

# **CURSO GENETICA**

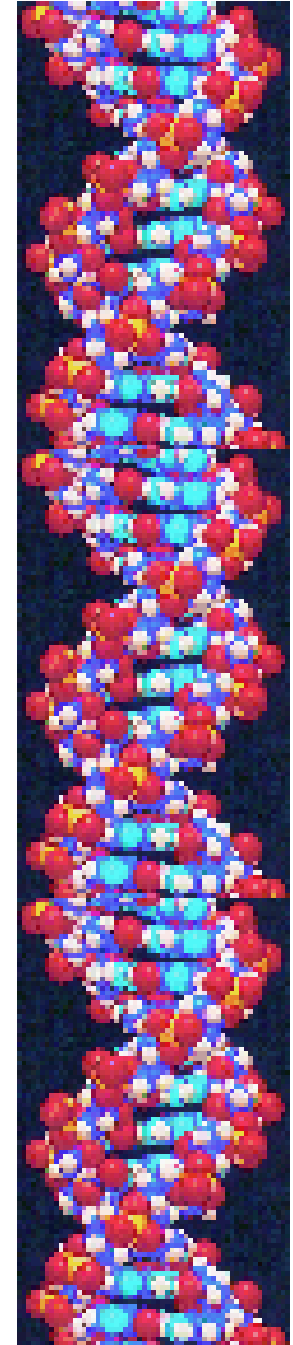
## **UNIDAD 3**

### **ORGANIZACIÓN DEL GENOMA EUCARIOTICO.**

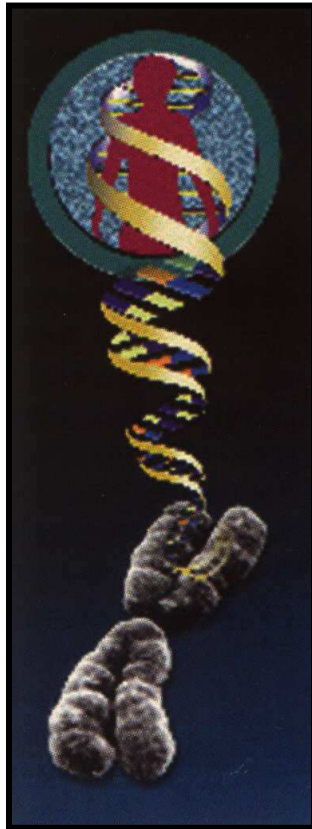
**✓ CLASES DE ADN.**

**✓ REGULACION EN LA EXPRESION GENICA.**

**Año 2009**



# GENOMA EUCARIOTA



➤ **Tamaño:**  $3 \times 10^9$  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 sulforoso)**

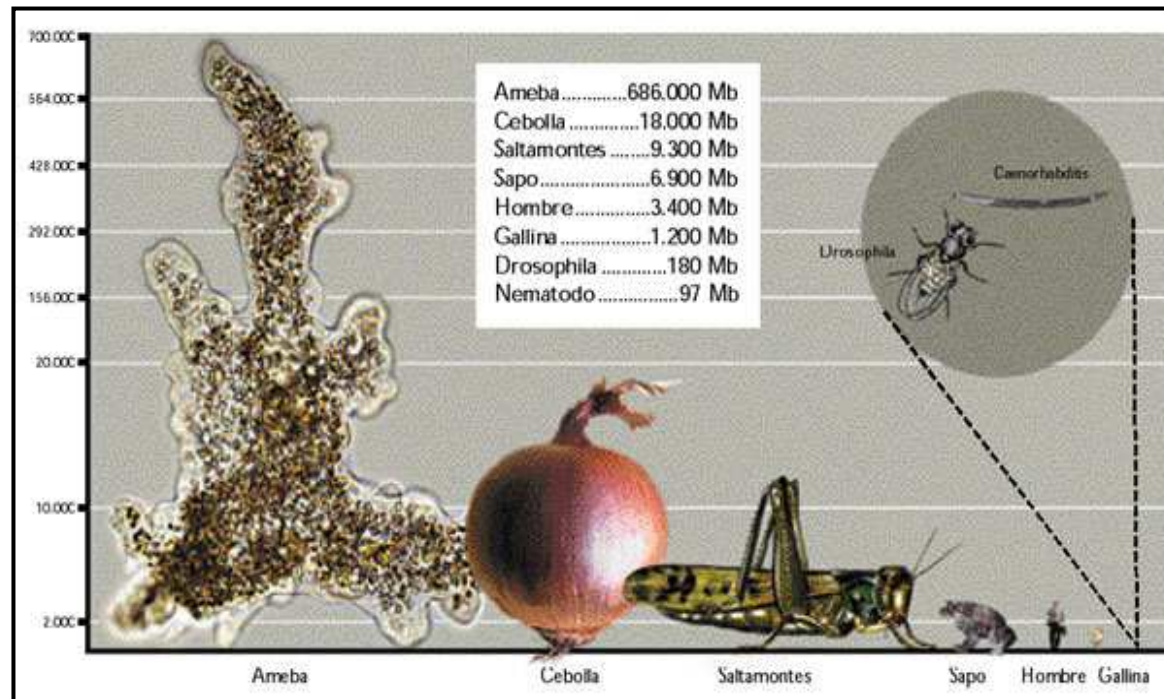
**Década de 1950. TINCIÓN DE NUCLEOS CON COLORANTE FEULGEN (TIÑE AL ADN) Y MEDICIÓN DE CANTIDAD DE COLORANTE EN NÚCLEOS AISLADOS**

