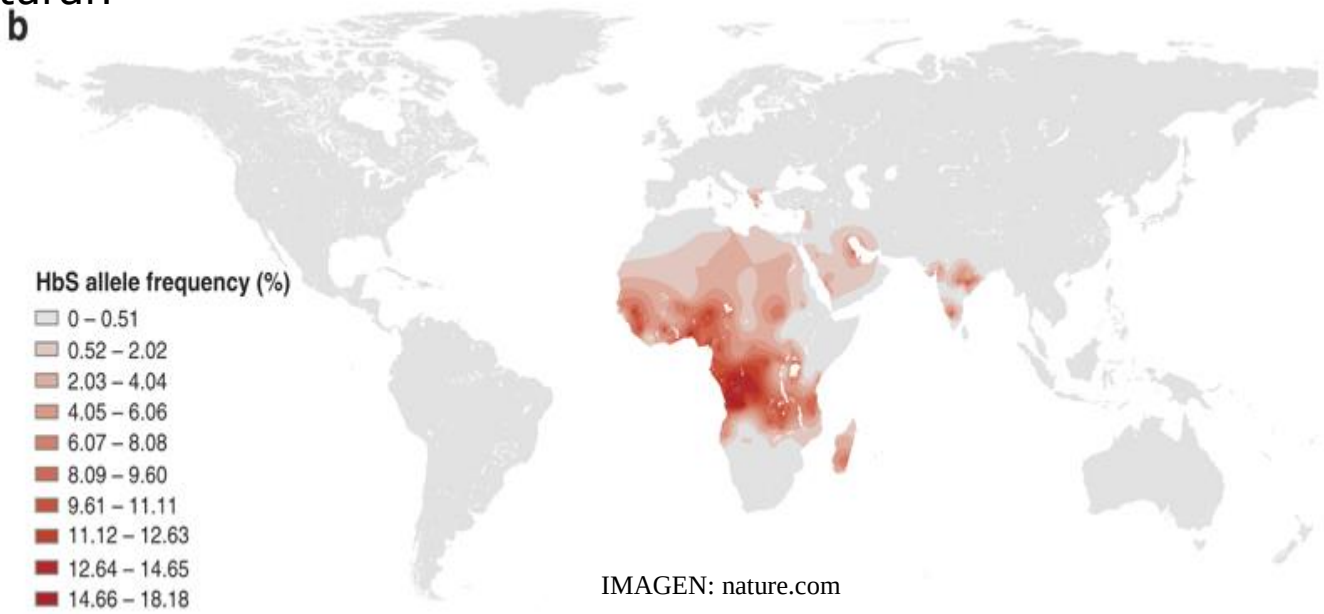


IMAGEN: nature.com

TdC y anemia falciforme[DP]

- Cuando se compara la distribución mundial del alelo *Hb*^{S} con la de la malaria, se observa la existencia de una relación.
- ¿Cómo podemos saber si hay una relación causal en tales casos o si se trata únicamente de una correlación?
- La revista Nature publicó en 2010 el artículo titulado *"Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis"*

W1

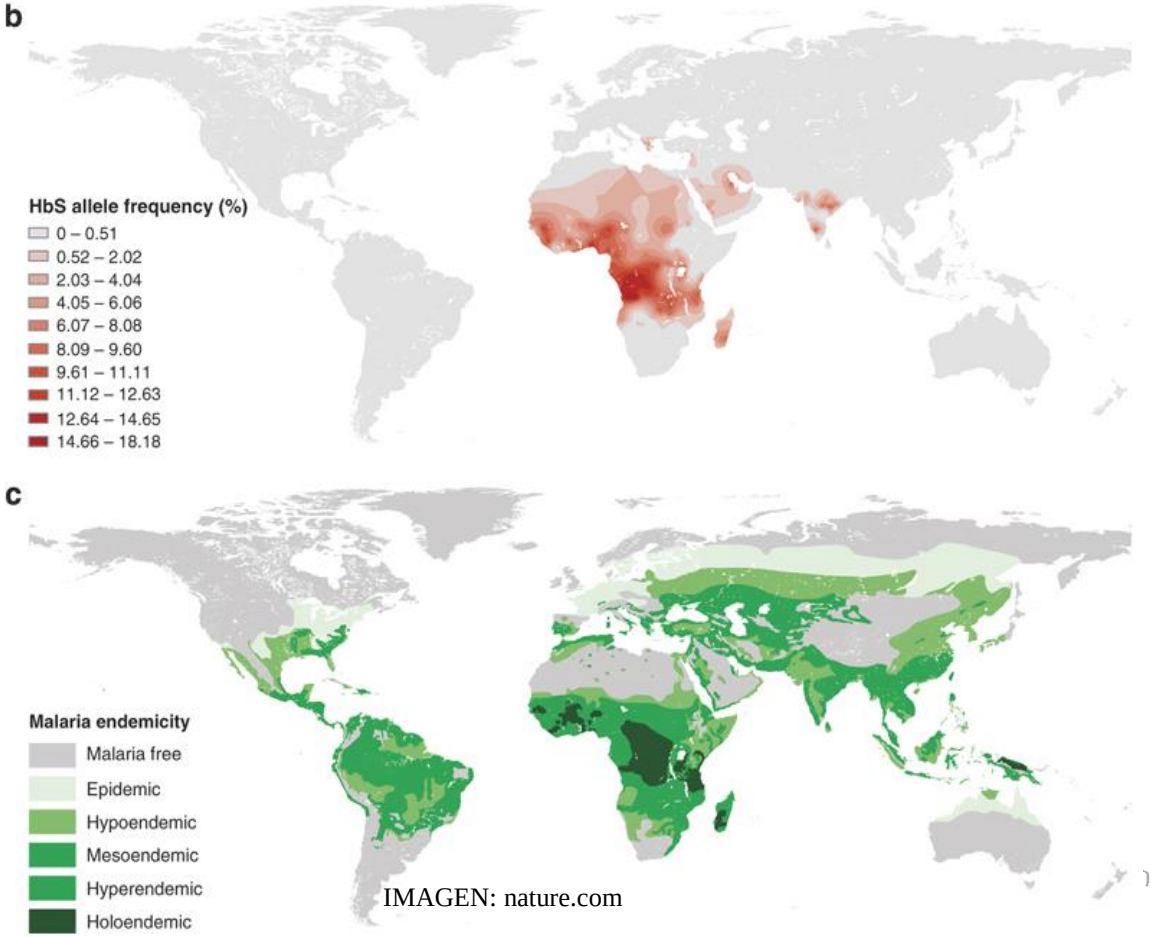
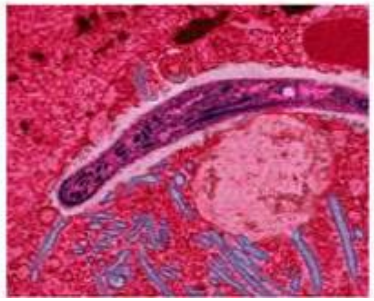


