

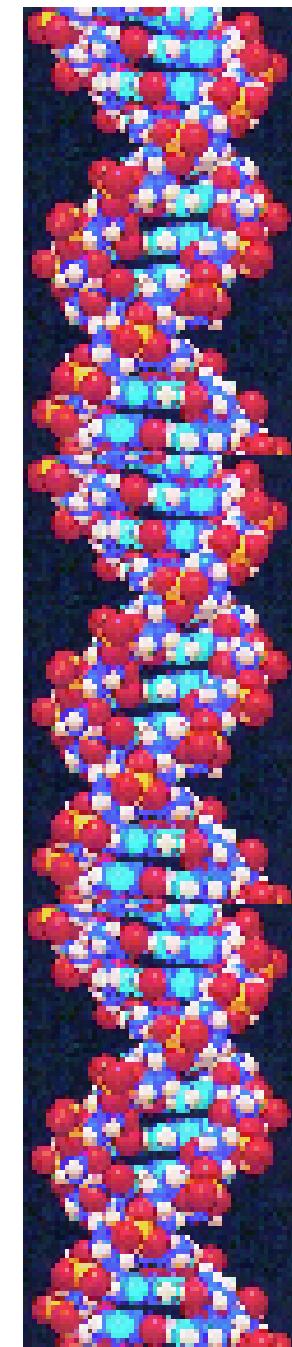
CURSO GENETICA

UNIDAD 3

ORGANIZACIÓN DEL GENOMA EUCARIOTICO.

- ✓ CLASES DE ADN.
- ✓ REGULACION EN LA EXPRESION GENICA.

Año 2009



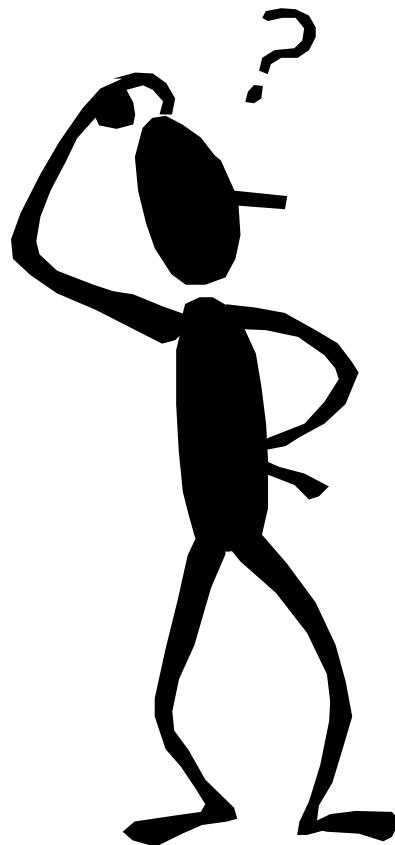
GENOMA EUCARIOTA



- **Tamaño: 3×10^9 pb. (3 Gb)**
- **Cromosoma:** ADN (conjunto de secuencias intra y extragénicas) asociado a Proteínas
- **Secuencias génicas,** de copia única, conservadas, que codifican (transcripción, traducción, cadena polipeptídica).
- **Secuencias no génicas,** altamente repetidas y variables.

¿CÓMO LO DEFINIMOS?

- CONJUNTO DE GENES DE UN INDIVIDUO??
- CONJUNTO DE CROMOSOMAS??
- TODOS LOS ALELOS DE UN INDIVIDUO ??



GENOMA EUCARIOTA:

- **GENOMA:** Información genética (codificada en ADN) donde se almacenan claves para la diferenciación y función de las células.
- Hay excepciones :ej: a) Virus ARN
- b) Organismos unicelulares
- **Valor C:** La cantidad de ADN contenida en el genoma haploide
- a) Los eucariotas contienen más ADN en sus genomas que los virus o procariotas.
- b) Los anfibios contienen más ADN que otros organismos más recientes en la escala evolutiva.

Reacción de Feulgen: Técnica desarrollada en 1924 (fucsina básica tratada con ácido sulfuroso)

