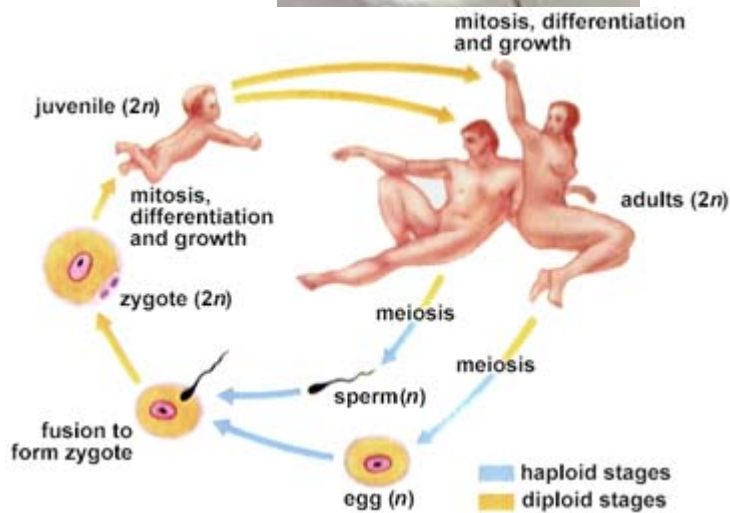


Genes, genoma y cromatina



Siglo XIX



Las tres leyes de Mendel

Primera ley: cuando se cruzan dos variedades de individuos de raza pura para un determinado carácter, todos los híbridos de la primera generación son iguales.

Segunda ley: cuando se cruzan variedades de la primera generación entre sí, se obtienen semillas amarillas y verdes en la proporción 3:1 (75% amarillas y 25% verdes).

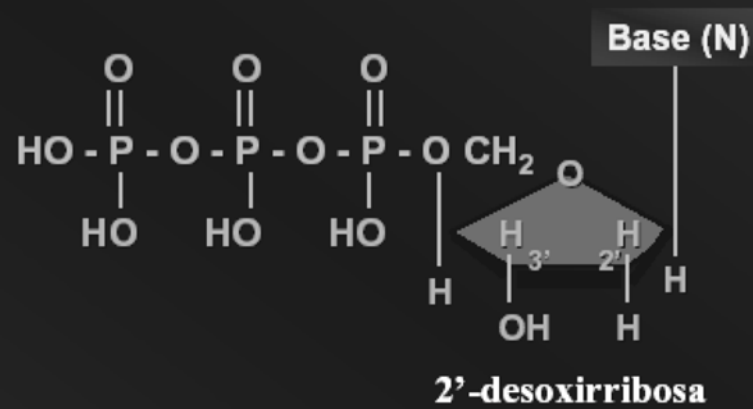
Tercera ley: cuando se cruzan plantas que difieren en dos caracteres (dihíbridos), cuyo genotipo, por ejemplo, es AaAa, se originan cuatro tipos distintos, que se combinaron de todas las formas posible. En total se obtienen 16 genotipos posibles.



ADN: ácido desoxirribonucleico

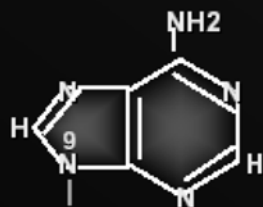
- **Es un polímero no ramificado compuesto por cuatro tipos de subunidades, los desoxirribonucleótidos.**
- **Almacena la información requerida para el desarrollo y funcionamiento de un organismo.**
- **Su exacta duplicación, de generación en generación, asegura la continuidad genética de cualquier especie.**

Estructura de un Nucleótido

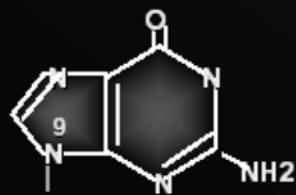


Bases Nitrogenadas

Purinas

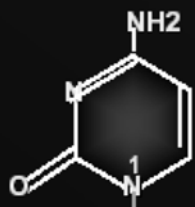


ADENINA

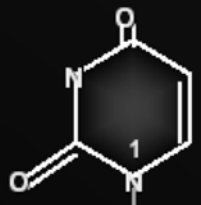


GUANINA

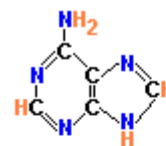
Pirimidinas



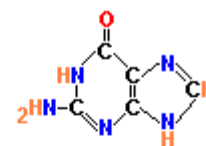
TIMINA



CITOSINA

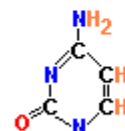


Adenina



Guanina

Purinas



Citosina



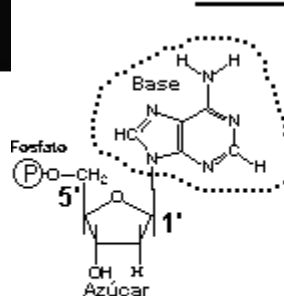
Timina



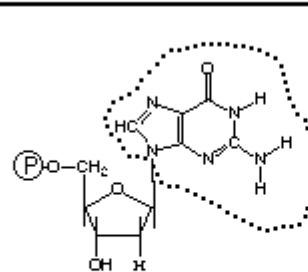
Uracilo

Pirimidinas

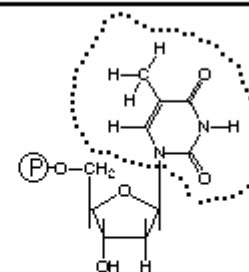
Las bases de los nucleótidos del ADN



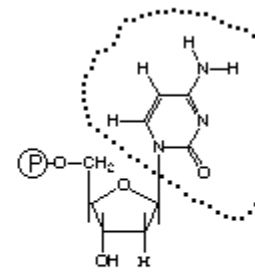
Adenina



Guanina



Timina



Citosina

Púricas

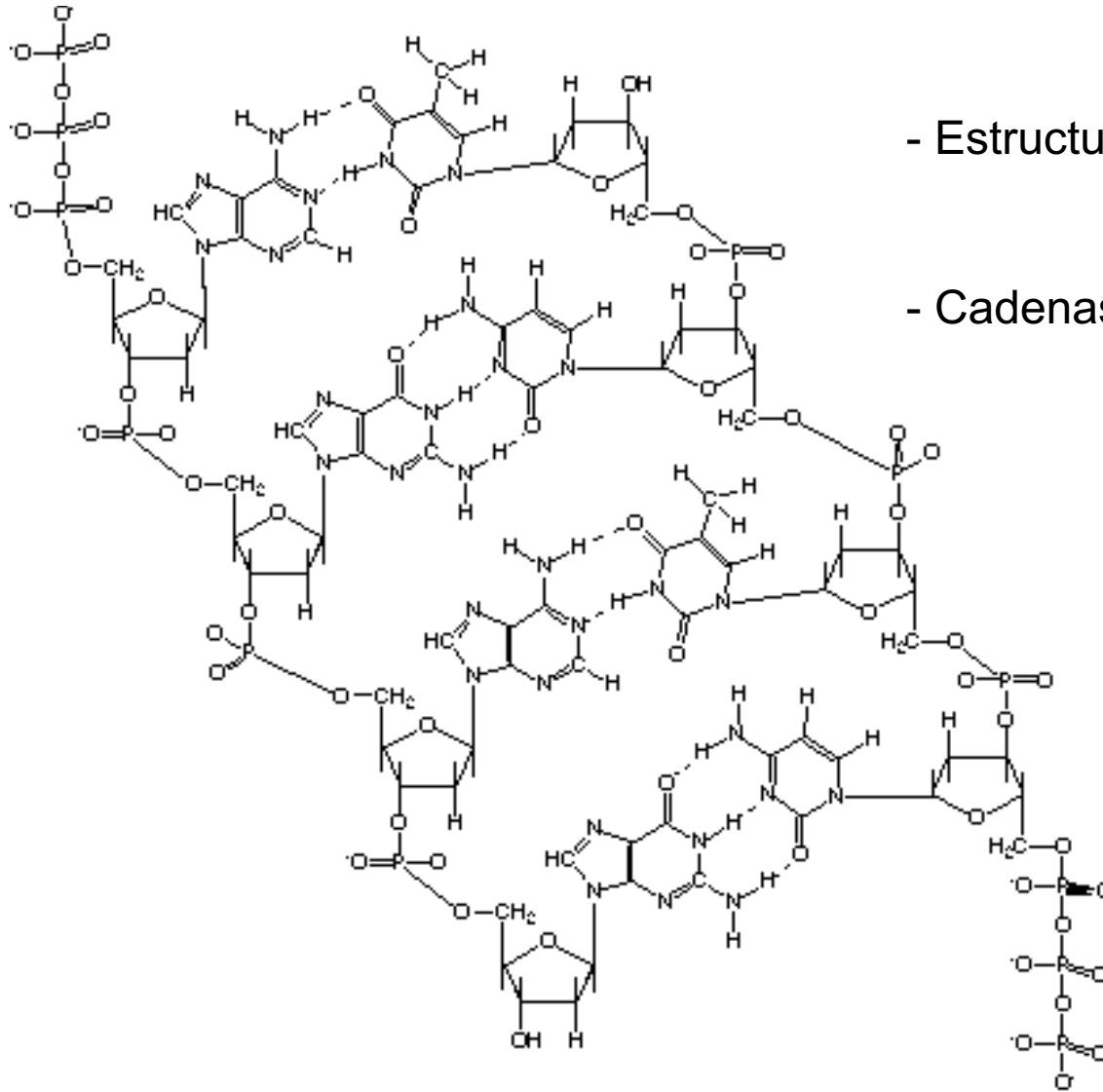
Pirimidínicas

- Secuencia nucleotídica:

AUG $\longrightarrow$ 5' AUG 3'

- Estructura primaria

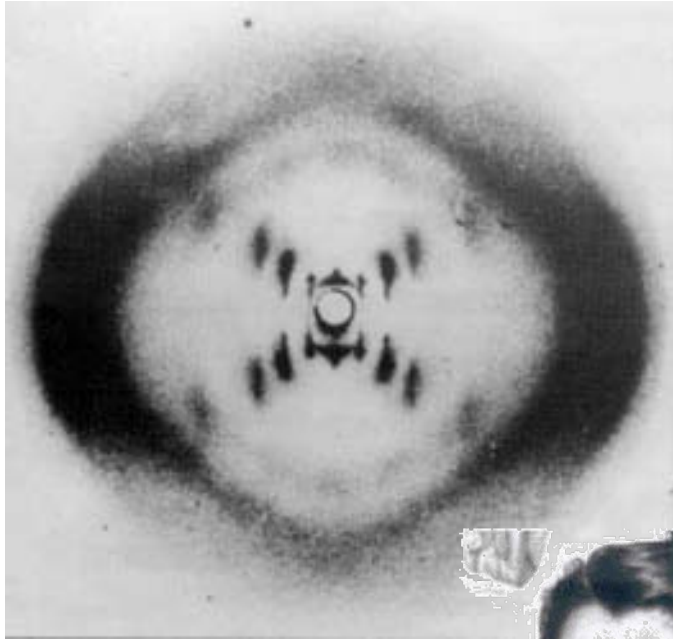
- Cadenas de polinucleótidos antiparalelas