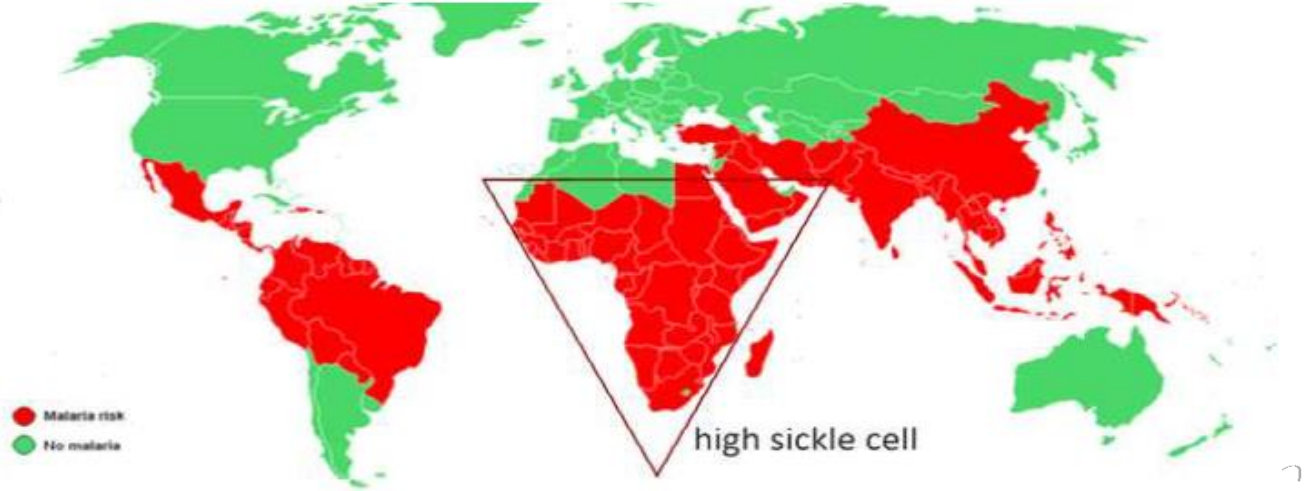
IMAGEN: nature.com

TdC y anemia falciforme[DP]

http://icmrt.org



- La malaria es un enfermedad parasitaria causada por el protozoo *plasmodium*. Este protozoo llega a la sangre humana a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*, donde invade y lisa los glóbulos rojos.
- Los síntomas de la malaria incluyen fiebre, convulsiones, vómitos y anemia. La muerte por fallo renal es frecuente.
- La malaria no infecta los glóbulos falciformes, de manera que las personas heterocigotas para este gen son resistentes a la malaria. Como resultado, la anemia falciforme prevalece en áreas donde la malaria es endémica.



TdC y anemia falciforme[DP]

- Cuando se encuentra una correlación, puede darse o no una relación causal. Se ha comprobado que **la frecuencia del alelo responsable de la anemia falciforme guarda correlación con la prevalencia de la malaria en muchas partes del mundo**. En este caso hay una clara relación causal. En otros casos en los que no hay relación causal podría hablarse de un contraste.

Video2 y video3

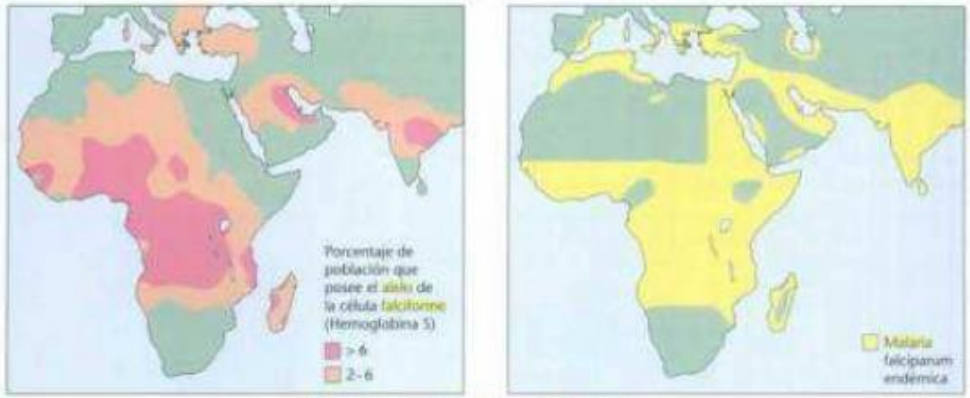


Figura 7.26 El rasgo falciforme y la malaria. Se observa una correlación significativa entre las zonas con una elevada frecuencia del alelo HbS y las zonas con alta prevalencia de la malaria.

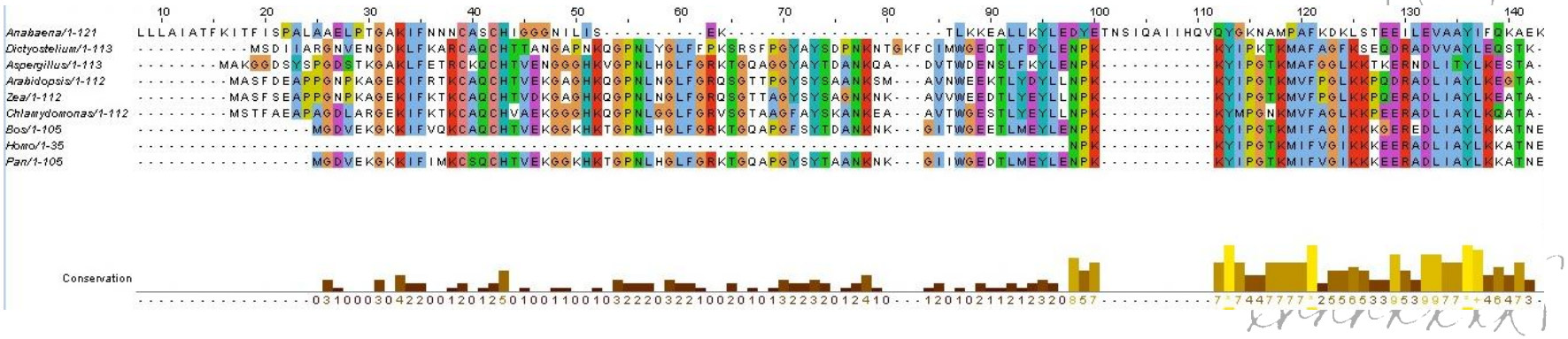
Tomado de Berg, 2008

- Ha habido una clara **selección natural** a favor del alelo responsable de la anemia falciforme en zonas con malaria, a pesar de que éste causa una anemia severa en estado homocigótico. La selección natural ha dado lugar a determinadas frecuencias de los alelos responsables de la hemoglobina falciforme y de la hemoglobina normal, para equilibrar el riesgo doble de anemia y malaria.

Colegio de
San Francisco de Paula

HABILIDAD: TIC4 Uso de bases de datos para comparar secuencias génicas en diferentes especies[DP]

- La secuencia de bases de todos los genes secuenciados hasta el momento están disponibles en bases de datos en internet, como la del NCBI.
- La comparación, mediante alineamiento, de la secuencia de bases de un mismo gen en diferentes especies permite, entre otras cosas:
  - determinar sus relaciones evolutivas, es decir, cuánto tiempo hace que compartieron un mismo ancestro.
  - identificar secuencias conservadas entre genes o especies que permiten explorar su función.



Colegio de
San Francisco de Paula

HABILIDAD: TIC4 Uso de bases de datos para comparar secuencias génicas en diferentes especies[DP]

- El gen citocromo C codifica para una proteína que participa en la respiración celular aerobia y es de especial interés, debido a su uso en la reclasificación de los organismos en tres dominios.
- Localiza la secuencia génica del gen citocromo C en humanos y en el perro en la base de datos NCBI.