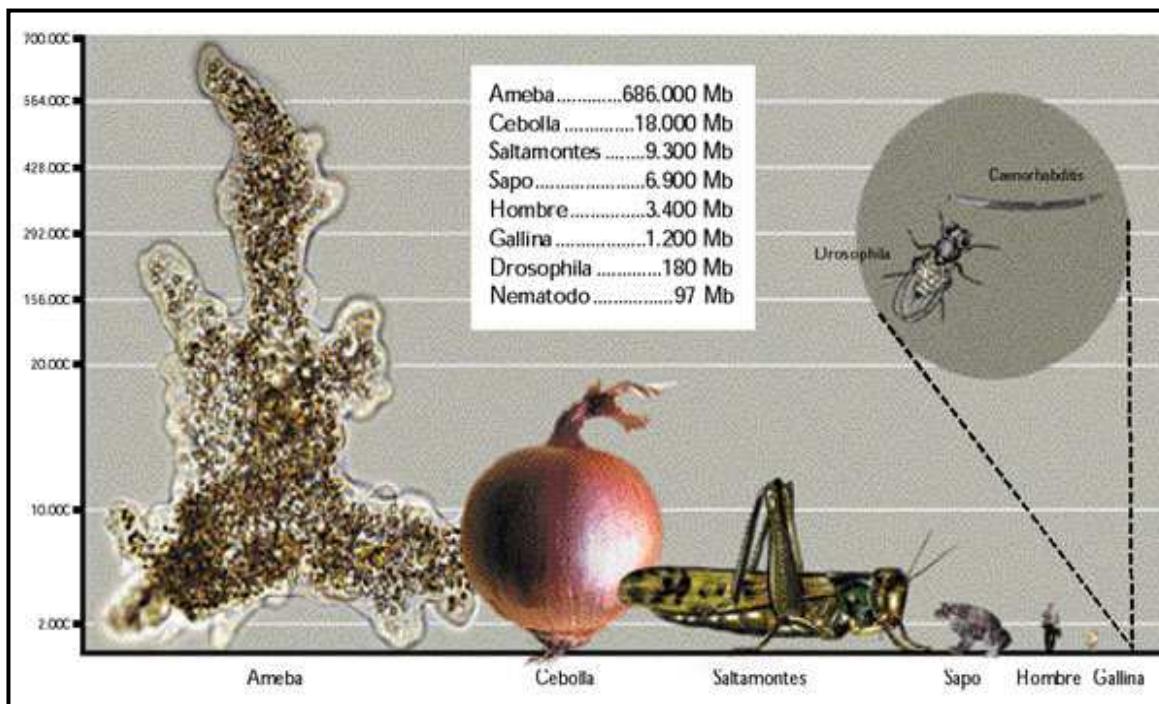
**Década de 1950. TINCIÓN DE NUCLEOS CON COLORANTE FEULGEN
(TIÑE AL ADN) Y MEDICIÓN DE CANTIDAD
DE COLORANTE EN NÚCLEOS AISLADOS**

VALOR \mathbf{C} EN CÉLULAS HAPLOIDES (GAMETOS)

VALOR $\mathbf{2C}$ EN CÉLULAS DIPLOIDES

**VALOR $\mathbf{4C}$, $\mathbf{8 C}$, etc EN CÉLULAS POLIPLOIDES
(Células del hígado)**

PARADOJA DEL VALOR C:



- **Paradoja del valor C: El exceso de ADN no parece ser importante para el desarrollo o divergencia evolutiva de los eucariotas. (Año 1970)**

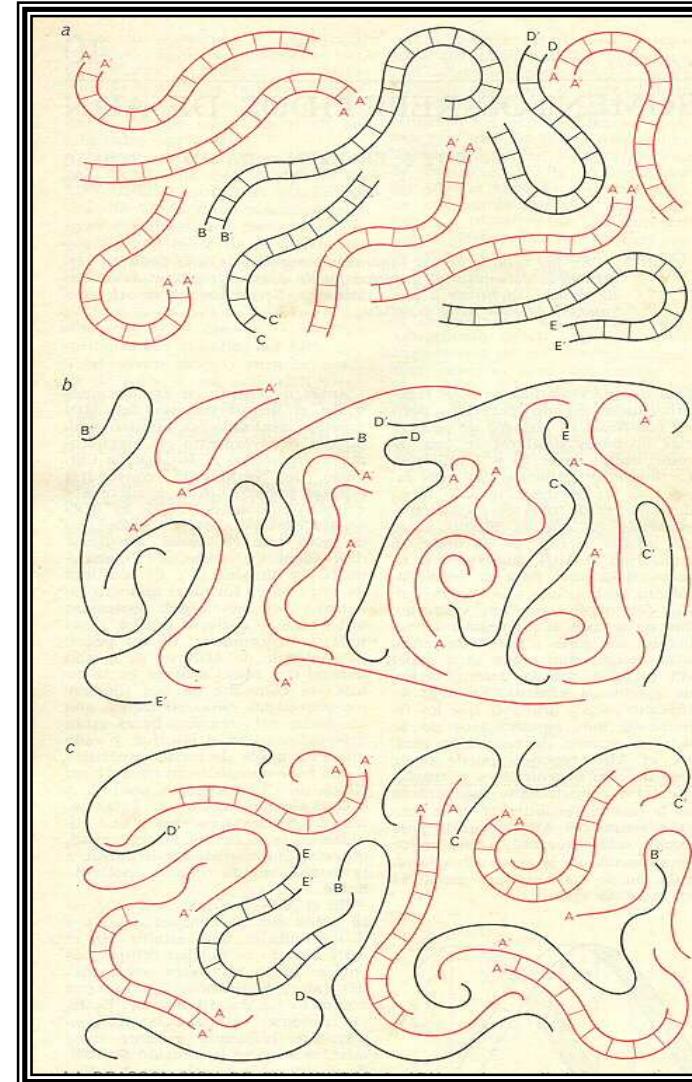
Clases de ADN (Reasociación de filamentos de ADN)

La velocidad de reasociación es proporcional al grado de repetición

Curvas Cot

Velocidad de reasociación
(concentración/tiempo)