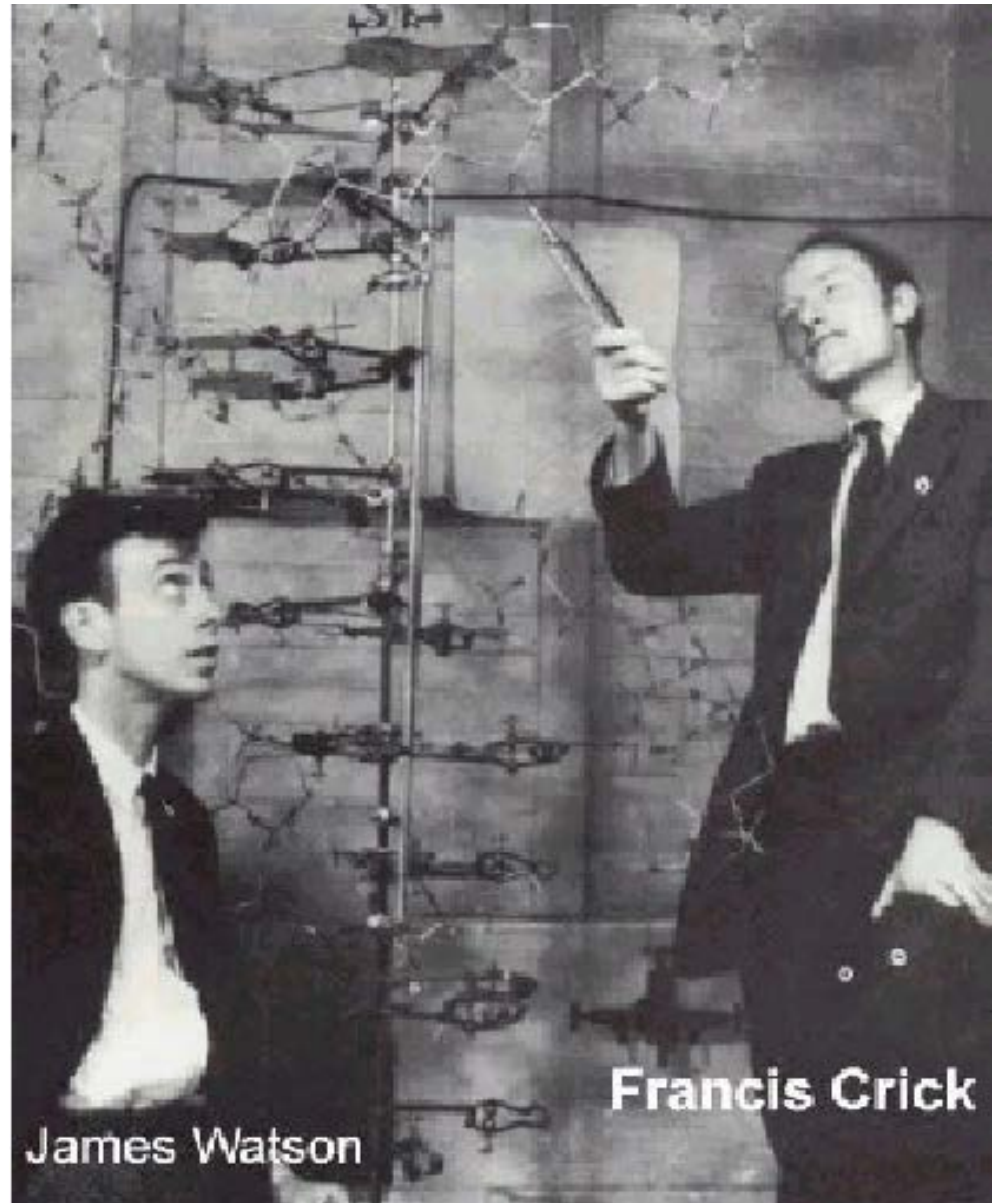
1953 – Descubrimiento de la estructura de doble hélice

El modelo de Watson – Crick de la estructura del ADN

1. Los polimeros de ADN están constituídos por nucleótidos unidos por enlaces fosfodiester.
2. La composición de bases de ADN sigue las reglas de Chargaff.
3. El calentamiento del ADN produce cambios en propiedades físicas (viscosidad).
4. Análisis de difracción de rayos X de fibras de ADN indica que la molécula tiene una estructura helicoidal.