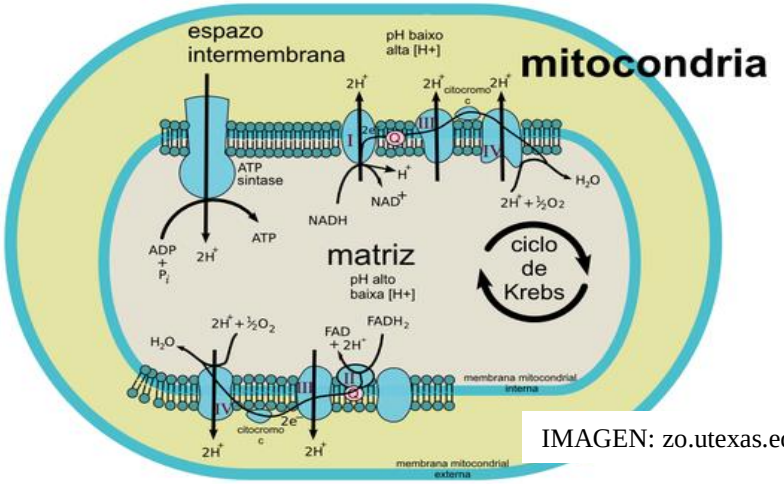
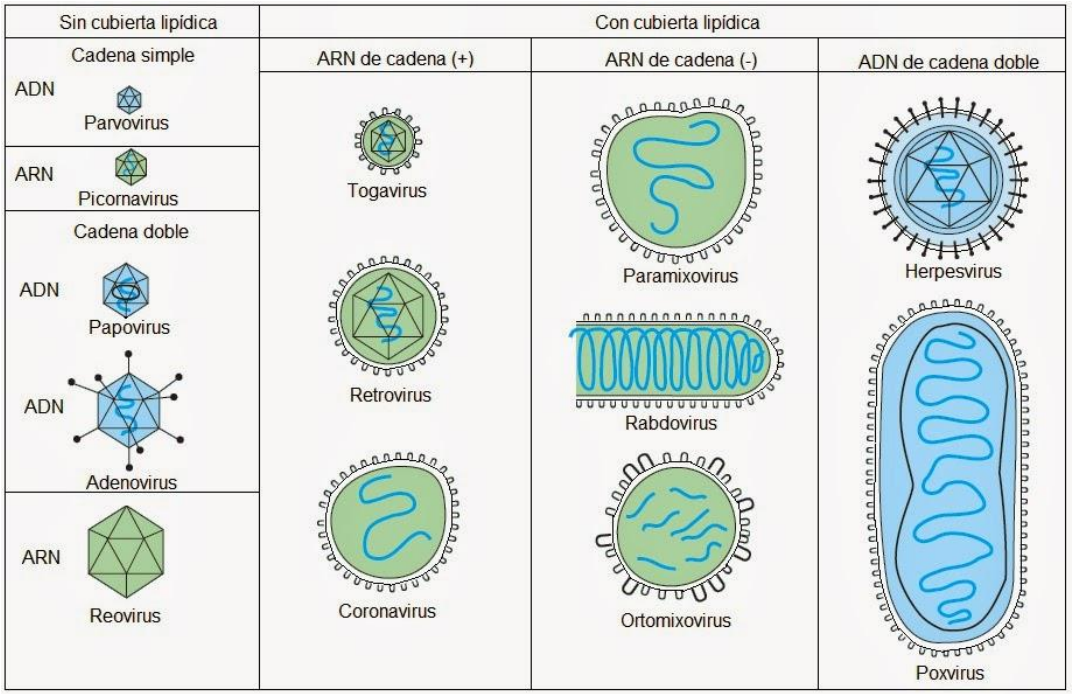


IMAGEN: zo.utexas.edu

- Introduce cox1 *Homo sapiens*.
- Copia y pega la secuencia de nucleótidos en formato FASTA en un documento Word.
- Haz lo mismo para cox1 *Canis lupus familiaris*.
- Ve al website del Instituto Europeo de Bioinformática y selecciona la herramienta CLUSTAL OMEGA.
- Pega ambas secuencias y realiza el alineamiento.
- ¿Qué conclusión puede obtenerse?

Genomas DP/PAU

- El término **genoma** hace referencia a **la totalidad de la información genética** (cantidad total de ADN) **de un organismo**, ya sea pluricelular, unicelular (procariota o eucariota) o virus.
- El **genoma vírico** está formado en general por una sola molécula (lineal o circular) de ADN o de ARN. El número de genes que contiene este genoma puede ir de unos pocos a varios cientos, pero el número de genes no constituye el genoma.



Genomas DP/PAU

- En las **especies vegetales** el genoma esta formado por las moléculas lineales de ADN que forman los cromosomas en el núcleo, junto con el ADN mitocondrial y el cloroplástico, mientras que el genoma de los organismos **procariotas** es mucho más pequeño consistente en un único cromosoma circular de ADN y varios plásmidos.