**VALOR  $C$  EN CÉLULAS HAPLOIDES (GAMETOS)**

**VALOR  $2C$  EN CÉLULAS DIPLOIDES**

**VALOR  $4C$ ,  $8C$ , 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)

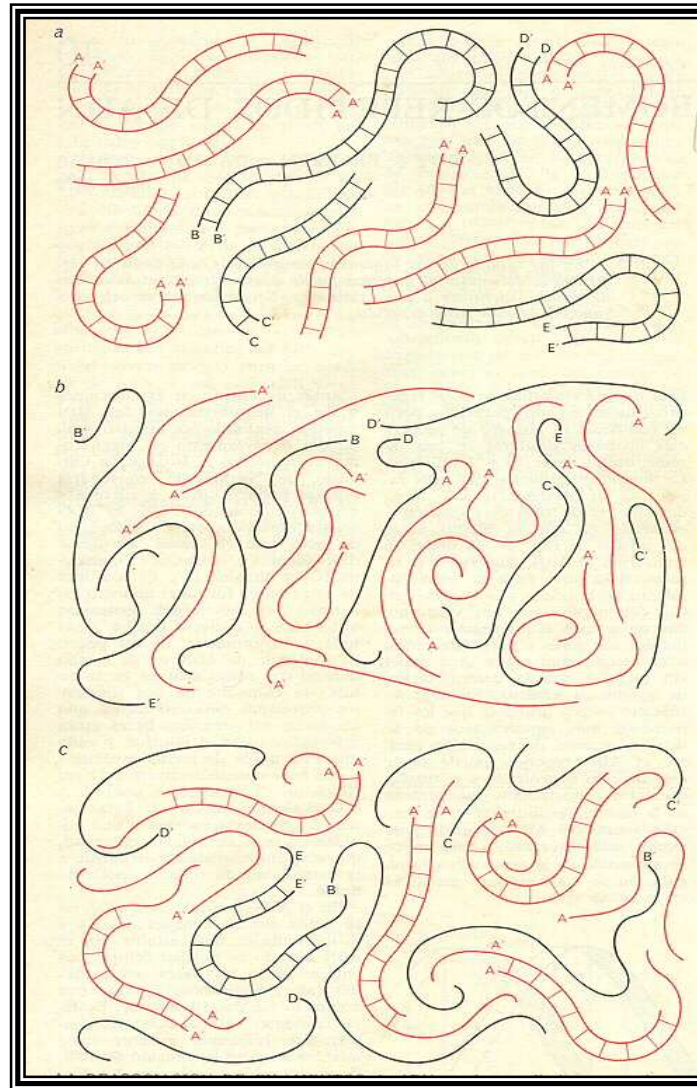
La velocidad de reasociación es proporcional al grado de repetición

Curvas Cot





Velocidad de reasociación

(concentración/tiempo)