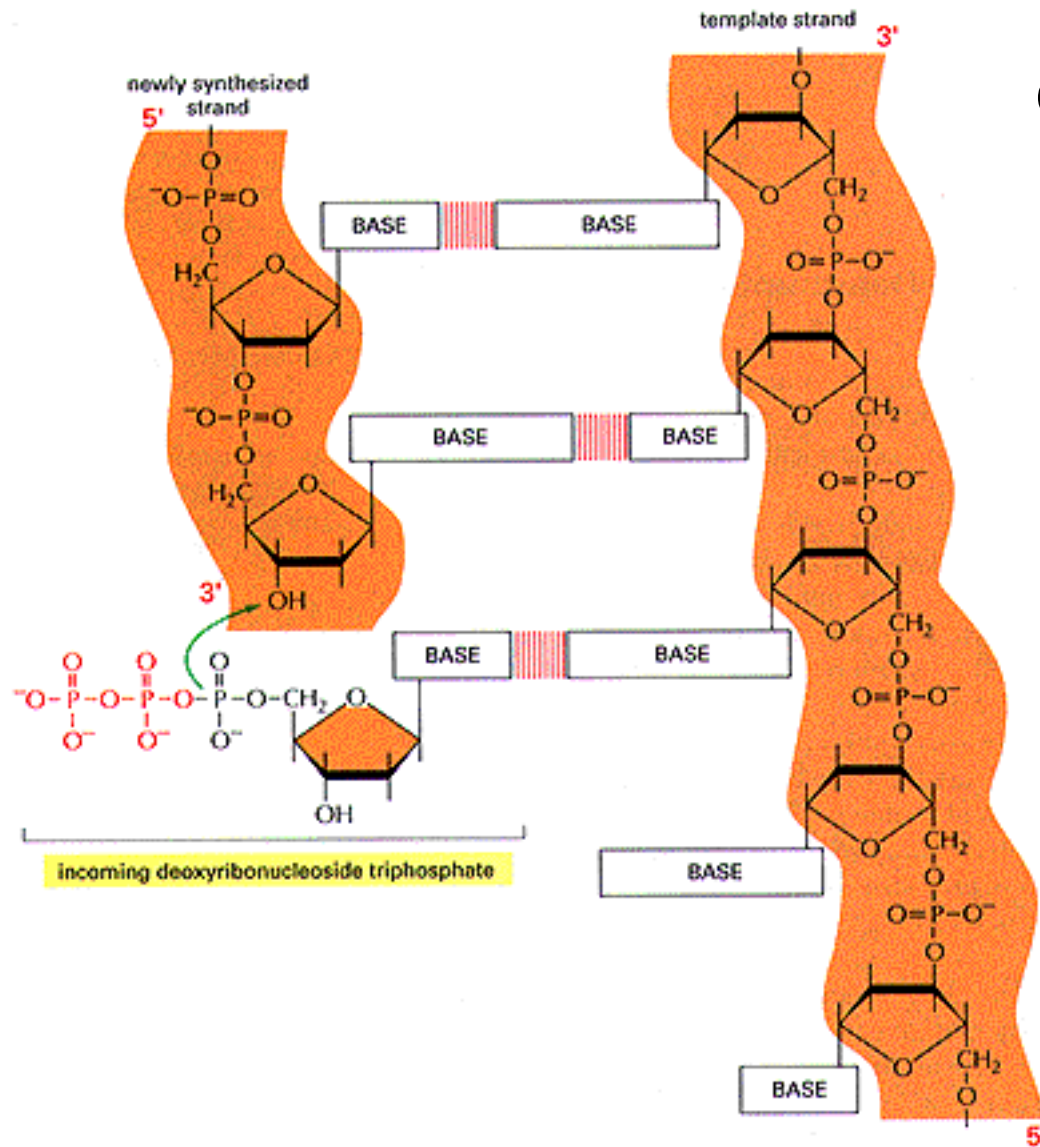


Rosalind Franklin
1920-1958

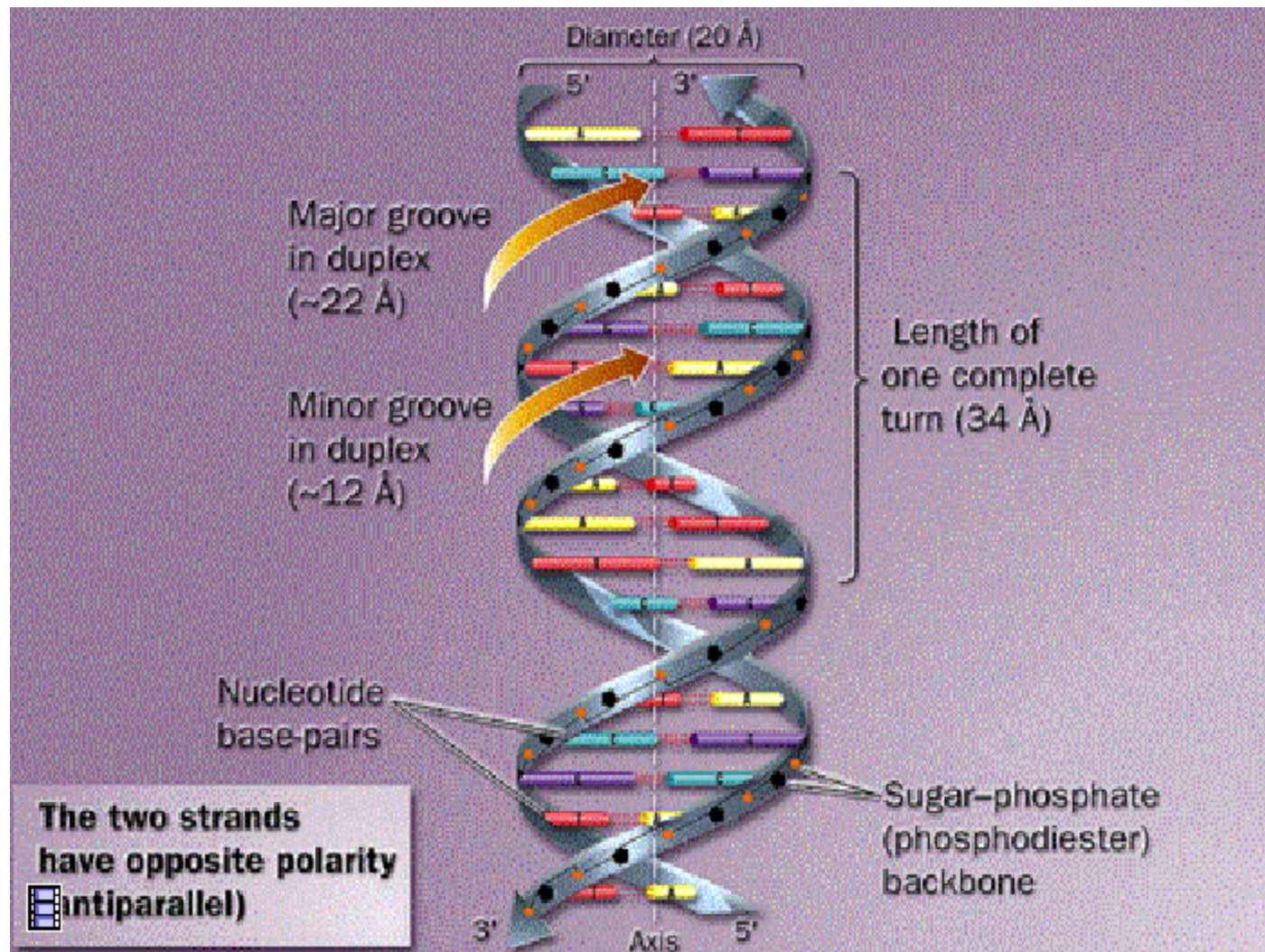


James Watson

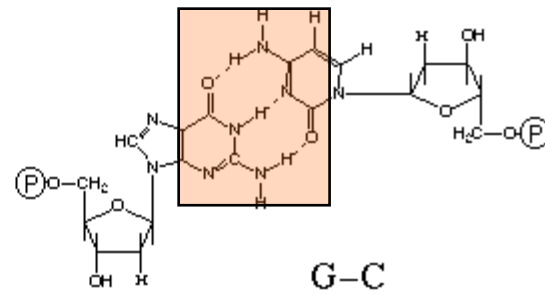
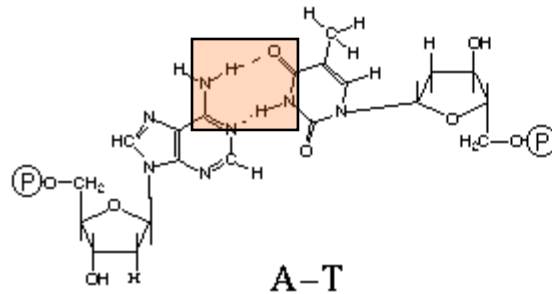
Francis Crick



Orientación 5'–3'



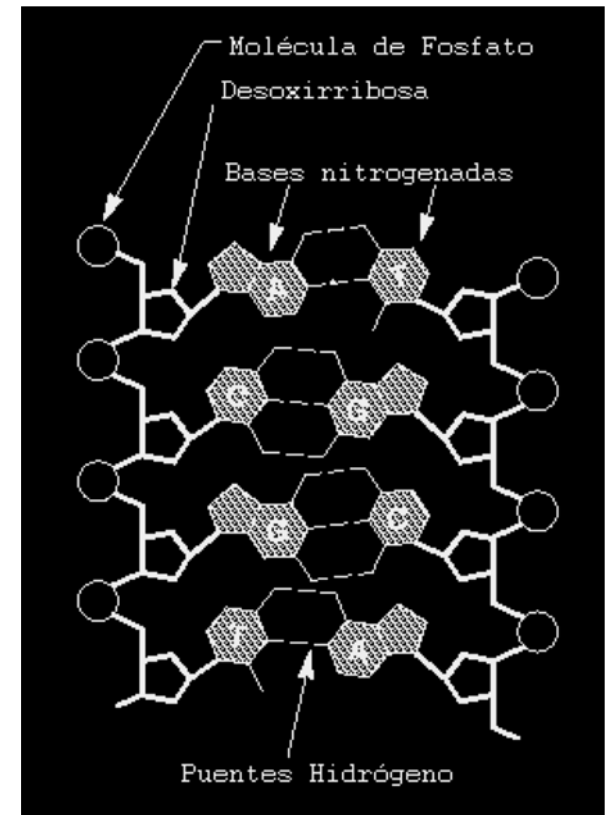
Apareamiento de bases

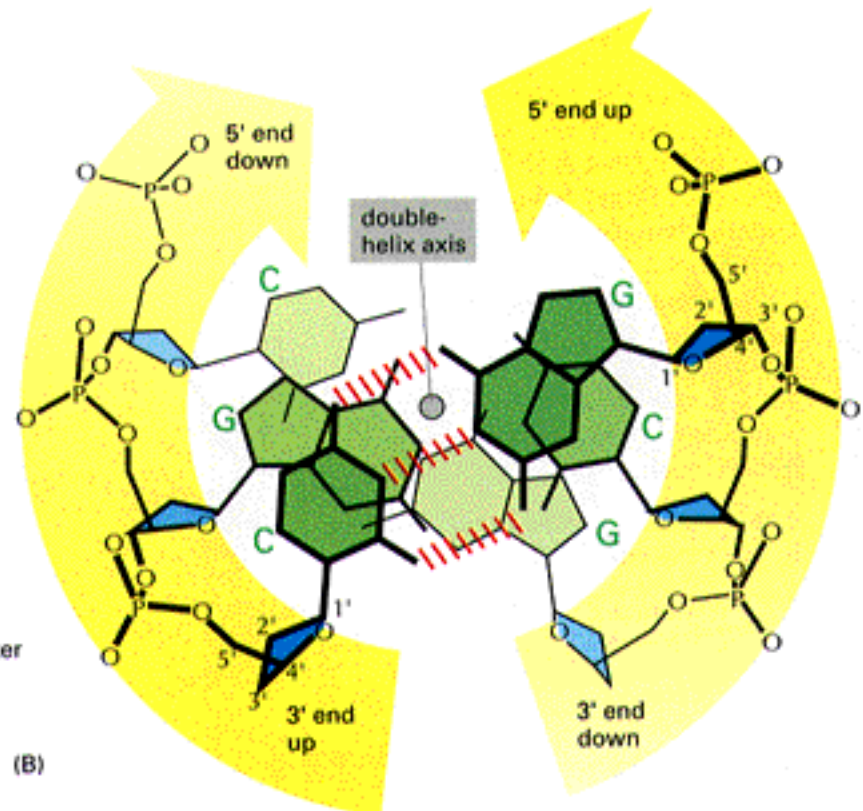
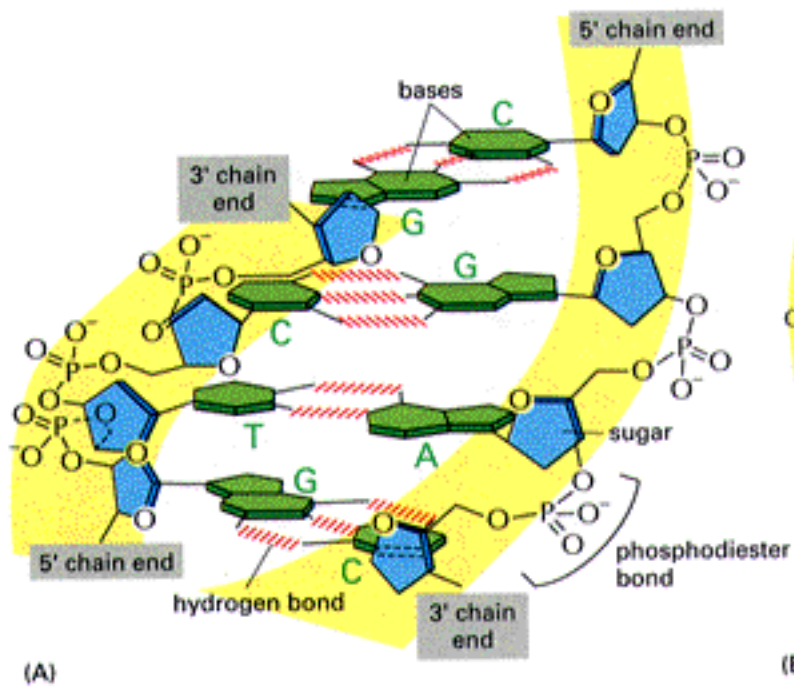