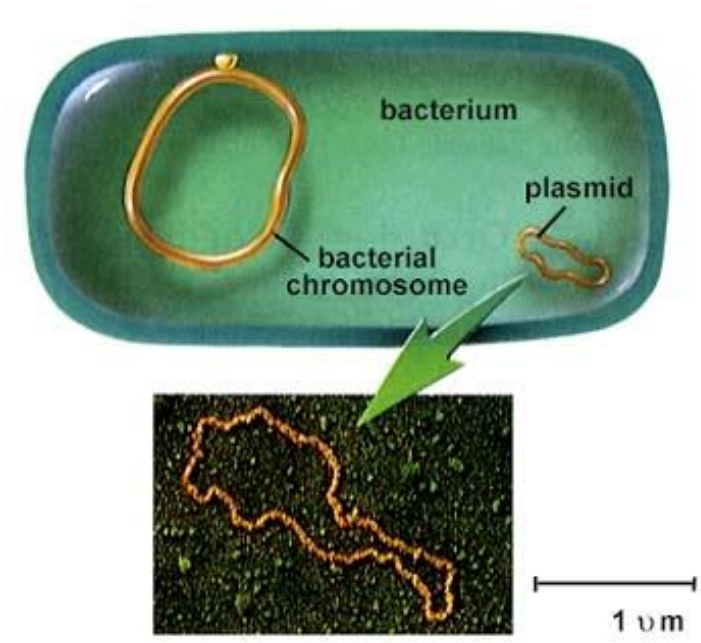


IMAGEN: ridge.icu.ac.jp

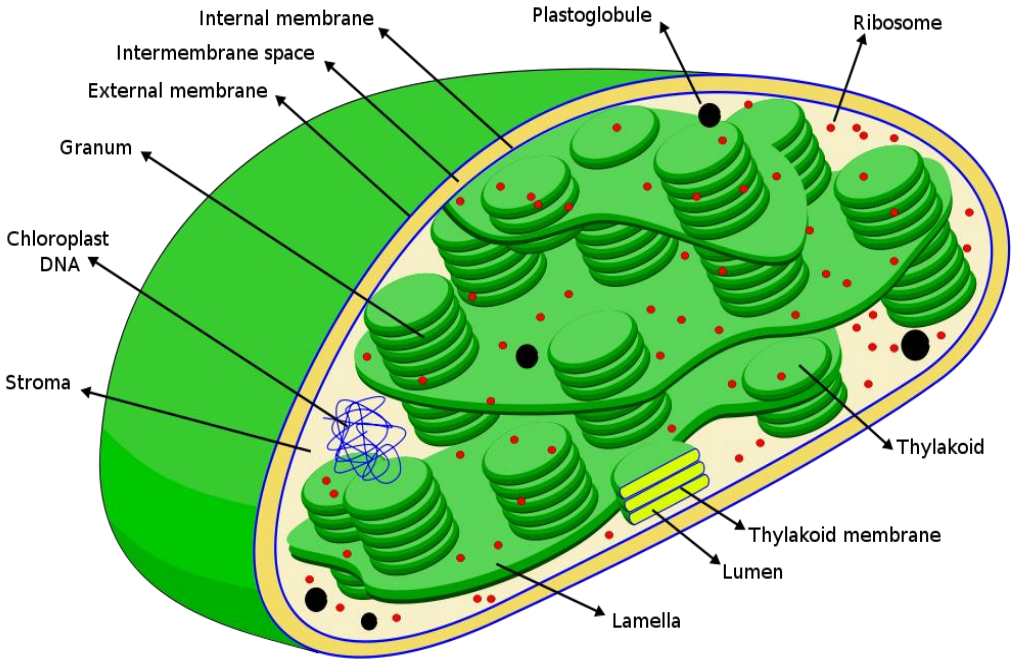
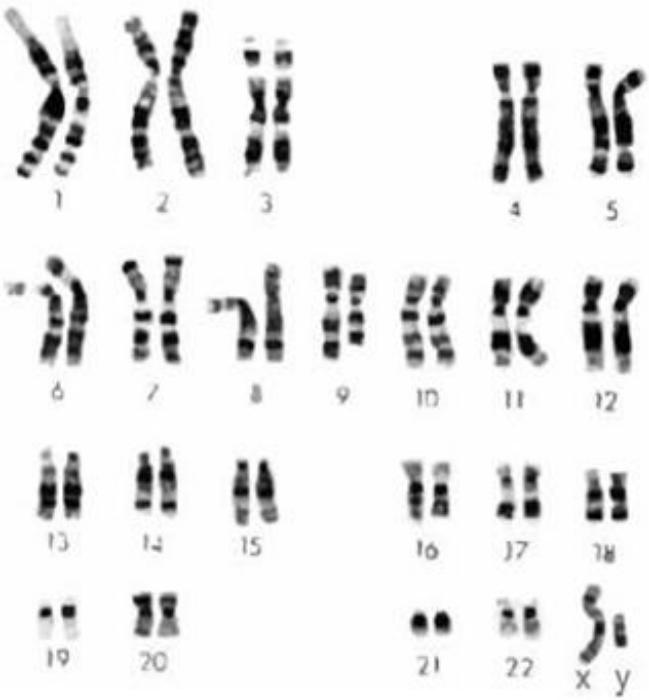
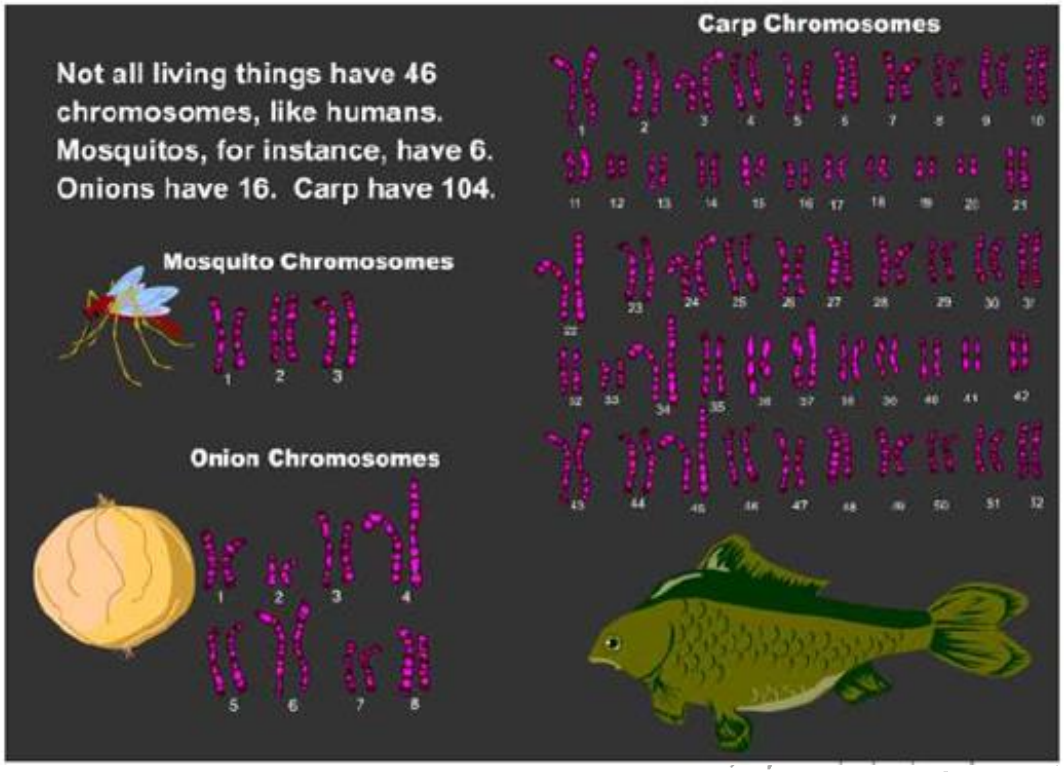


IMAGEN: evolutionaryroutes.files.wordpress.com

Genomas[DP/PAU]

- En los **humanos** consta de las 46 moléculas lineales de ADN que forman los cromosomas en el núcleo, junto con el ADN mitocondrial. Otros animales presentan el mismo patrón, aunque el número de cromosomas suele ser diferente.



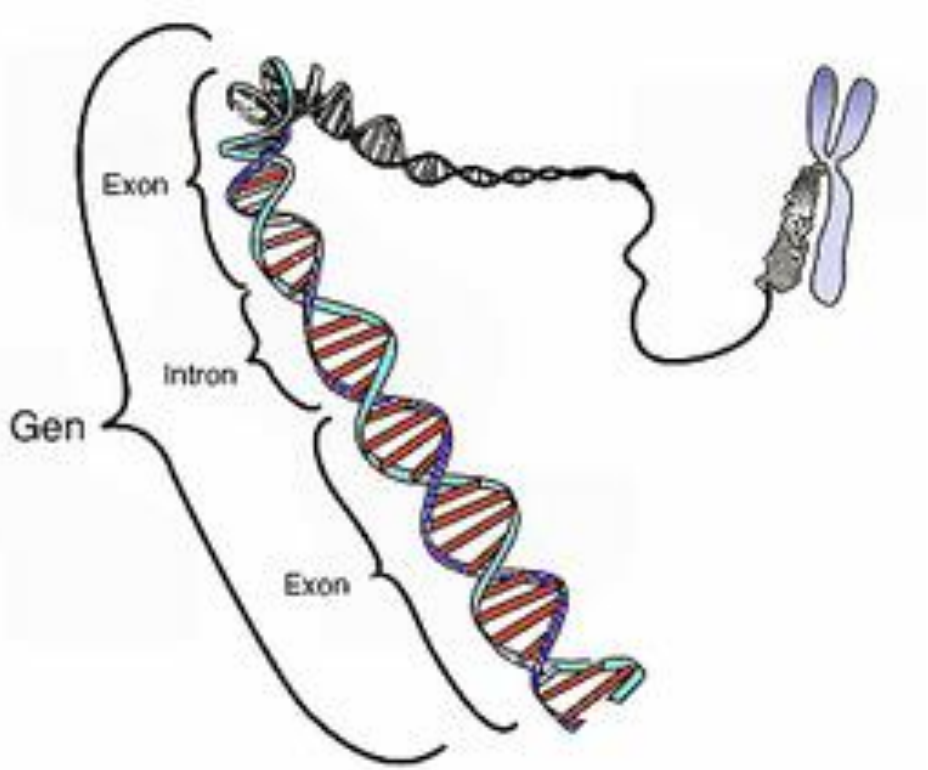


Genomas DP/PAU

- El genoma nuclear humano se organiza así:

  1) Genes y secuencias relacionadas con genes. Constituyen el 1.5 % del total de ADN. Está, a su vez, formado por:

- Secuencias de ADN codificante (exones). Comprende tanto a los genes que codifican para proteínas, como a los que codifican para otros ARN (ARNr, ARNt, microARN...). La mayor parte de los genes que presentan herencia mendeliana son secuencias únicas de ADN (no repetidas). Pero hay otros genes, que codifican para las histonas, para los ARNr o ARNt, de los que existen muchas copias iguales.