Britten y Kohne, 1968



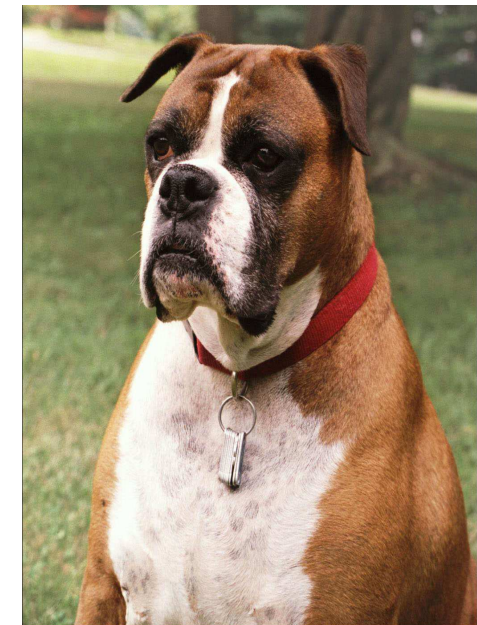
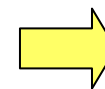


ORGANISMO		Tamaño del genoma (millones de pares de base)	Genes	genes de función desconocida	Fecha de finalización
Genomas comparados					
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		135	6241		1997
<i>Caenorhabditis elegans</i>		97	18891		1998
<i>Drosophila melanogaster</i>		137	13601	7600 (55%)	2000
<i>Homo sapiens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

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

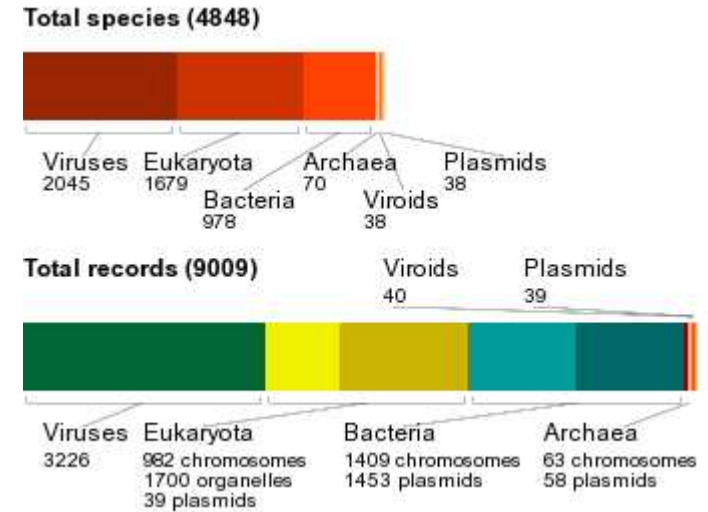
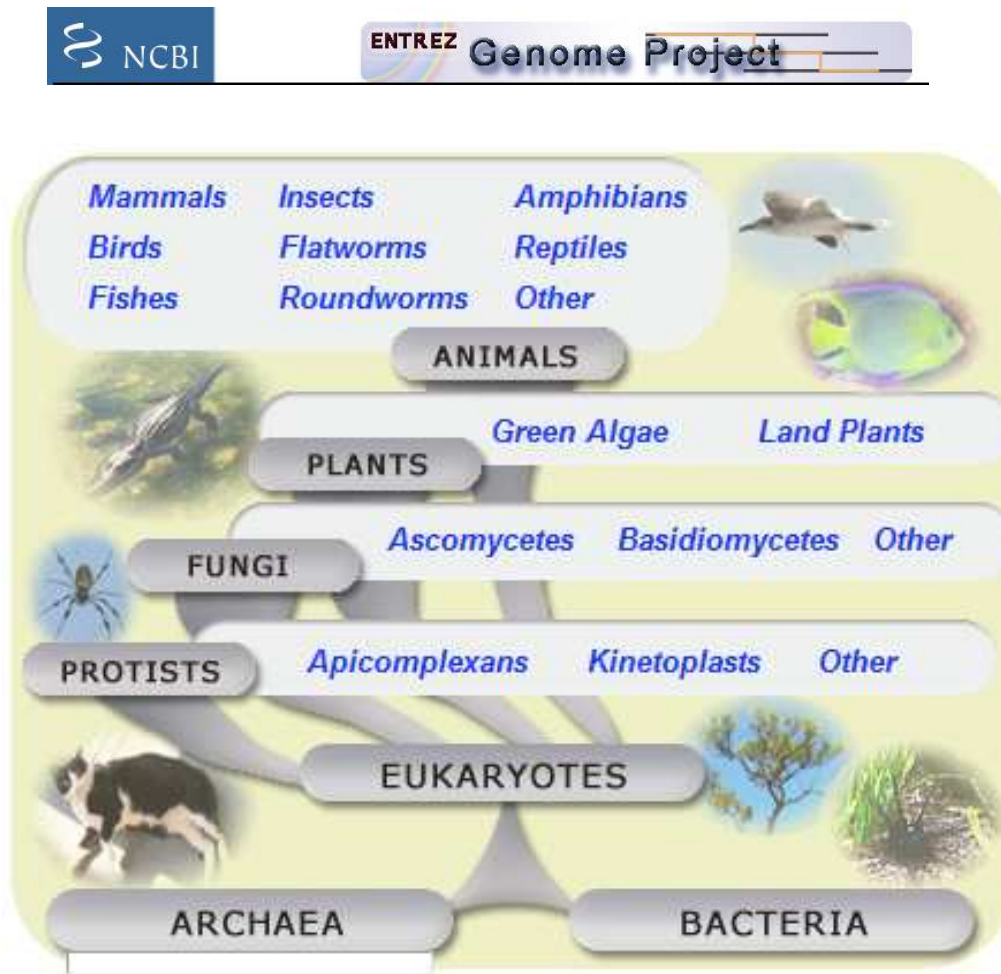
*Bos taurus* ( 2008)