Britten y Kohne, 1968

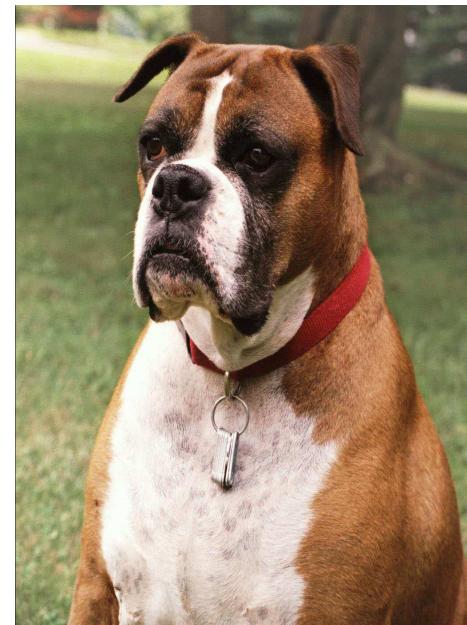
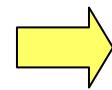


ORGANISMO Genomas comparados		Tamaño del genoma (millones de pares de base)	Genes	genes de función desconocida	Fecha de finalización
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		135	6241		1997
<i>Caenorhabditis elegans</i>		97	18891		1998
<i>Drosophila melanogaster</i>		137	13601	7600 (55%)	2000
<i>Homo sapiens</i>		3300	35000	???	2000

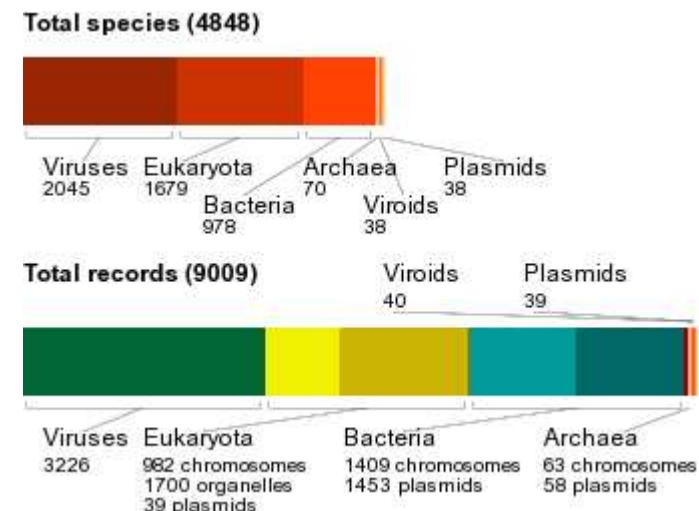
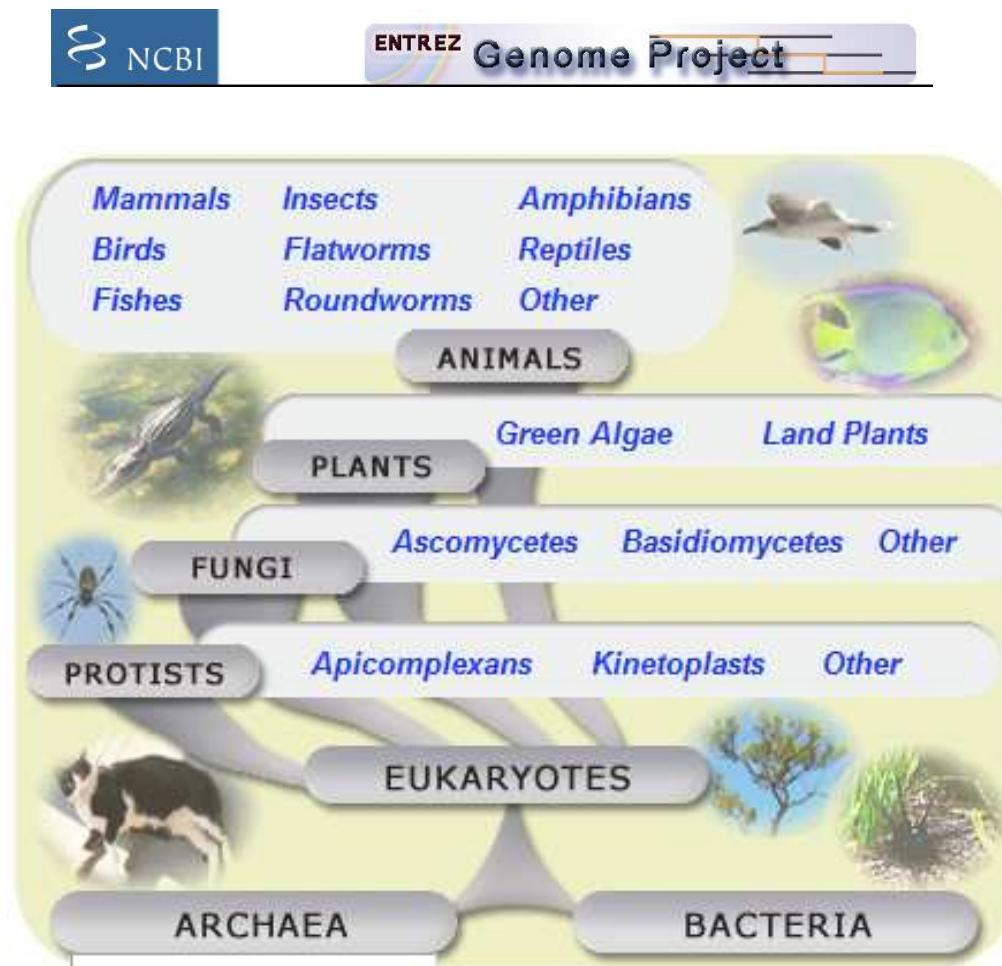
Mus musculus *Nature*, 422, Abril, 2002.