Genomas DP/PAU

- Secuencias de ADN no codificantes. Aquí se incluyen las **secuencias reguladoras** (promotores, enhancers o potenciadotes, etc.), los **intrones** y los **pseudogenes** (copias de genes que no se transcriben por no tener promotores o por acumular muchas mutaciones).

Tipo de DNA	Cantidad (kb)	% del ADN secuenciado
DNA intragénico		
Exones	390	1,40
Introns, UTR, etc.	12.406	37,00
Pseudogenes	204	0,60
DNA intergénico		
Repeticiones en tandem		
Microsatélites	202	0,60
Otras	102	0,30
Repeticiones dispersas		
Alu (SINE)	5.622	16,80
LINE1	3.257	9,73
LINE2	1.274	3,81
HERV	161	0,48
LTR	256	0,77
Otras	3.151	9,42

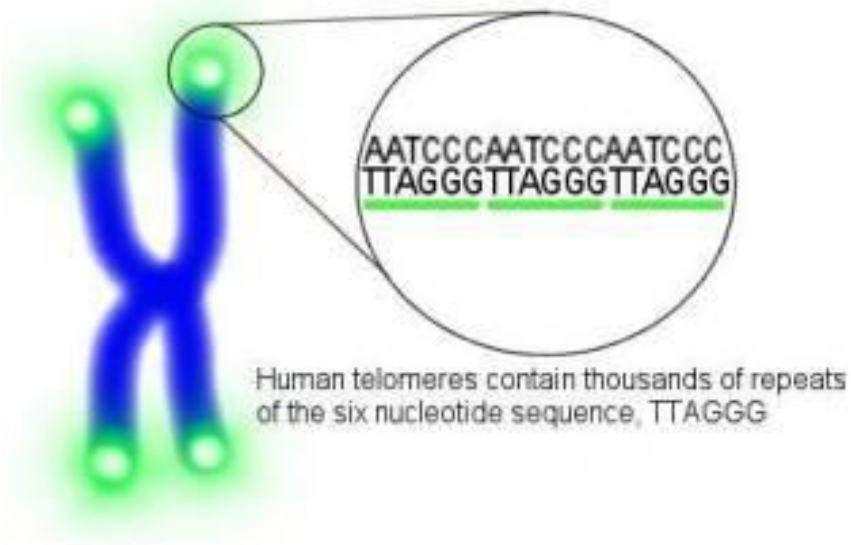
*Datos correspondientes al cromosoma 22 (Dunham, I., et al.; 1999)

Genomas DP/PAU

2) **Secuencias de ADN intergénico.** Representan la mayor parte del genoma y su función es prácticamente desconocida. Una parte son secuencias de ADN no génico y no repetitivo, no se sabe su función, y otra parte la forman **secuencias de ADN repetitivas**, que pueden ser:

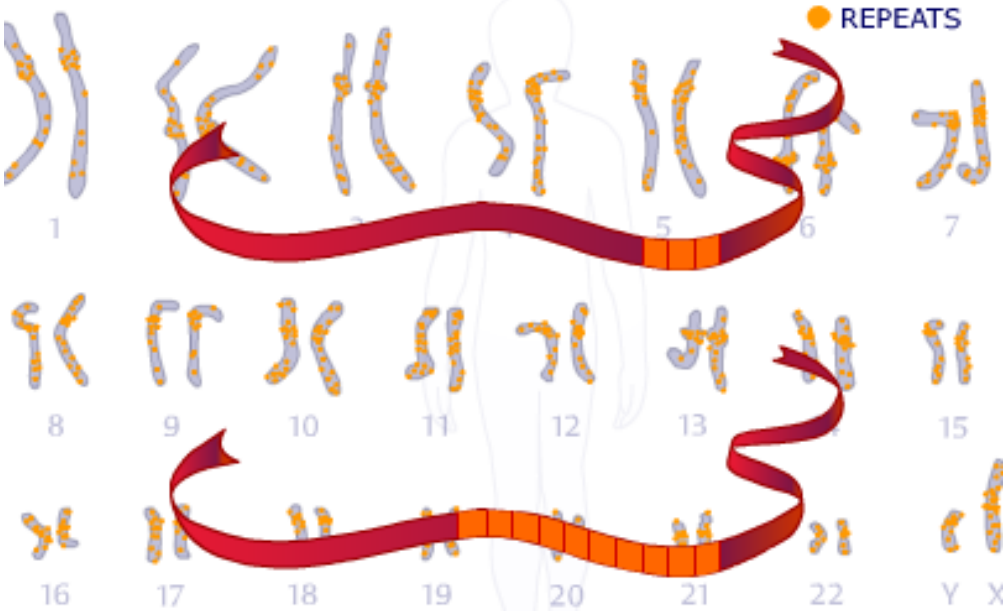
- **Secuencias cortas muy repetidas en tándem.** Pueden ser a su vez: **satélites** y forman parte de la estructura del centrómero y de los telómeros, colaborando en la estabilidad de los cromosomas; **minisatélites** (repeticiones de entre 3 y 20 nucleótidos) y **microsatélites** (repeticiones de secuencias, generalmente, de 2 nucleótidos: CA, CG...).

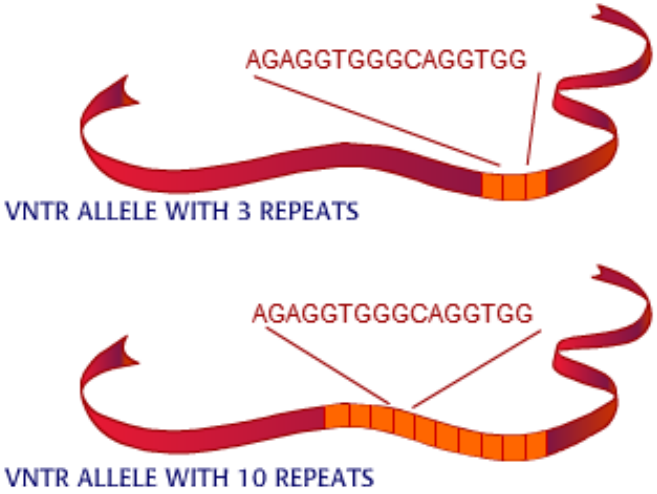
- **Secuencias repetidas dispersas.** Aparecen en cualquier parte del genoma: **transposones, retrotransposones,** etc.



Genomas DP/PAU

- Las secuencias repetidas dan lugar a **polimorfismos**, ya que existen grandes variaciones de unos individuos a otros (es casi imposible que haya dos individuos con secuencias idénticas, por lo que se usan como **huella génica**).





Proyecto Genoma Humano[DP/PAU]

- El **Proyecto Genoma Humano** (PGH) comenzó en 1990 con el objetivo de determinar la secuencia completa de bases del genoma humano.
- Con este proyecto se consiguió secuenciar toda la secuencia de bases de los genes humanos en el año 2003.