*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

**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 STSs 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.

Welcome to the Bovine Genome Resources page. This homepage provides information on bovine and bovine-related resources from NCBI and the research community.  
We encourage your suggestions.



The cow (*Bos taurus*) is an important model organism for biomedical research and development, in addition to being important agriculturally.

**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 Database
- Bovine Genome Project - Baylor
- Bovine QTL Viewer - Texas A&M University
- Bovine SNPs - Baylor
- The Bovine SNP retriever
- CattleQTLdb
- DFCI Cattle Gene Index
- IBIS database
- INRA
- Linkage Map - USDA
- NACRP Cattle Genome Coordination Program
- QTL Map - University of Sydney

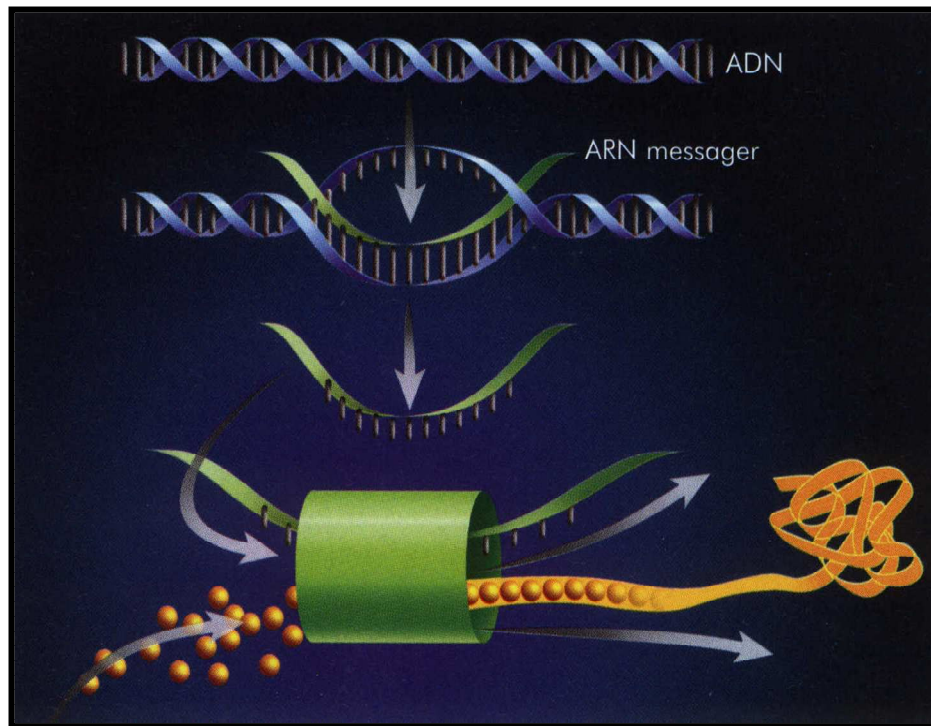
Breed Resources:

**Buffalo Genome Resources**  
Check out NCBI's Buffalo 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)**

The diagram illustrates the structure of a simple transposon. It consists of two horizontal lines representing DNA strands. The top strand is labeled '5' GAGC' on the left and 'GCTC 3'' on the right. The bottom strand is labeled '3' CTCG' on the left and 'CGAG 5'' on the right. Between the two strands, there are two yellow rectangular blocks representing the inverted terminal repeats. Two pink arrows point from the text 'Secuencias invertidas terminales (5-11 pb)' to these yellow blocks. A large pink arrow points from the space between the yellow blocks down to the text 'Región que codifica la transposasa (transposición) (700-1500pb)'.