Bos taurus (2008)

Canis familiaris (2004)



Conociendo los genomas



Bases de datos primarias:
DDBJ/EMBL/GenBank

SECUENCIACIÓN DEL GENOMA BOVINO

Otras razas bovinas:

- Aberdeen Angus,
- Limousin,
- Holstein-Friesian.

Proyección en salud y producción:

- Modelo para enfermedades humano,
- Diagnósticos enfermedades hereditarias,
- Alimentación, trazabilidad,

Bovine Genome Resources

Jump to the Genome!
Chromosome: 1
GO

New This Month In:

- CoreNucleotide
- Gene
- Protein
- PubMed
- PubMed Central

Just In... NEW NEW NEW

The bovine genome assembly (Btau_4.0) is available in Map Viewer. Take a moment to BLAST your favorite gene sequence against the genome and explore the maps available for viewing. Learn more about the Gnomon gene prediction program and the resulting models available in Map Viewer.

Sequence and Map Resources:

- ArkDB - Roslin
- Bovine Genome Project - Baylor
- Bovine QTL Viewer - Texas A&M University
- Bovine SNPs - Baylor
- The Bovine SNP retriever
- CattleQTLdb
- DFCI Cattle Gene Index
- IBISS database
- INRA
- Linkage Map - USDA
- NAGRP Cattle Genome Coordination Program
- QTL Map - University of Sydney

Breed Resources:

NCBI Web Resources:

Global Query. Query all NCBI Entrez databases in one step.

BLAST. Compare your sequence to different organism-specific sequences.

Clone Registry. Find information about specific BAC clones, including sequencing status and end sequence information.

dbSNP. Database of SNPs and other genetic variation.

Entrez Gene. Focal point for genes and associated information.

e-PCR. Check your sequence for STTs and view in genomic context.

Genome Project. Complete and in-progress large-scale sequencing, assembly, annotation and mapping projects.

GEO. Gene Expression Omnibus, a public repository for expression data.

GEO DataSets. Experimental sets of GEO data.

HomoloGene. Putative homologies among human, mouse, rat, zebrafish and other organisms.

Map Viewer. Interactive viewer for genome maps, sequence, and genes.

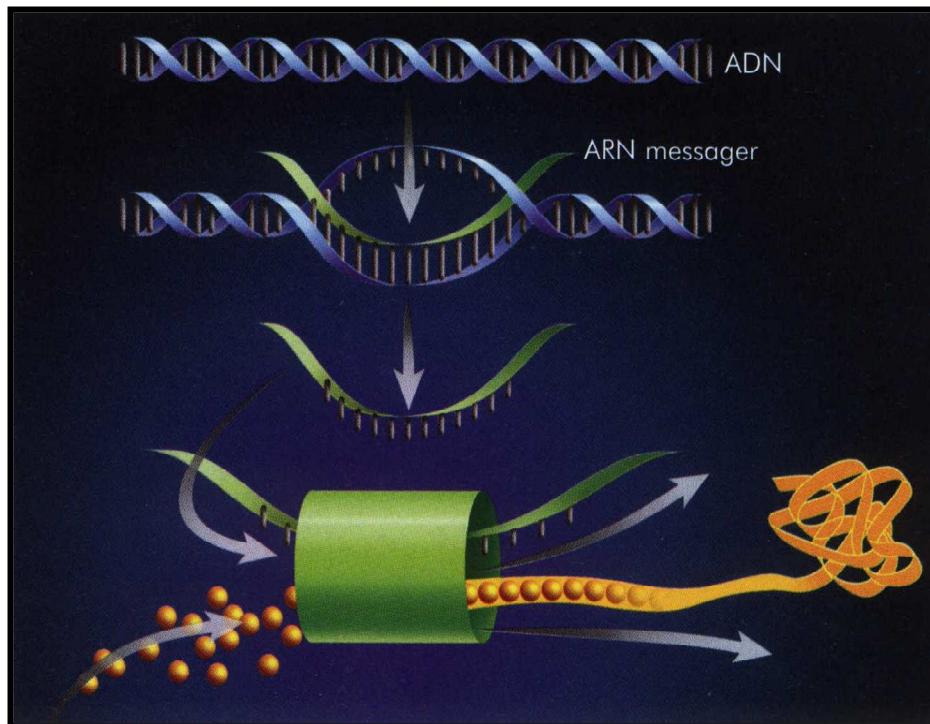
Bovine Genome Resources
Check out NCBI's Bovine Genome Resources page.

Tips on Finding cDNA Clones
NCBI offers hints on searching for clones from the NIH Mammalian Gene Collection (MGC) including clones for human, mouse, rat and bovine genes.

Bovine Genome Updated
In August 2006, the **Bovine Genome Sequencing Project**, led by the Baylor College of Medicine's Human Genome



ADN DE COPIA SIMPLE:



SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS:

- ❖ MUY CONSERVADAS.
- ❖ Corresponde a los genes simples
- ❖ Muchos de ellos se traducen a proteínas con función enzimática que intervienen en EL METABOLISMO.