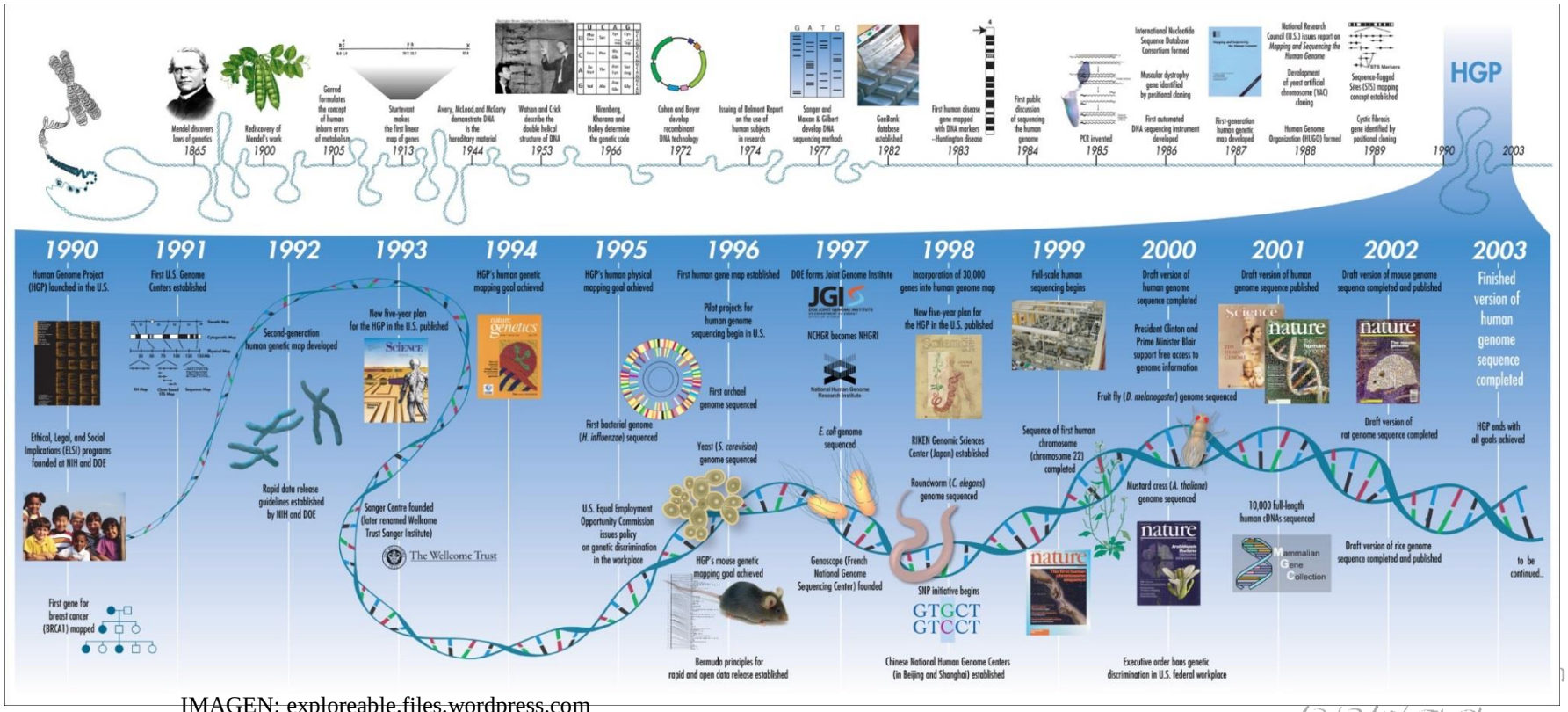


IMAGEN: exploreable.files.wordpress.com

Proyecto Genoma Humano[DP]

- Aunque el conocimiento de la secuencia completa de bases no ha proporcionado un total e inmediato entendimiento de la genética humana, sí que ha proporcionado una rica fuente de datos que deberán ser procesados en años venideros.
- El PGH ha permitido descubrir que **la mayoría del genoma no se transcribe** y que solo en torno a un **2% son genes que codifiquen a proteínas**.

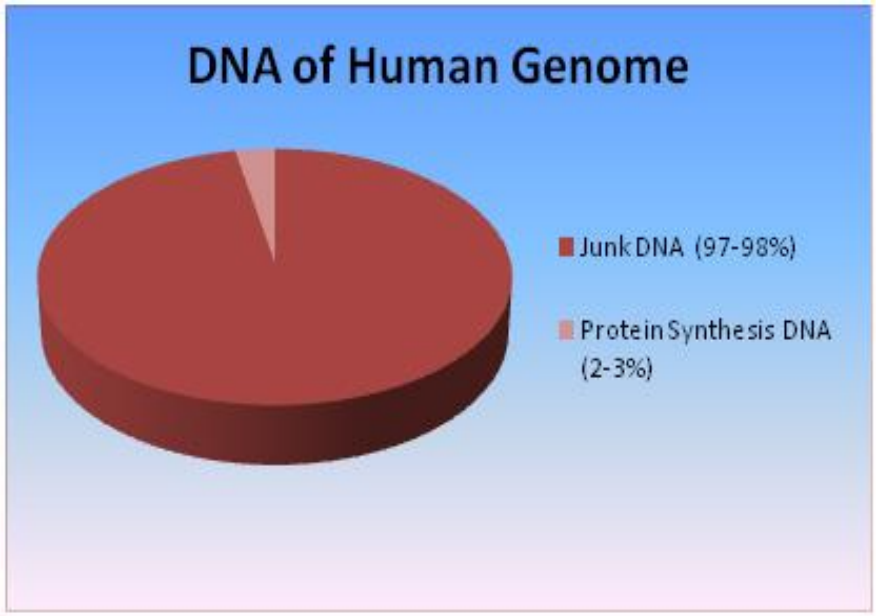


IMAGEN: whygenomics.ca

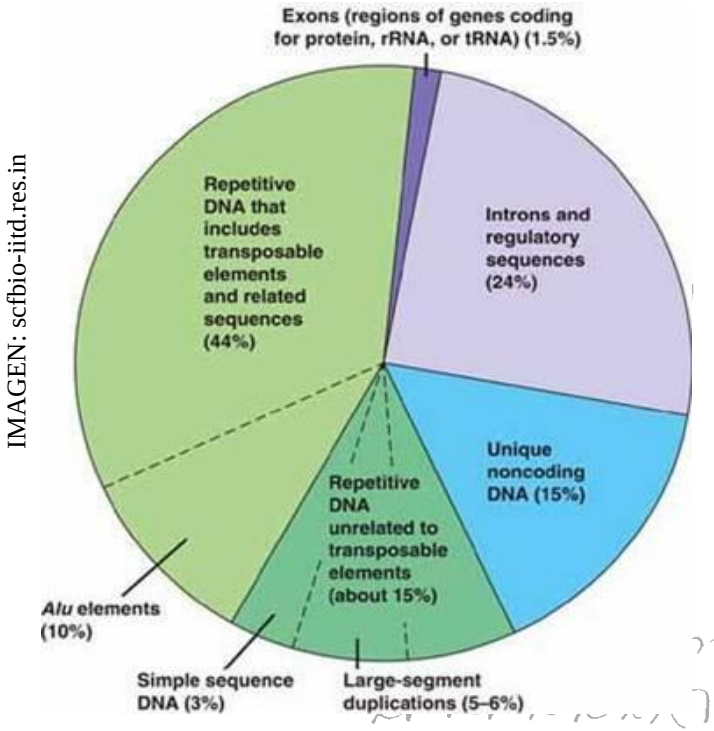
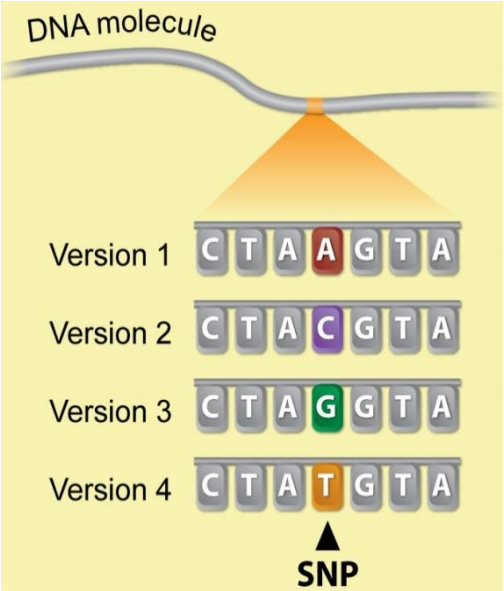


IMAGEN: scfbio-iitd.res.in

Proyecto Genoma Humano[DP]

- La secuenciación del genoma humano ha mostrado que todos los seres humanos comparten la inmensa mayoría de sus secuencias de bases, lo que proporciona **unidad genética**, si bien hay muchos polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP) que contribuyen a la **diversidad humana**.