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

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



## **Familias de genes.**

**Genes que transcriben en tandem,**

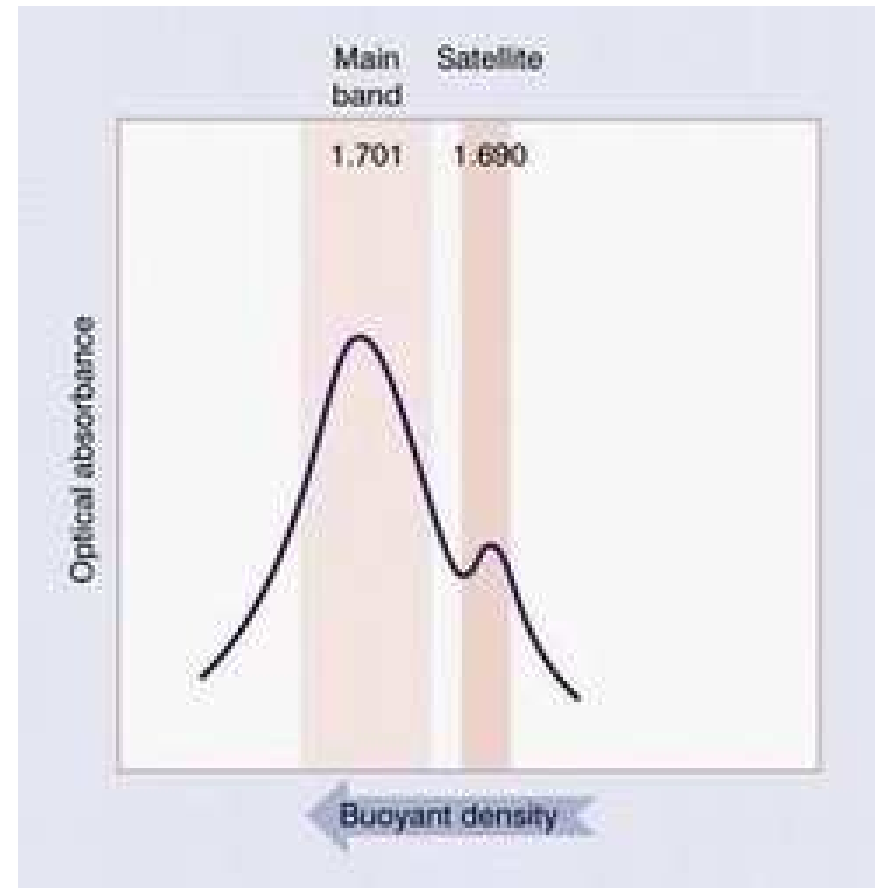
Ejemplo: Genes de histonas, de ARNr,

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

Ejemplo: genes de las globinas

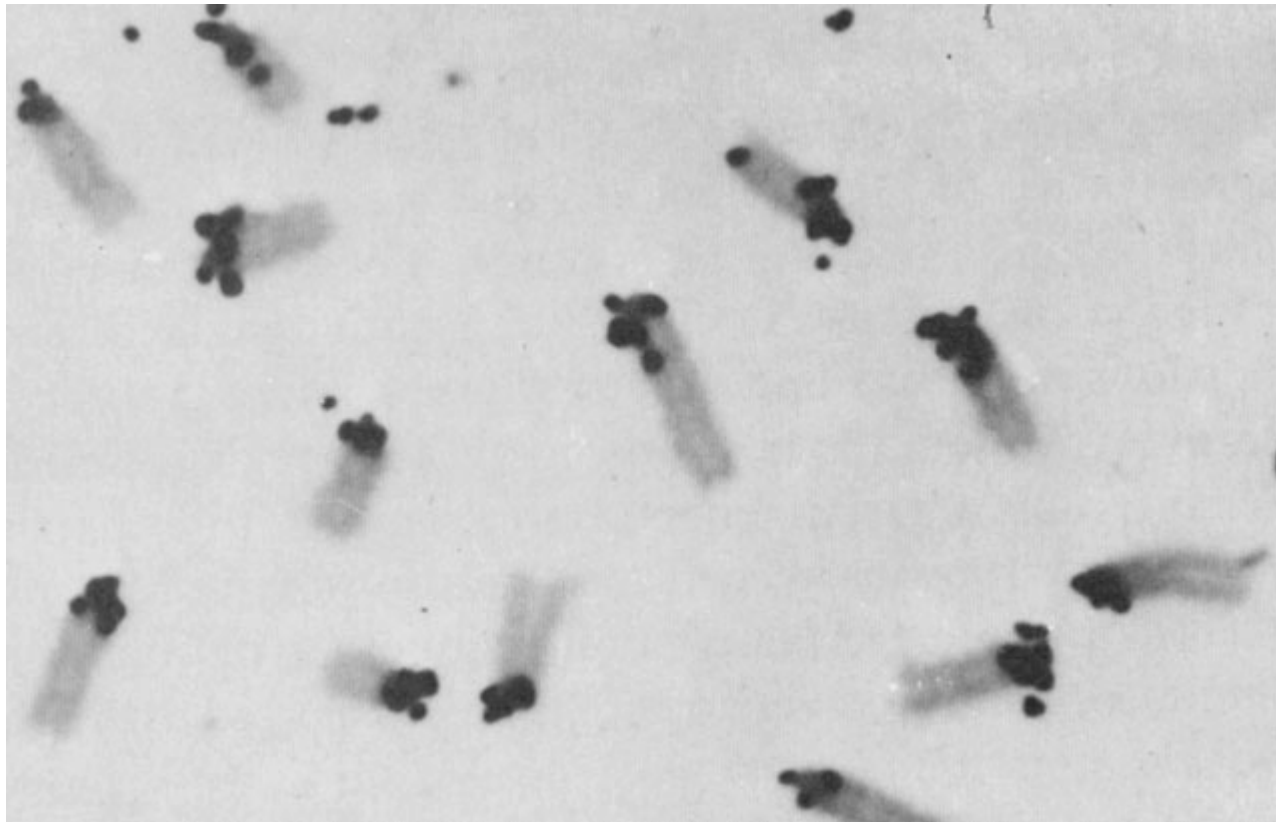