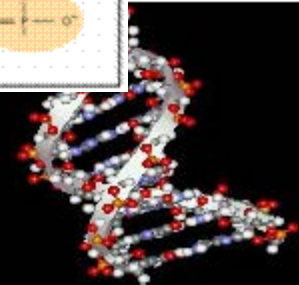
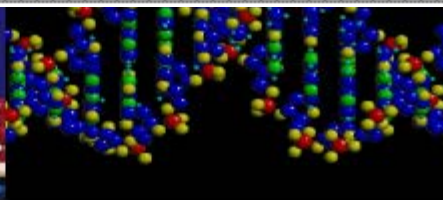
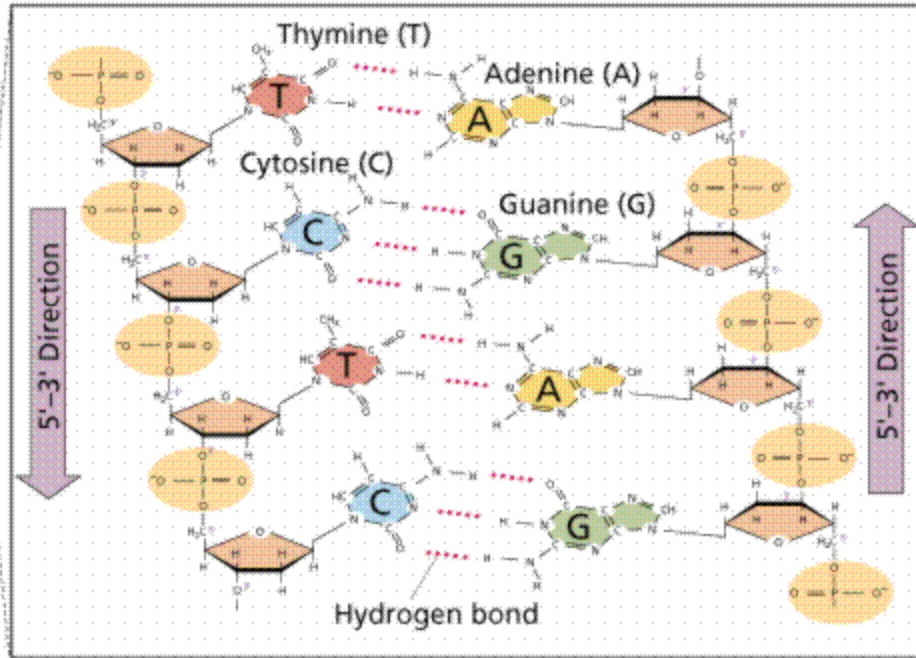
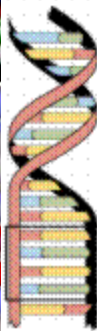
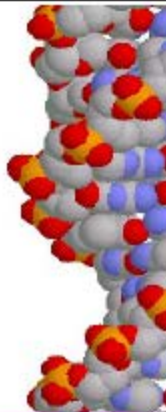
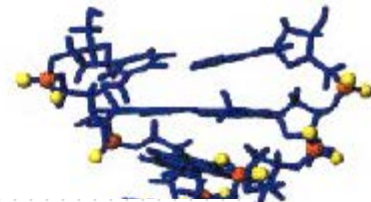
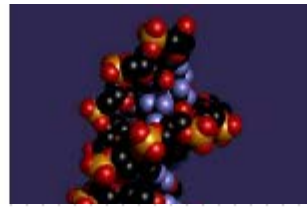
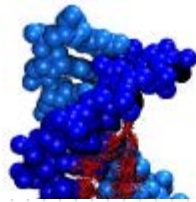
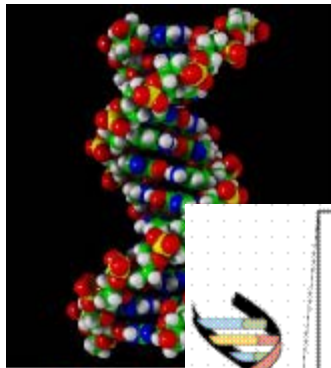
Reglas de Chargaff

Complementariedad de bases

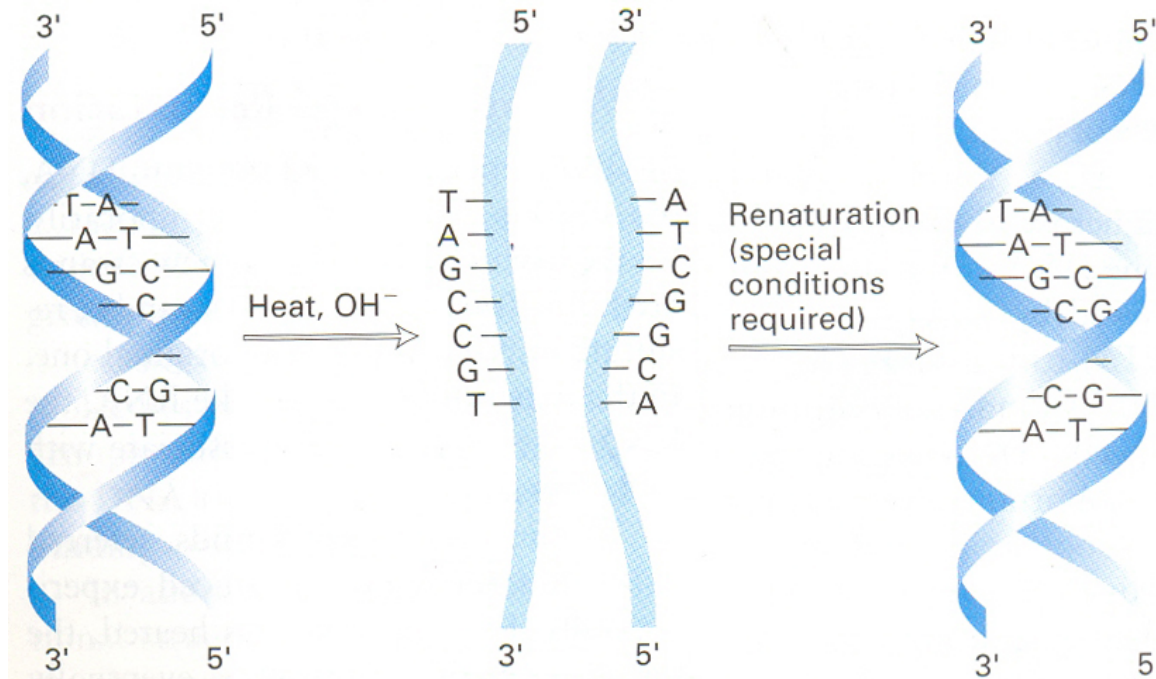
A-T G-C







Desnaturalización

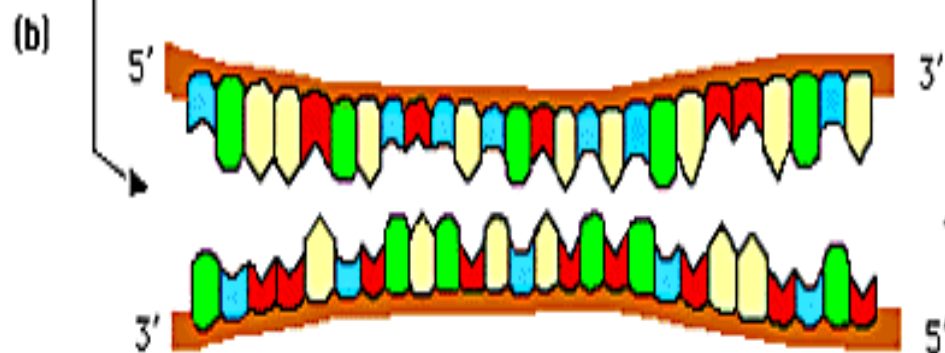
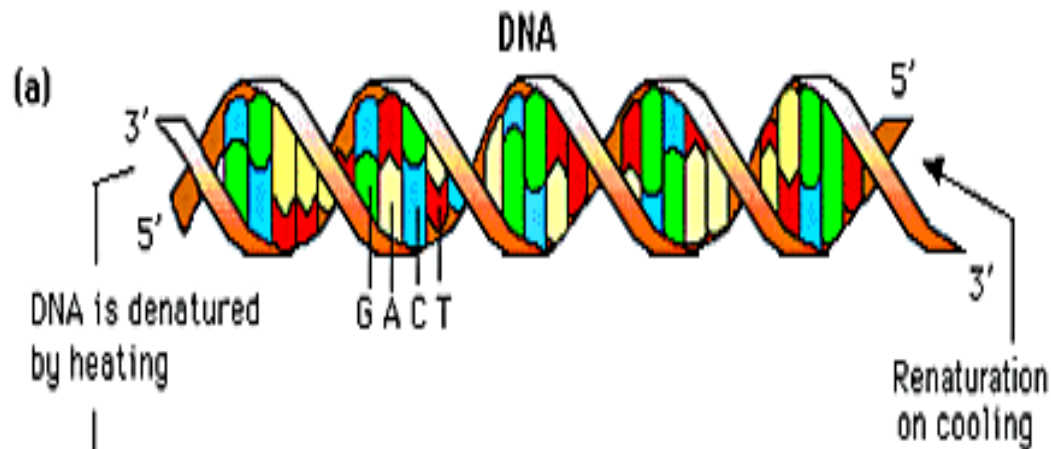


Desnaturalización

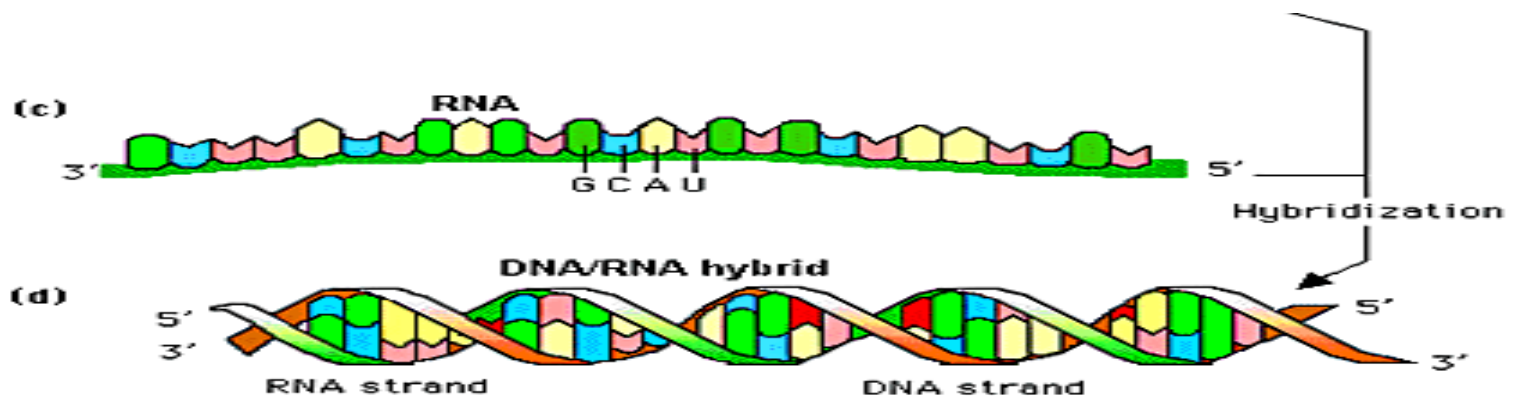
Renaturalización

T_m: Temperatura de desnaturalización (Temperatura de melting)

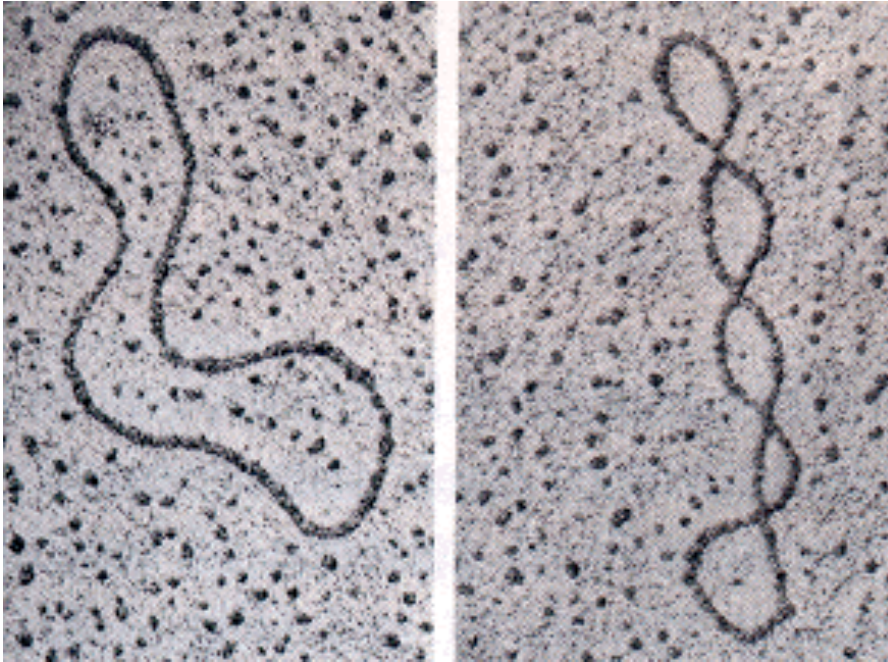
Depende: contenido GC, concentración iónica de la solución, presencia de formamida y urea



- DNA/RNA
 - RNA transcript
- DNA/DNA



Muchas moléculas de ADN son circulares.....