Seudogenes: genes que se duplican pero pierden su funcionalidad

ADN MEDIANAMENTE REPETIDO: DEL GENOMA

- **Disperso en el genoma**
- **SINES** (Short interspersed nuclear elements)

Secuencias menores a 500 pb dispersas en el genoma.

Ejemplo de caracterización: Familia Alu (300pb repetidas 300.000 veces).

Algunas veces se transcriben a ARN
Pueden sufrir retrotransposición

ADN MEDIANAMENTE REPETIDO

- **LINEs (Long interspersed nuclear elements).**
Secuencias de 6-7kb repetidas entre 20-50.000 por genoma. (L1)

Retrotransposones

TRANSPOSONES:

- **Grupo de unidades genéticas que pueden moverse por el genoma.**
 - **Pueden interrumpir funciones génicas, provocando variaciones fenotípicas.**
 - **Pueden cambiar de una molécula a otra, o entre especies (regiones saltarinas).**
 - **Tienen secuencias repetidas de cerca de 20-40 nucleótidos de largo pegadas a cada extremo**
 - **Las secuencias de inserción son cortas (60 a 1500 pares de bases de longitud).**
-
- **Forman parte de la *heterocromatina* dinámica**

ESTRUCTURA BASICA: Transposon Simple

Secuencias invertidas terminales (5-11 pb)

5' GAGC ————— GCTC 3'
3' CTCG ————— CGAG 5'

Región que codifica la
transposasa (transposición)
(700-1500pb)

Familias de genes.