# ADN ALTAMENTE REPETIDO

- 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



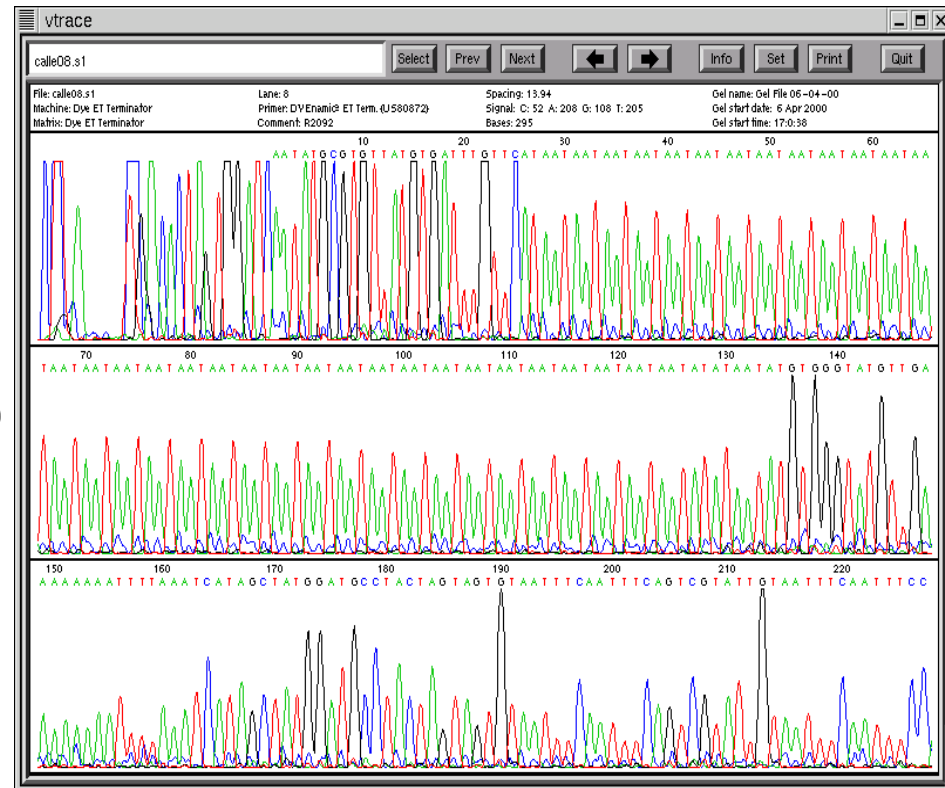
## **ADN ALTAMENTE REPETIDO:**

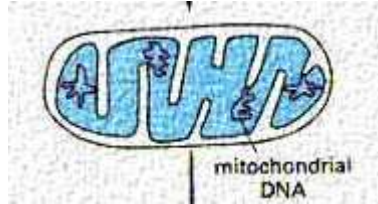
- **Centrómeros,  
telómeros  
(heterocromatina  
constitutiva)**
- **Telómeros:  
(TTAGGG)<sub>n</sub>(250-1000  
copias)**
- **No transcribe**



# ADN Altamente repetido: alrededor del 70% del genoma

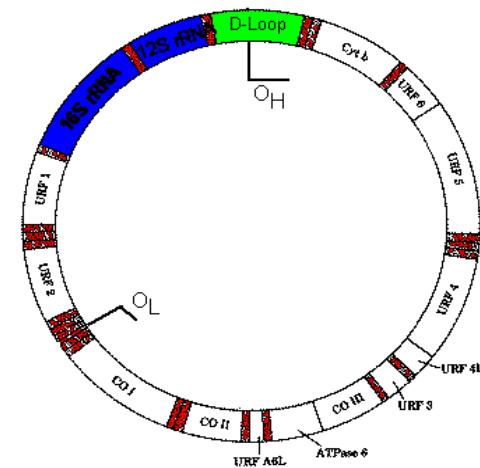