-Genomas procariotas

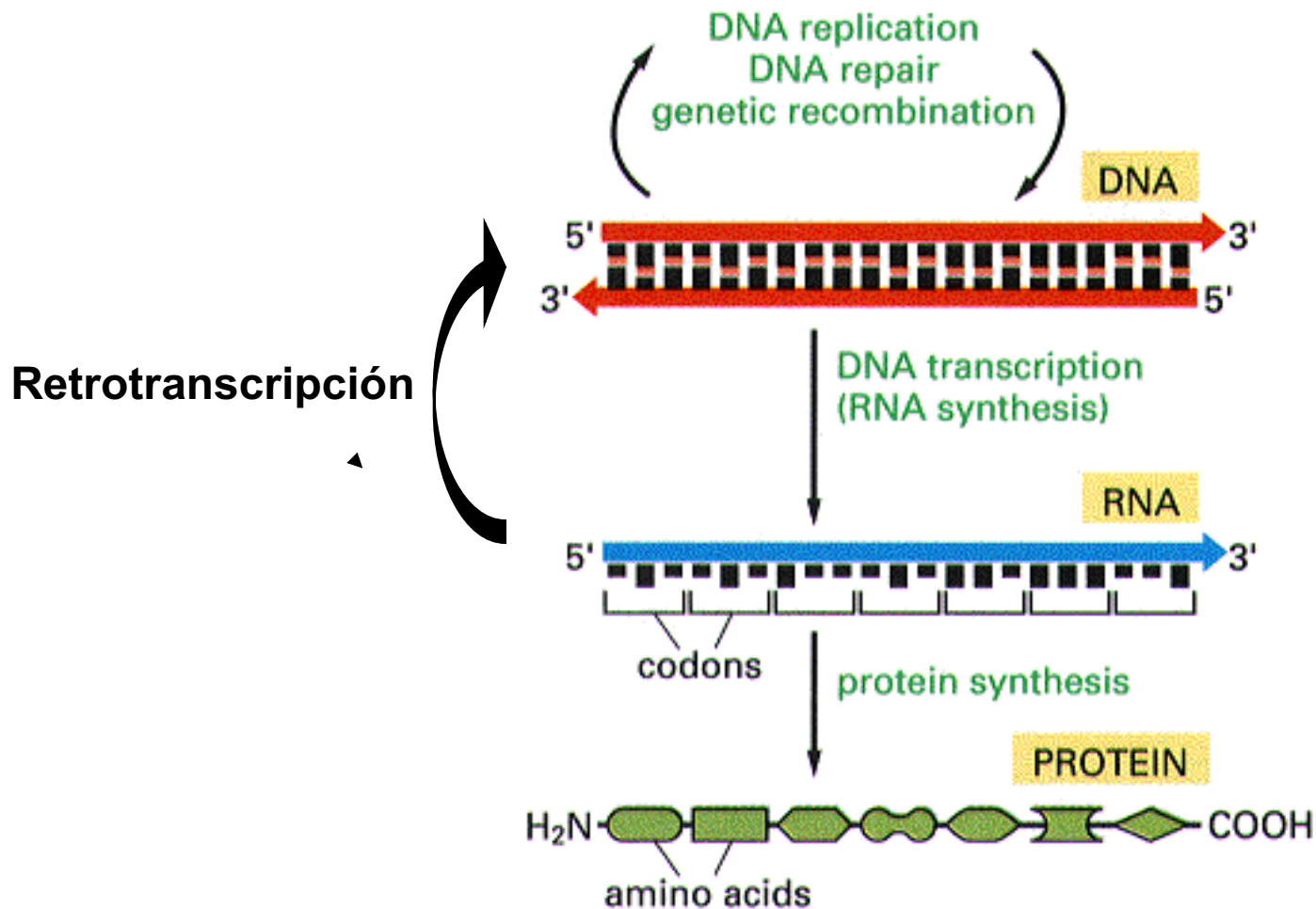
-Genomas virales

**-Genomas de organelas
(mitocondrias y
cloroplastos)**

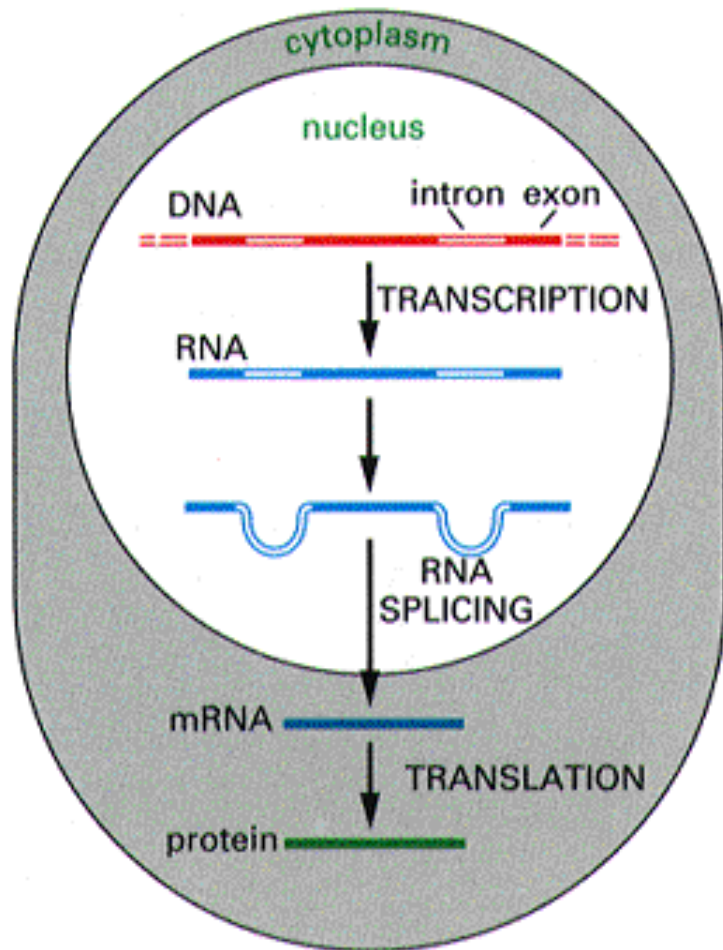
-Plásmidos

Dogma Central de la Biología Molecular

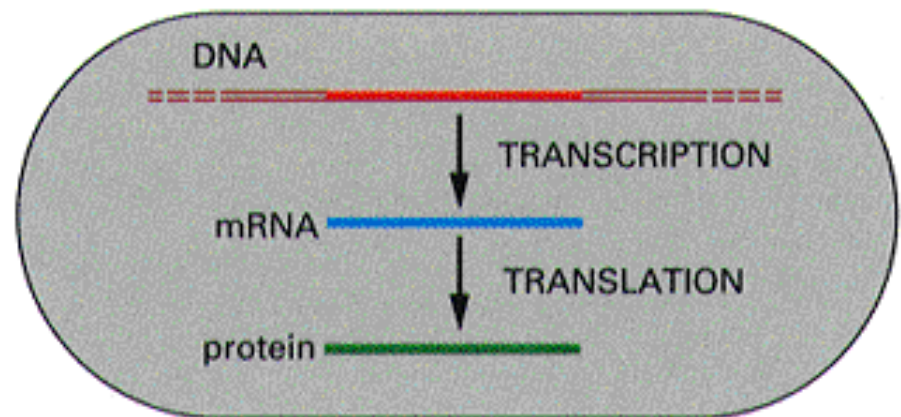
VIEJO

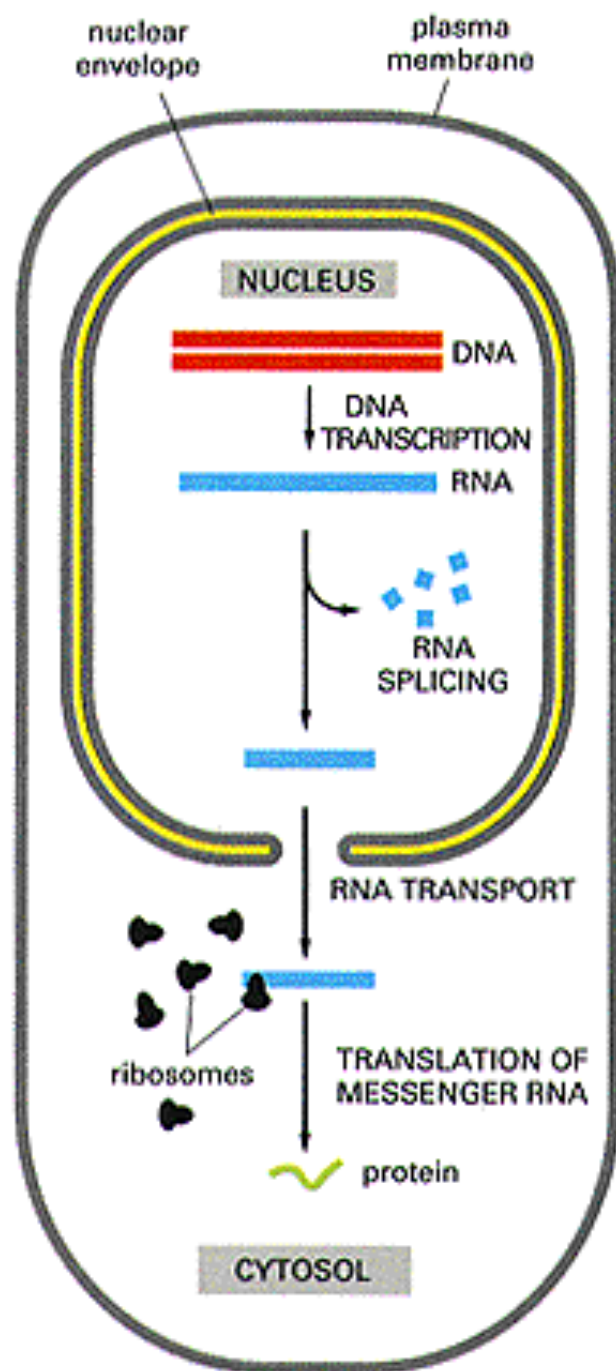


EUCARYOTES



PROCARYOTES





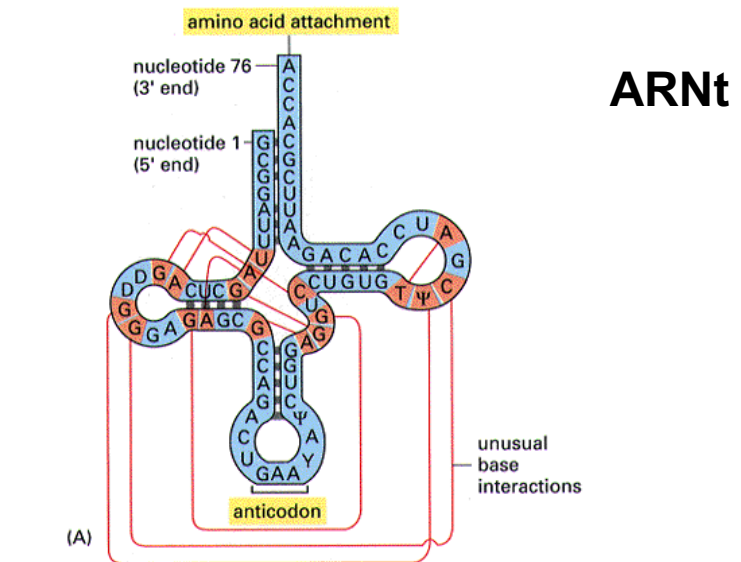
Código genético:

-Universal

-Degenerado



1st position (5' end) ↓	2nd position				3rd position (3' end) ↓
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G



Sydney Brenner

GENERAL NATURE OF THE GENETIC CODE FOR PROTEINS

By DR. F. H. C. CRICK, (F.R.S.) LESLIE BARNETT, DR. S. BRENNER
and DR. R. J. WATTS-TOBIN

Medical Research Council Unit for Molecular Biology,
Cavendish Laboratory, Cambridge

THERE is now a mass of indirect evidence which suggests that the amino-acid sequence along the polypeptide chain of a protein is determined by the sequence of the bases along some particular part of the nucleic acid of the genetic material. Since there are twenty common amino-acids found throughout Nature, but only four common bases, it has often been surmised that the sequence of the four bases is in some way a code for the sequence of the amino-acids. In this article we report genetic experiments which, together with the work of others, suggest that the genetic code is of the following general type:

(a) A group of three bases (or, less likely, a multiple of three bases) codes one amino-acid.

codes of Crick, Griffith and Orgel². Alternatively, the correct choice may be made by starting at a fixed point and working along the sequence of bases three (or four, or whatever) at a time. It is this possibility which we now favour.

Experimental Results

Our genetic experiments have been carried out on the *B* cistron of the r_{II} region of the bacteriophage T4, which attacks strains of *Escherichia coli*. This is the system so brilliantly exploited by Benzer^{6,7}. The r_{II} region consists of two adjacent genes, or 'cistrons', called cistron *A* and cistron *B*. The wild-type phage will grow on both *E. coli B* (here called

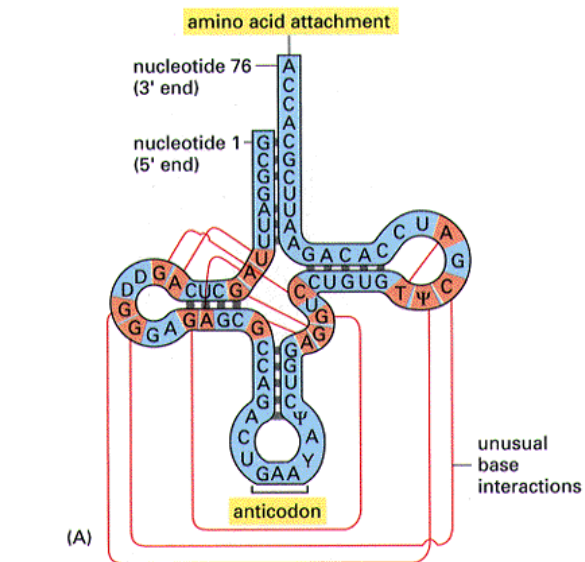
Código genético:

-Universal

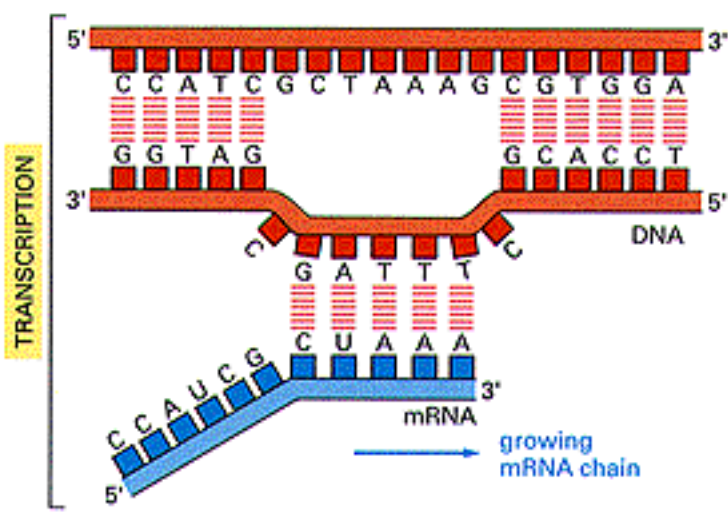
-Degenerado



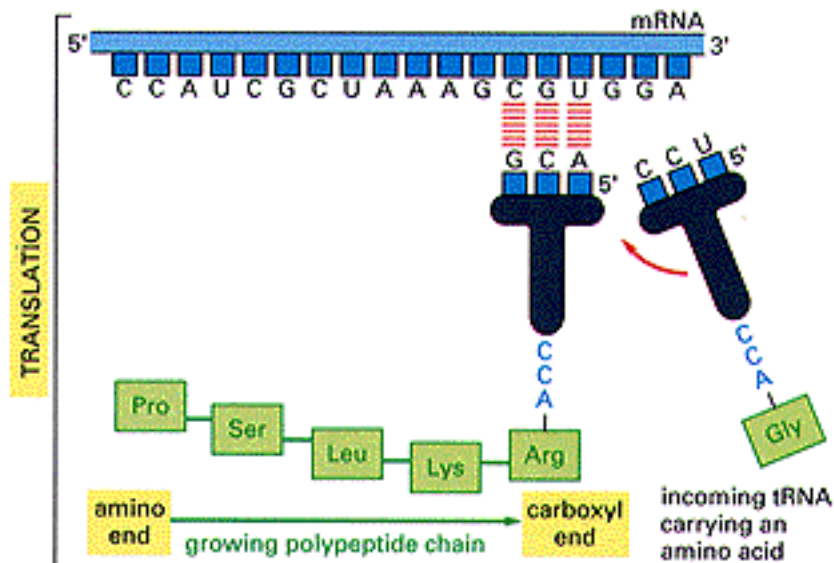
1st position (5' end) ↓	2nd position				3rd position (3' end) ↓
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G



ARNt

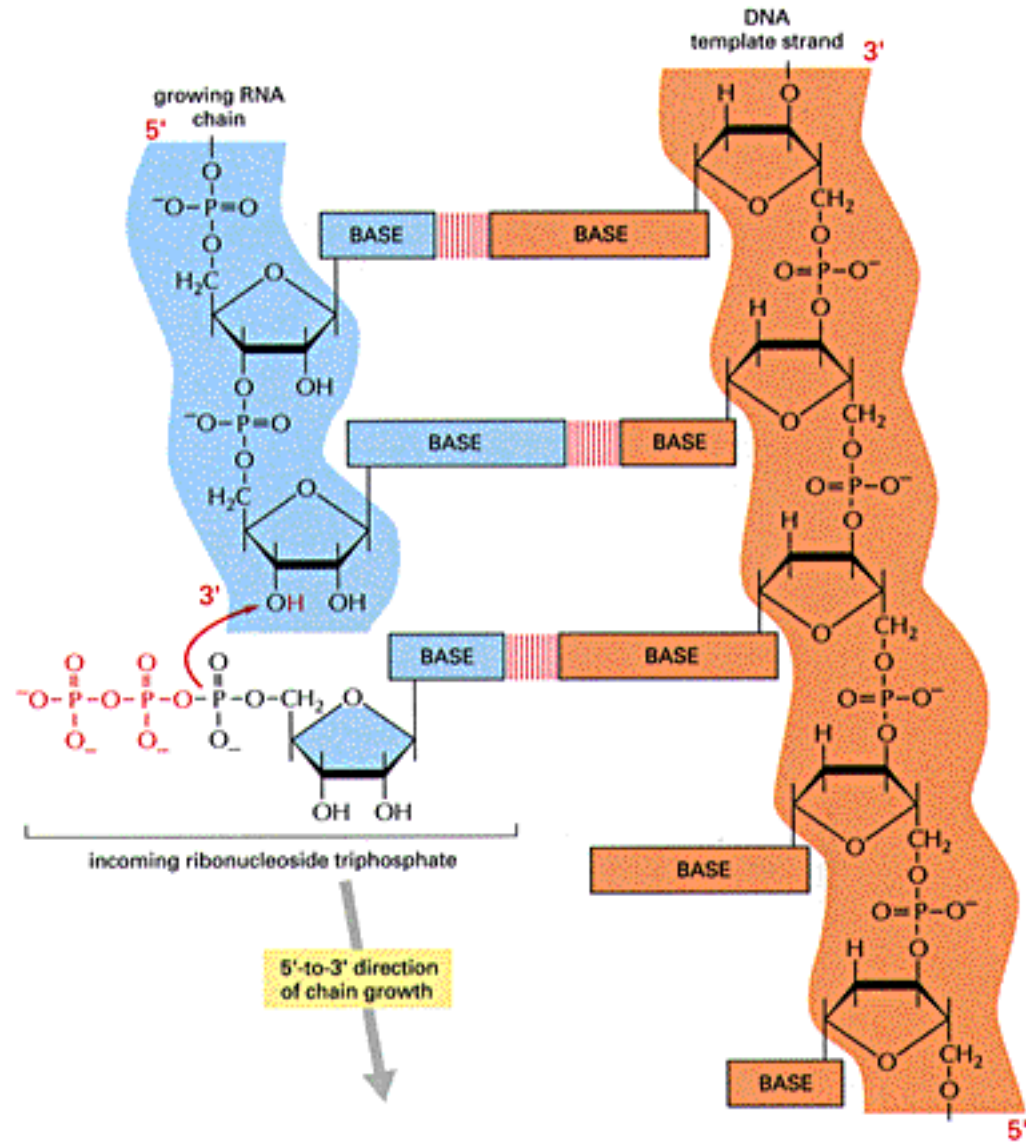


(A)