Genes que transcriben en tandem,

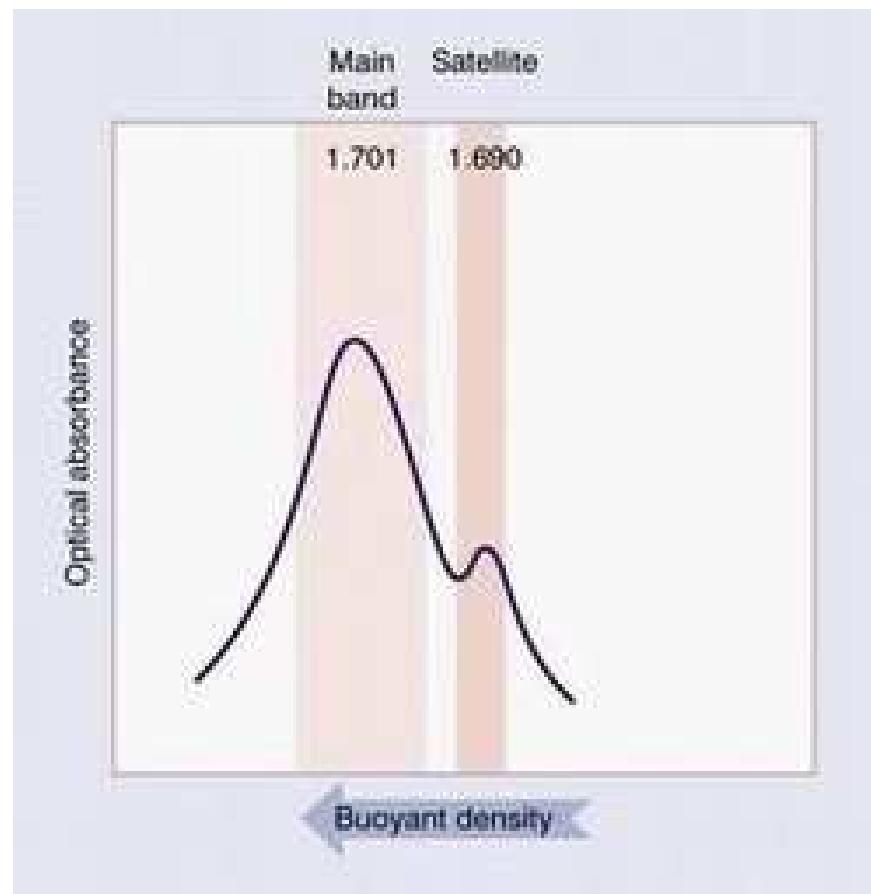
Ejemplo: Genes de histonas, de
ARNr,

**Genes transcriptos con
divergencia de genes ancestrales.**

Ejemplo: genes de las globinas

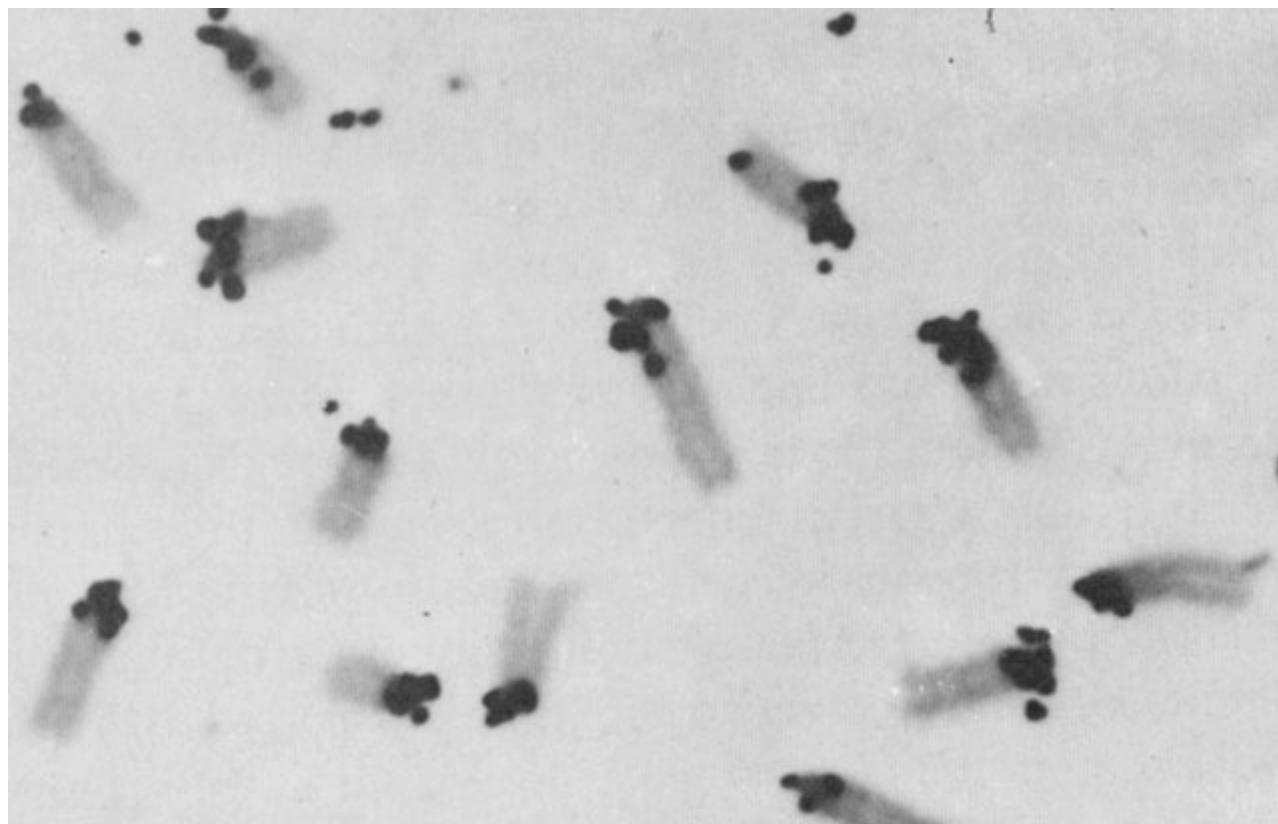
ADN ALTAMENTE REPETIDO

- ADN satélite hasta 200pb repetidas 1.000.000pb.



ADN satélite del Ratón

Marcación con sondas marcadas con isótopos radiactivos complementarias del ADN satélite del ratón



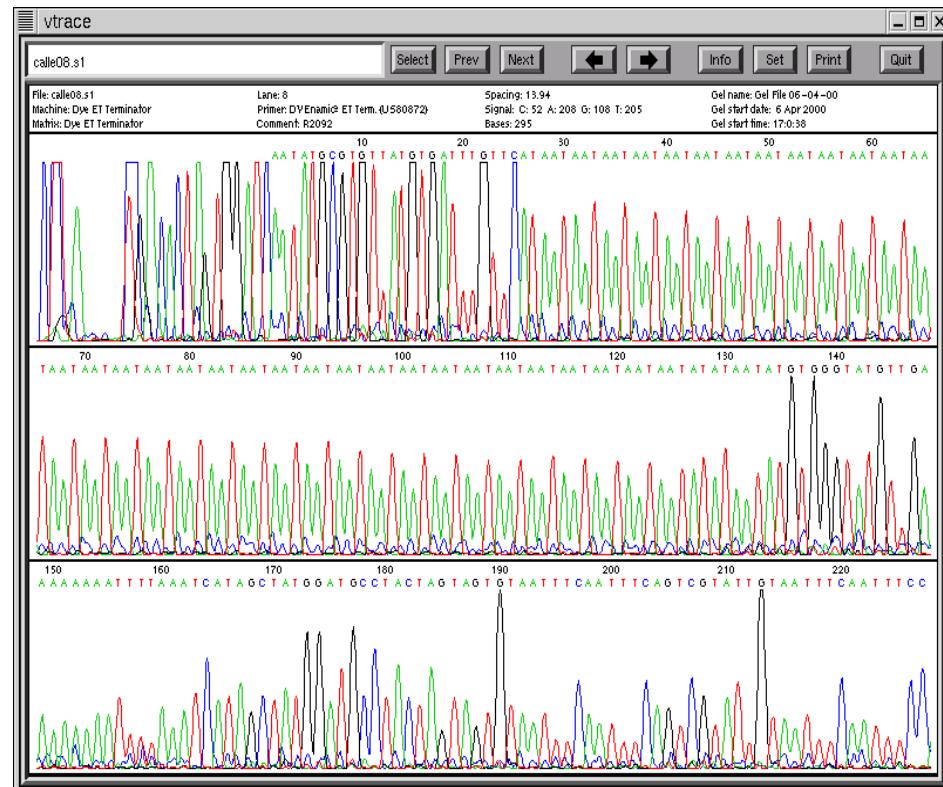
ADN ALTAMENTE REPETIDO:

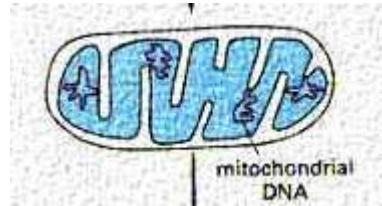
- **Centrómeros, telómeros (heterocromatina constitutiva)**
- **Telómeros:**
 $(TTAGGG)_n$ (250-1000 copias)
- **No transcribe**



ADN Altamente repetido: alrededor del 70% del genoma

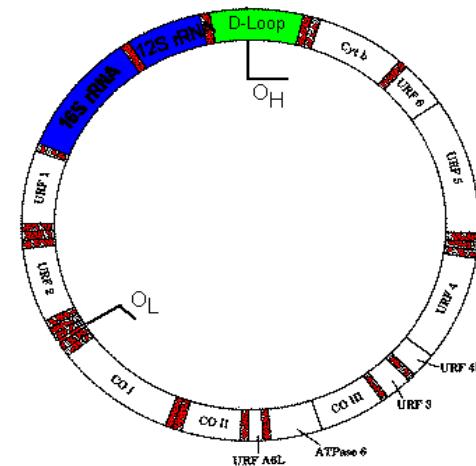
- Dispersas en el genoma en regiones intragénicas (intrones) y extragénicas.





ADN MITOCONDRIAL

- Esta totalmente secuenciado desde la década de los 80
- Genoma básicamente codificantes en mamíferos (sin intrones) de aproximadamente 16 Kb
- Se hereda por línea materna.
- No presenta recombinación.



REGULACIÓN DEL GENOMA EUCARIOTA

La regulación de la transcripción en eucariotas:

- está determinada por la función de la célula, la etapa del desarrollo del organismo y por el ambiente.
- puede involucrar 3 niveles:
 - genes individuales
 - grandes regiones cromosómicas
 - cromosomas enteros



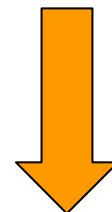
REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD GÉNICA EN CROMOSOMAS ENTEROS

La heterocromatización facultativa de cromosomas completos actúa como un mecanismo regulador de la expresión génica



Corpúsculo de Barr

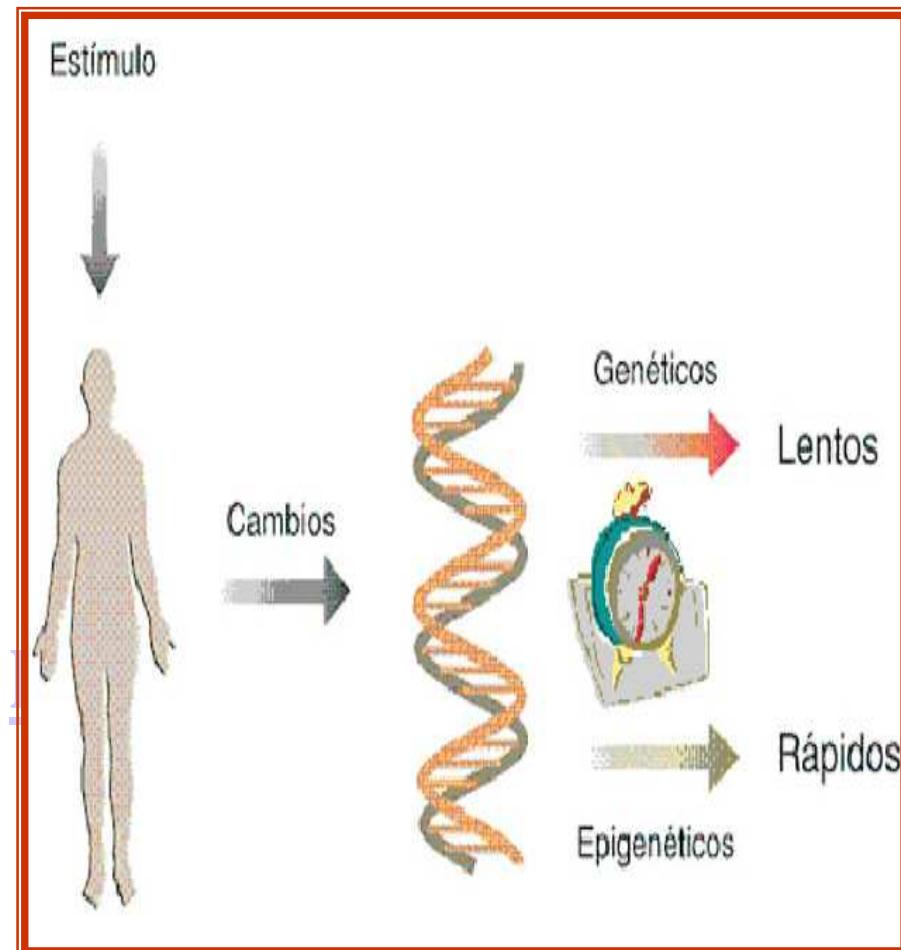
Inactivación de un cromosoma X en hembras de mamíferos



Iguala el nivel de genes ligados al X que se expresan en ambos sexos: Compensación de dosis