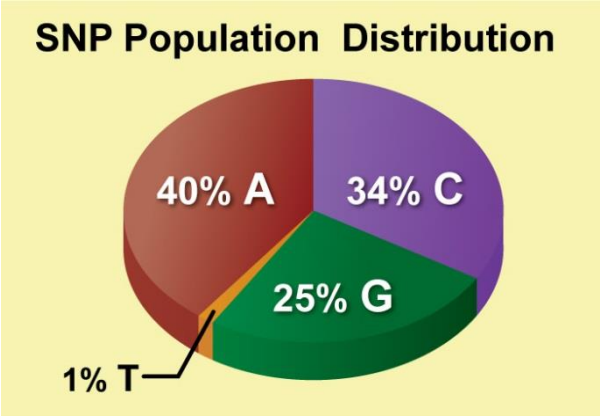
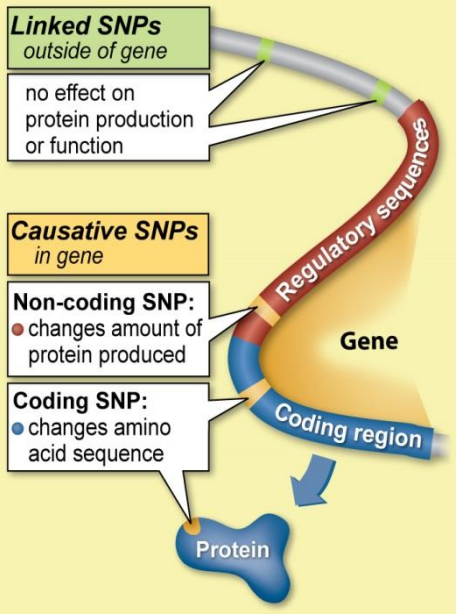


IMAGEN: learn.genetics.utah.edu

Animación5



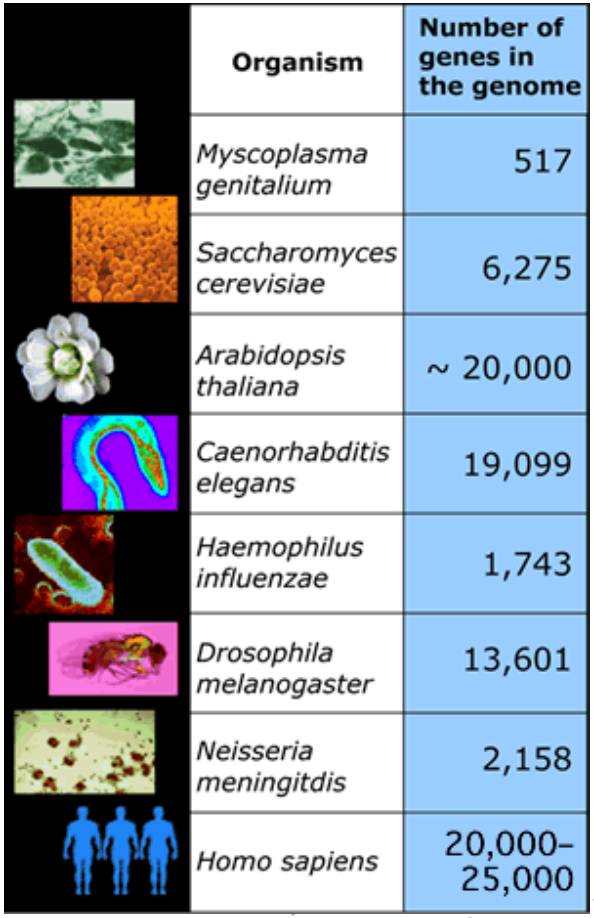
- Desde la publicación de la secuenciación del genoma humano, la secuencia de bases de muchas otras especies han sido determinadas.
- La comparación entre genomas revela aspectos, hasta ahora desconocidos, de la historia evolutiva de los seres vivos.

NATURALEZA CIENCIAS: Las mejoras tecnológicas conllevan avances en la investigación científica[DP]

- La idea de secuenciar el genoma humano al completo parecía inviable hace no demasiados años, sin embargo, las mejoras tecnológicas de finales del siglo XX lo hicieron posible.
- Avances posteriores están permitiendo que los genomas de otras especies sean secuenciados a un mayor ritmo.

IMAGEN: slideplayer.es

Video4

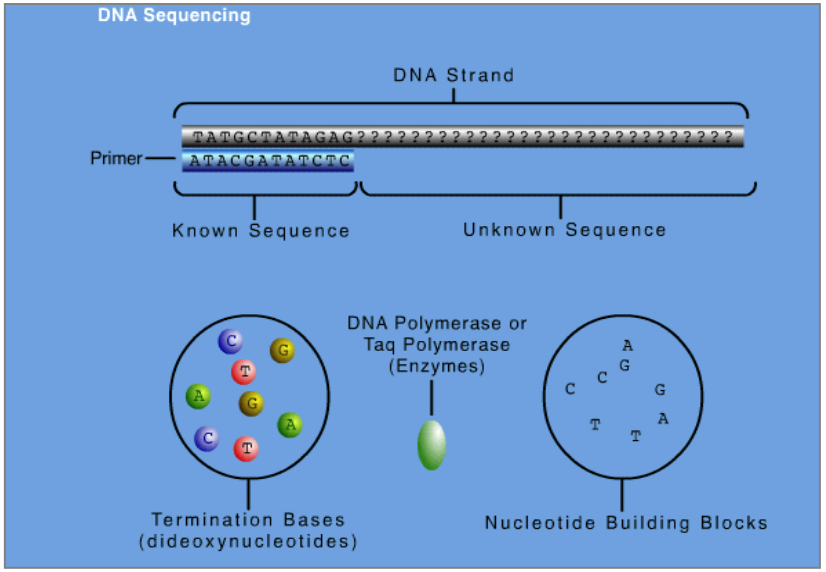


Organism	Number of genes in the genome
Myscoplasma genitalium	517
Saccharomyces cerevisiae	6,275
Arabidopsis thaliana	~ 20,000
Caenorhabditis elegans	19,099
Haemophilus influenzae	1,743
Drosophila melanogaster	13,601
Neisseria meningitdis	2,158
Homo sapiens	20,000–25,000

IMAGEN: expeditions.udel.edu

NATURALEZA CIENCIAS: Las mejoras tecnológicas conllevan avances en la investigación científica[DP]

- Para secuenciar un genoma, hay que romperlo en fragmentos de menor tamaño, que son secuenciados de forma independiente.
- Cada fragmento es copiado muchas veces usando la enzima **ADN polimerasa**, que añade nucleótidos a la cadena en construcción a partir de un **primer/cebador**, que marca el punto de inicio de la replicación.