- Dispersas en el genoma en regiones intragénicas (intrones) y extragénicas.





## *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 heterocromatinización facultativa de cromosomas completos actúa como un mecanismo regulador de la expresión génica



Corpúsculo de Barr

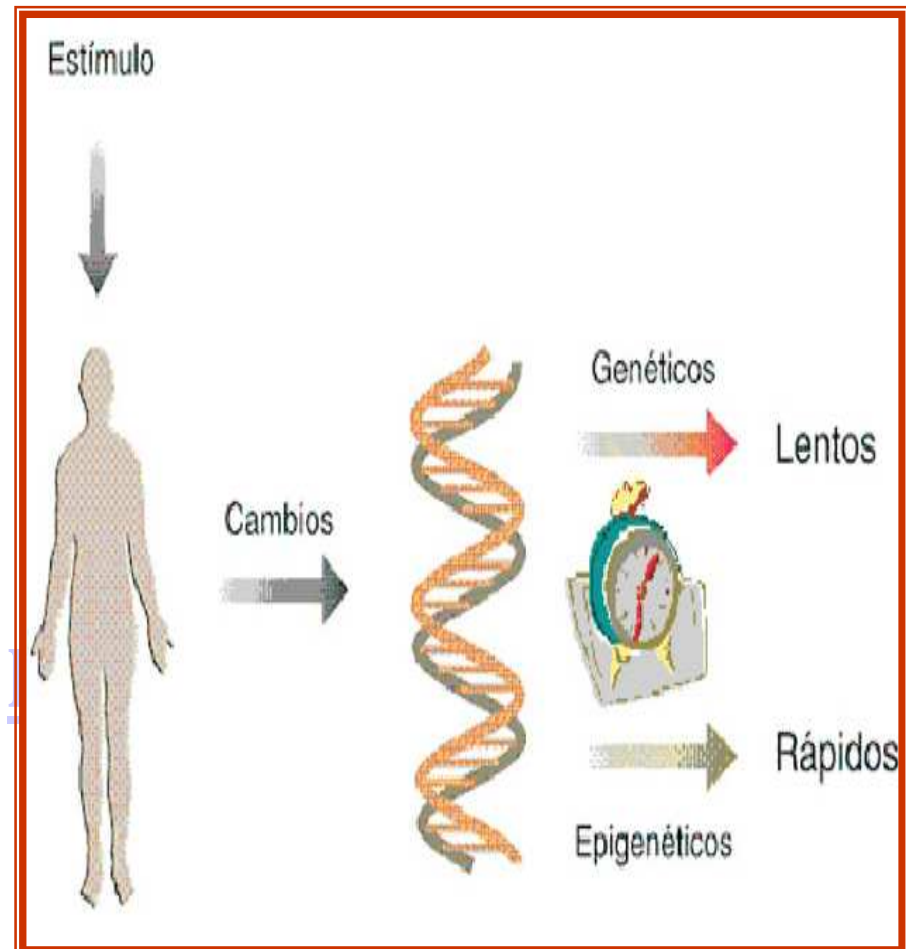
Inactivación de un cromosoma X en hembras de mamíferos