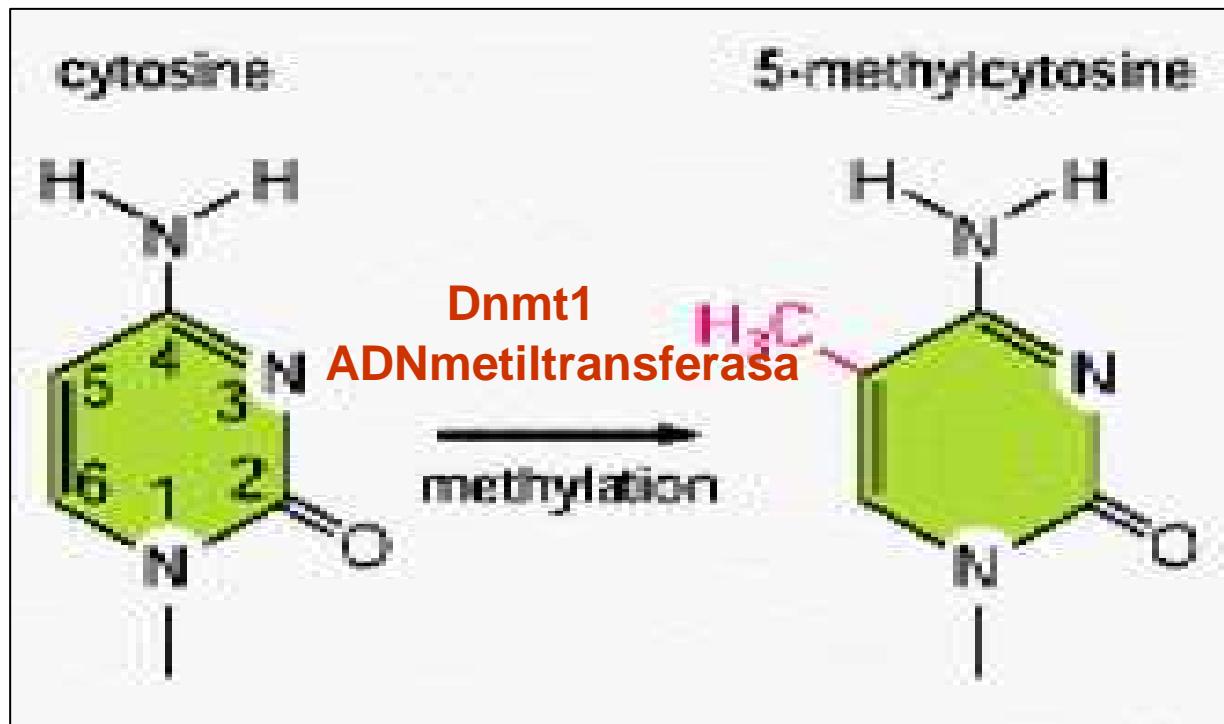
Epigenética: mecanismos que influyen en la expresión génica sin modificar las secuencias de ADN, transmitiéndose por mitosis o meiosis.

Un organismo responde al medio ambiente sin cambiar su ADN.



METILACIÓN DEL ADN

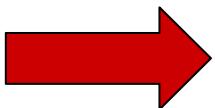
(CITOCINAS)



S-adenosilmetionina
(Sustrato)

S-adenosilhomocisteína
(Producto)

Metilación del DNA



Adición de grupos metilo (CH_3-) a las CITOCINAS de los dinucleótidos CpG , principalmente en regiones ricas en CpG (islas CpG)

CONSECUENCIAS DE LA METILACIÓN DE CITOCINAS

- **INACTIVACIÓN DE GENES:** La metilación altera la estructura del DNA (Figura), alterando la interacción DNA-proteínas y por lo tanto afecta la expresión génica. El cromosoma sexual X inactivado en hembras de mamíferos presenta alto nivel de metilación.
- **IMPRINTING GENÓMICO**

IMPRINTING GENÉTICO

- Óvulos y espermatozoides difieren en sus patrones de metilación, lo que determina que los alelos paternos y maternos se expresen diferencialmente.
- Los patrones de metilación son reprogramados en cada generación durante la gametogénesis

CONCLUSIONES

- ✓ El genoma de los eucariotas (3Gb) se encuentra disperso en un número haploide y el ADNmitocondrial.
- ✓ menos del 20 % corresponde a genes de copia única, conservados entre las especies de seres vivos.
- ✓ más del 80% corresponde a secuencias mediana o altamente repetidas, muy polimórficas.
- ✓

CONCLUSIONES

- Las secuencias de nucleótidos repetidas forman parte de la heterocromatina, que tiene funciones en la segregación, senescencia y regulación de la expresión génica.
- La metilación de citocinas en las islas CpG actúa como un mecanismo adicional de regulación de la expresión de los genes en vertebrados.

BIBLIOGRAFÍA

- *Alberts, B., et al., 1996. Biología Molecular de la Célula. OMEGA. Barcelona pp1387.*
- *Klug, W, Cummings, M. Conceptos de Genética. Printice Hall. 2006. 8 edición*
- *Nicholas, F. W. Genética Veterinaria. Editorial Acribia S.A.1998.*
- *Tamarín, R. H. Principios de Genética. Editorial Reverté, S.A. 1997.*
- **INTERNET: Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)**