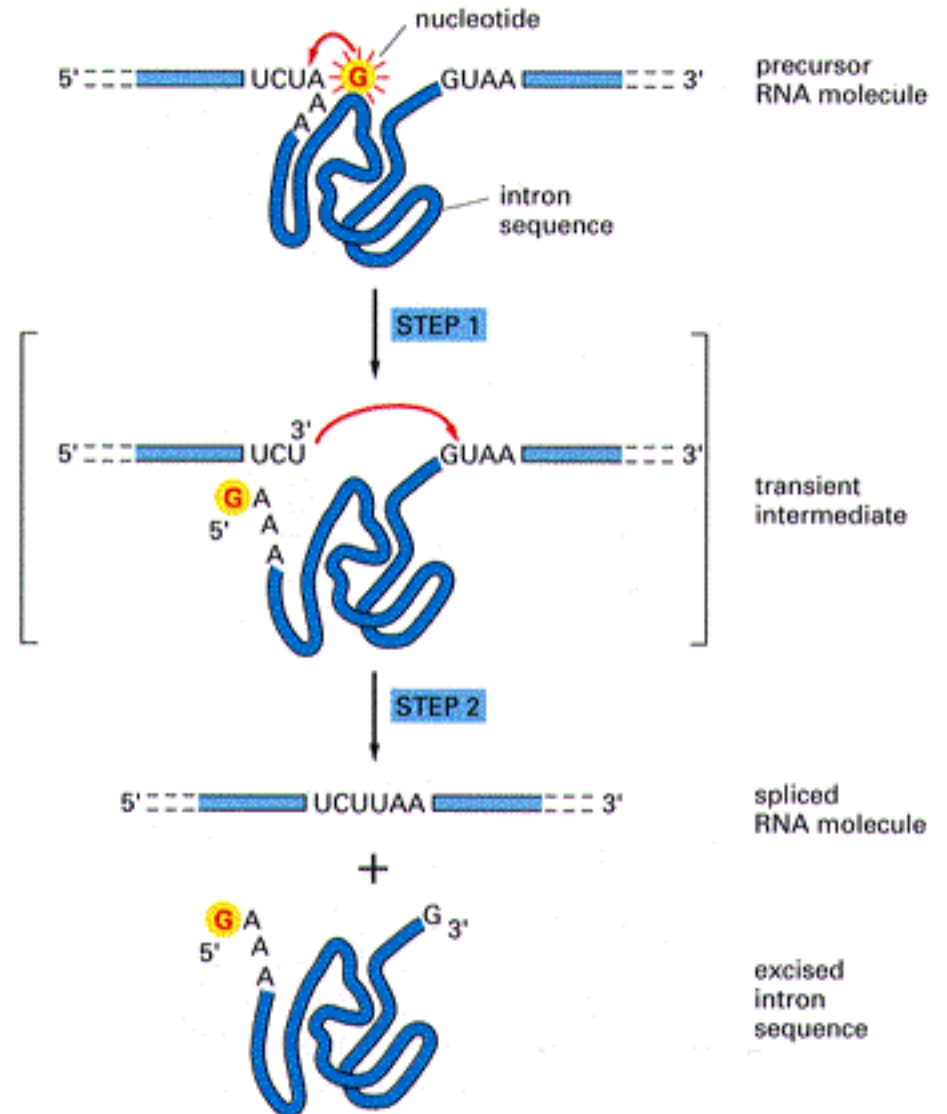
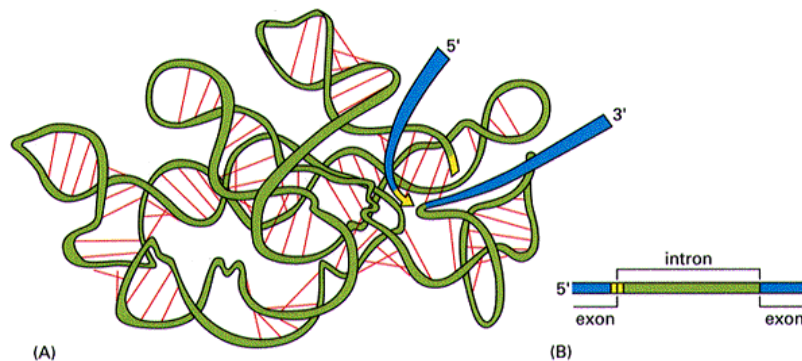


(B)