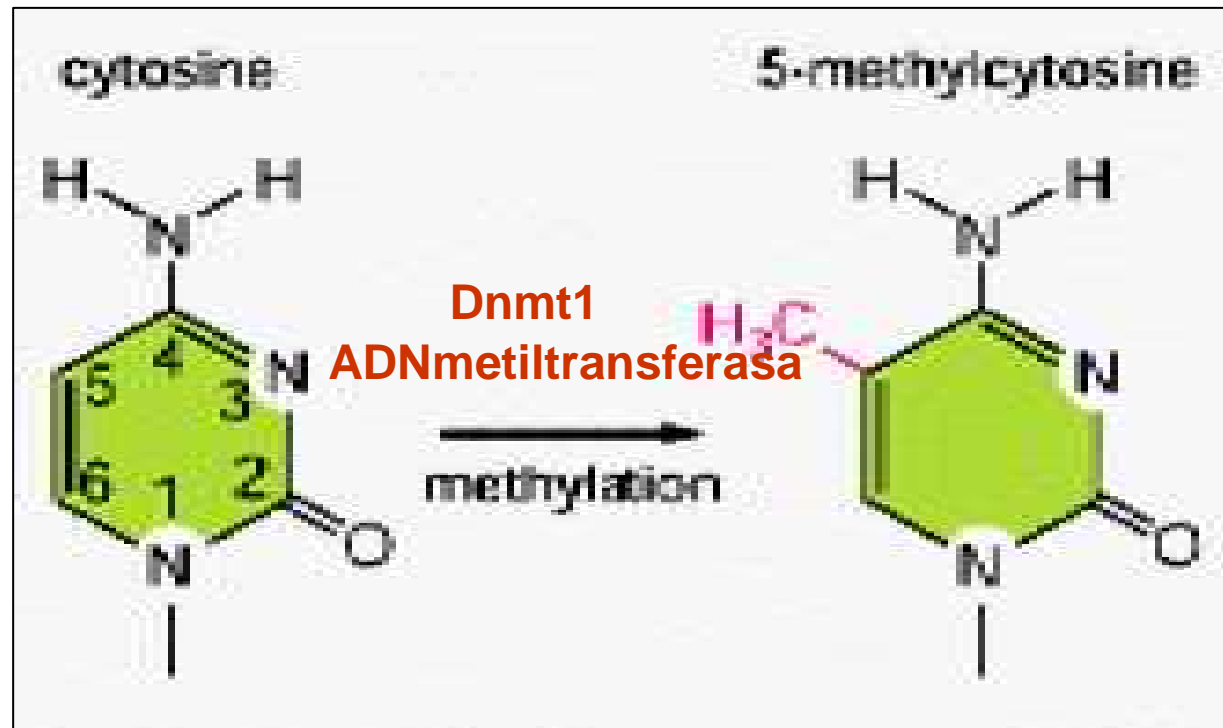
Iguala el nivel de genes ligados al X que se expresan en ambos sexos: Compensación de dosis

**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*)



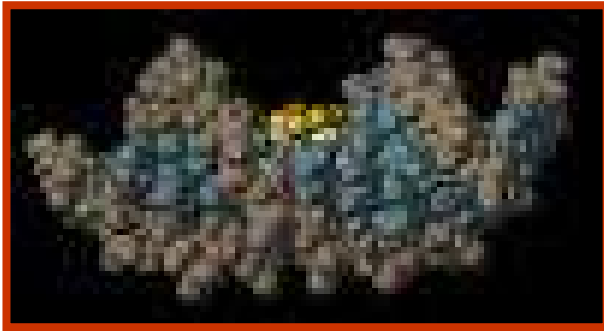
**S-adenosilmetionina**

(*Sustrato*)

**S-adenosilhomocisteína**

(*Producto*)

## Metilación del DNA



Adición de grupos metilo ( $\text{CH}_3$ -) 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)