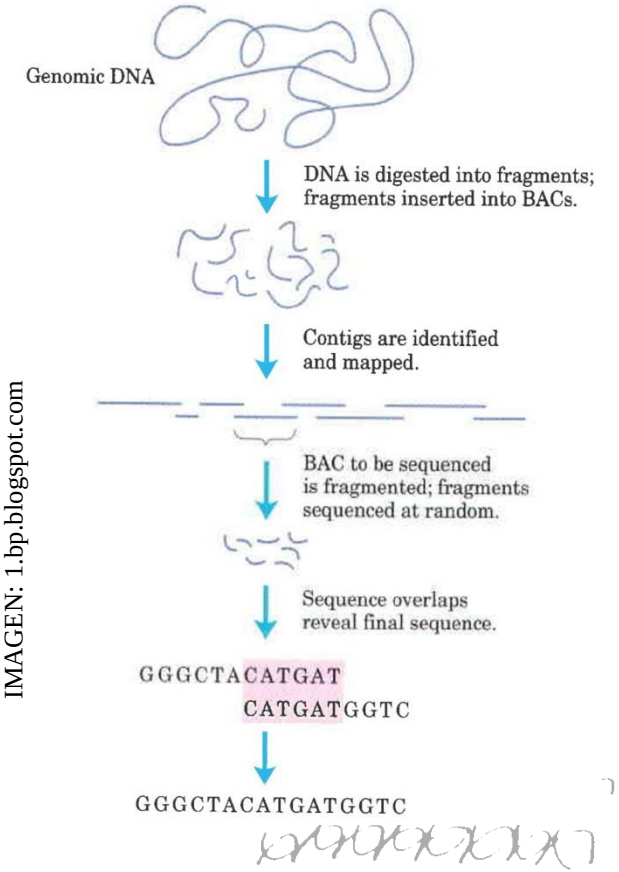
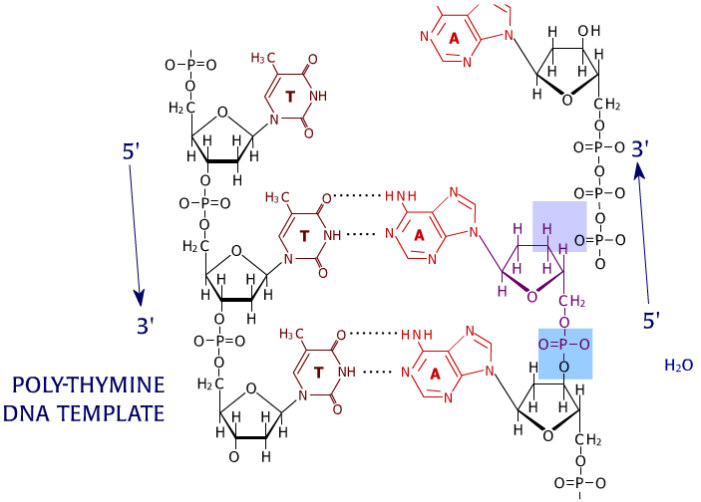
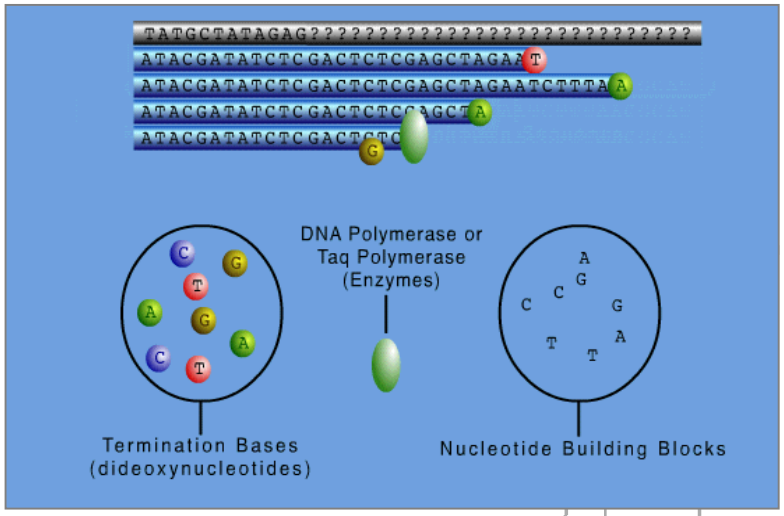


IMAGEN: 1.bp.blogspot.com

NATURALEZA CIENCIAS: Las mejoras tecnológicas conllevan avances en la investigación científica[DP]

- Sin embargo, la enzima nunca llega a hacer una copia completa del fragmento de ADN original, dado que también se añaden a la mezcla de reacción, aunque a menor concentración, una serie de nucleótidos que no son estándar (**dideoxinucleótidos**) que carecen de –OH en el C3 pentosa.
- Estos 4 dideoxinucleótidos (A, G, C y T) son además fluorescentes, es decir, emiten luz de distinto color cuando son irradiados.

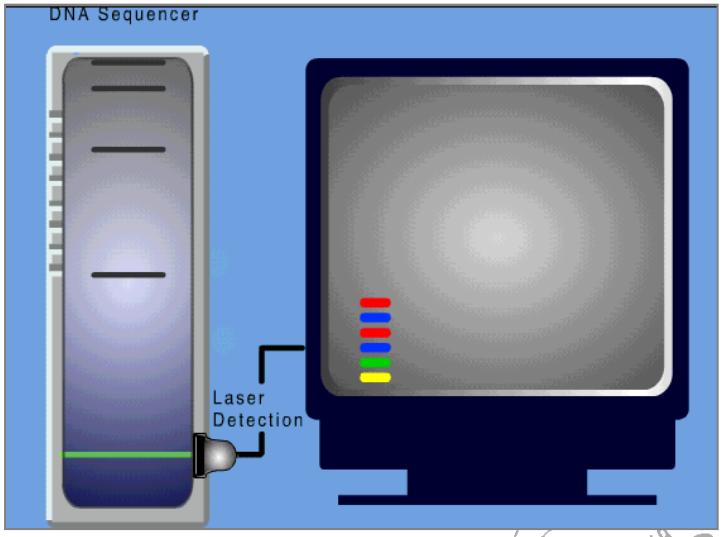


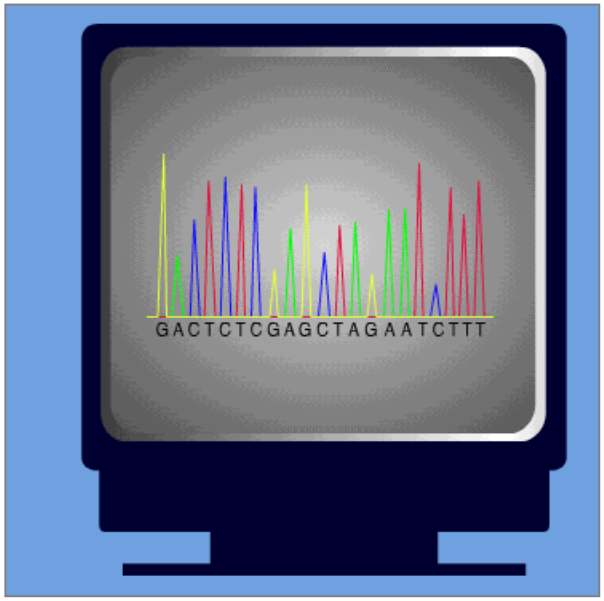


- Por tanto, a medida que uno de estos nucleótidos se añade, la cadena copia en construcción se detiene, teniendo un tamaño específico y un color de fluorescencia determinado.

NATURALEZA CIENCIAS: Las mejoras tecnológicas conllevan avances en la investigación científica

- Las distintas cadenas de diferente tamaño sintetizadas y que terminan en un nucleótido de fluorescencia concreta, son separados en función de su tamaño mediante **electroforesis en un gel de agarosa**.





Video5

- Un laser estimula a los dideoxinucleótidos de manera que cada fragmento emita fluorescencia, que es detectada mediante un detector óptico, registrando una serie de picos de fluorescencia.
- Un ordenador deduce la secuencia de bases a partir de la secuencia de colores detectada.