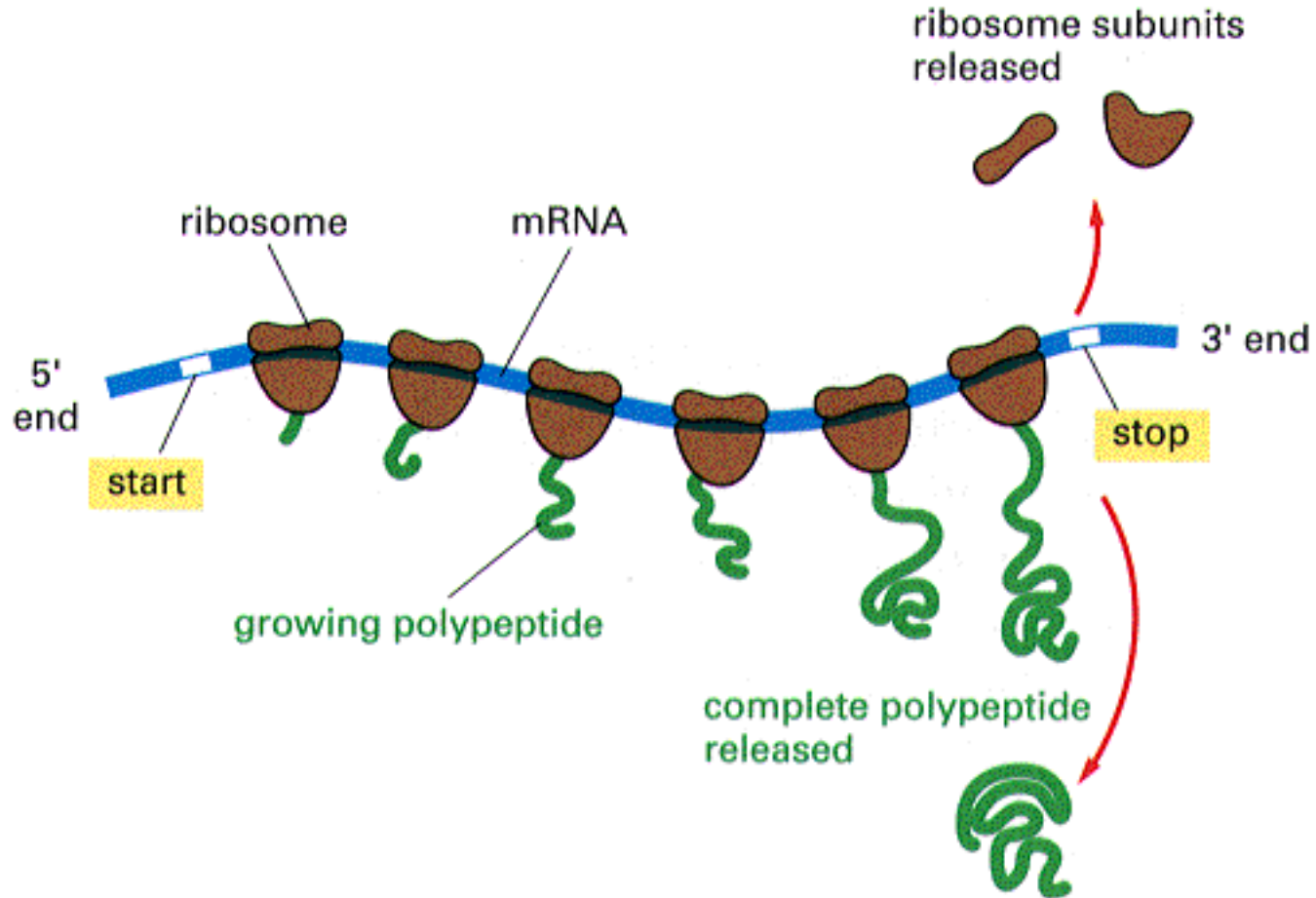
Transcripción



Splicing



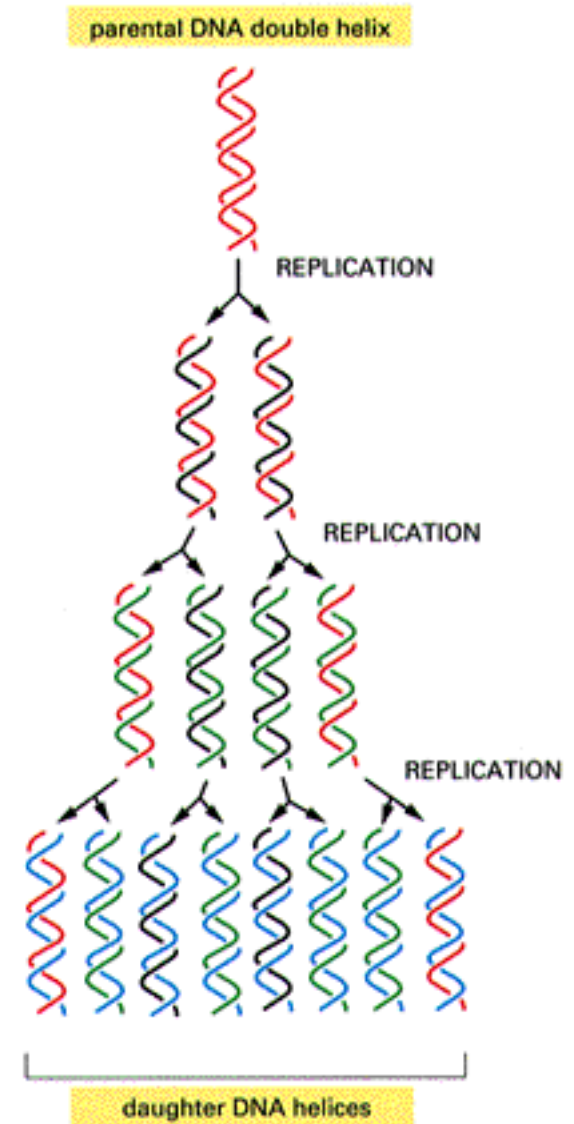
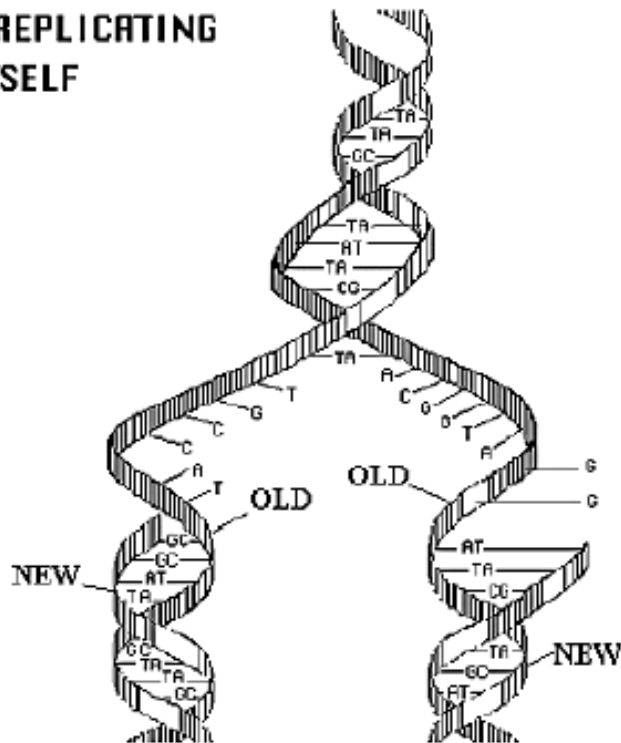
Traducción

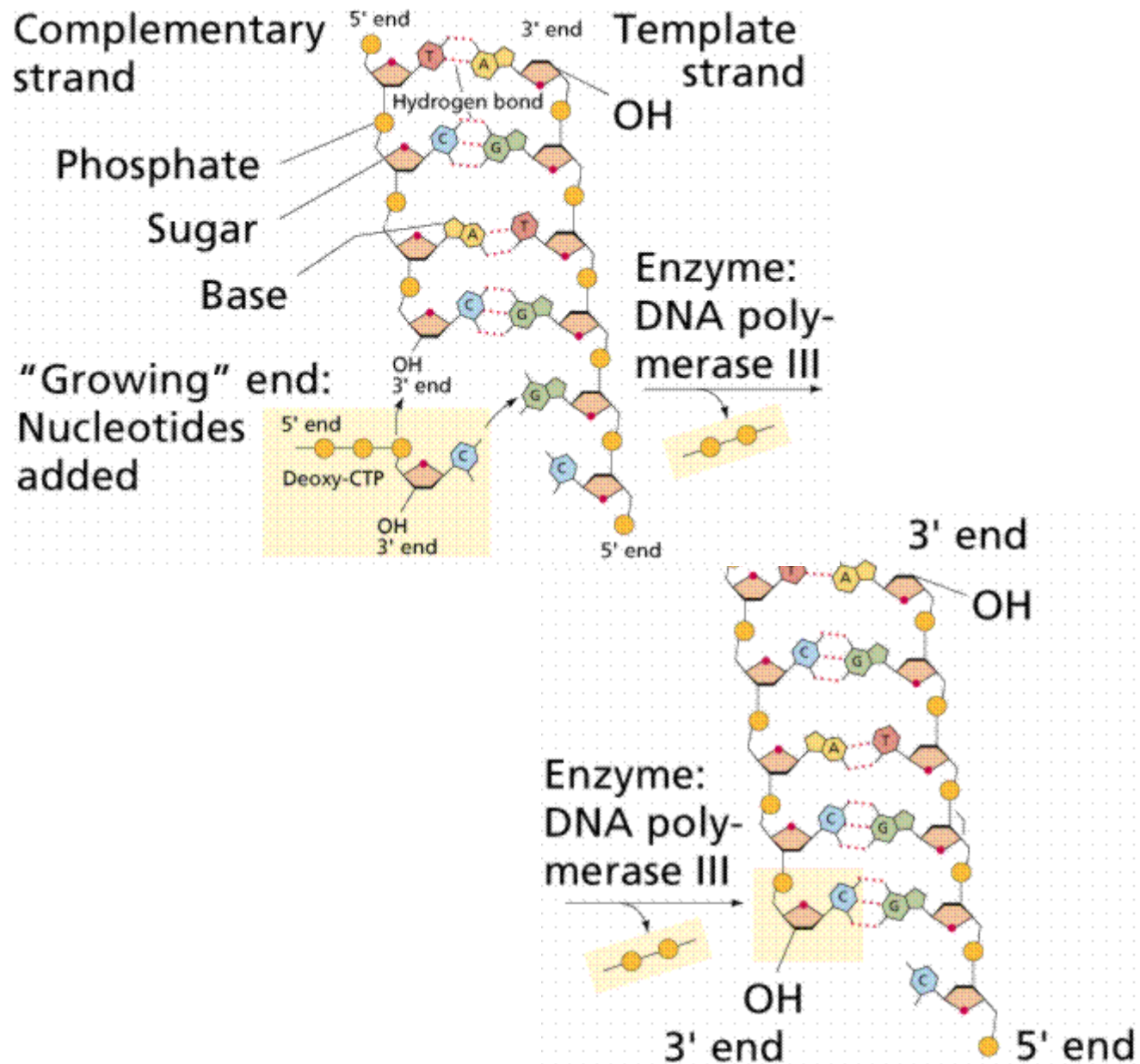


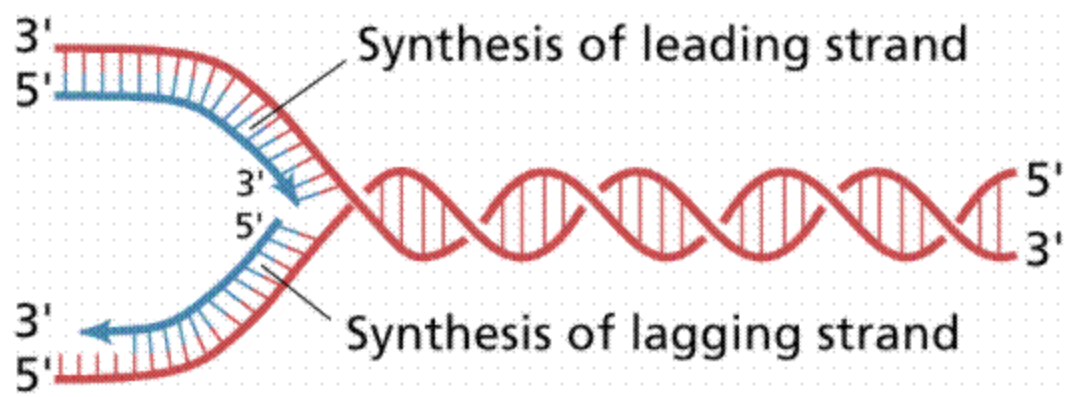
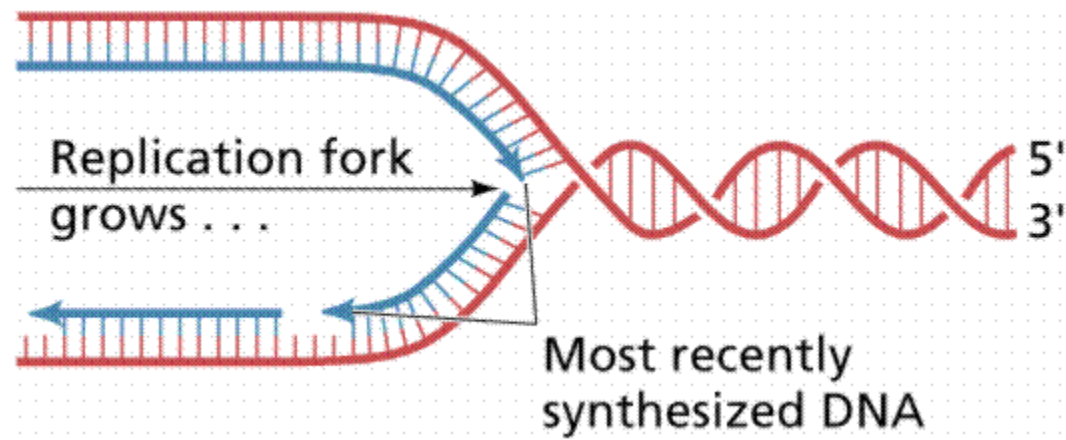
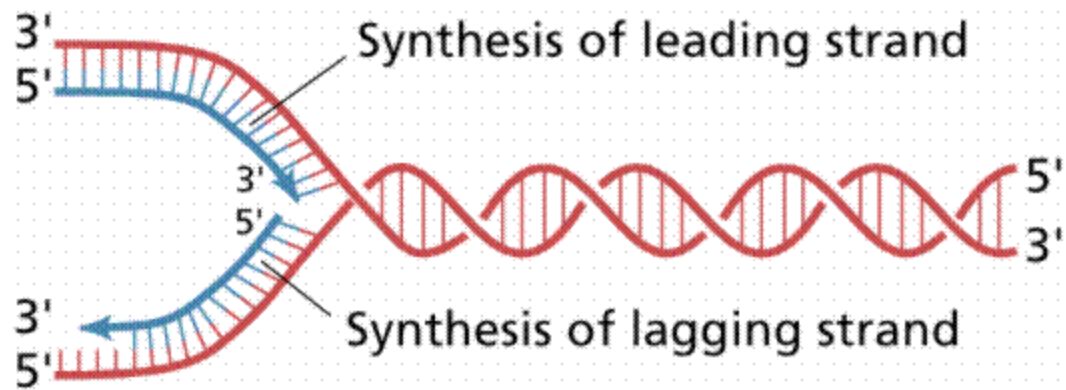
Replicación: Síntesis de ADN

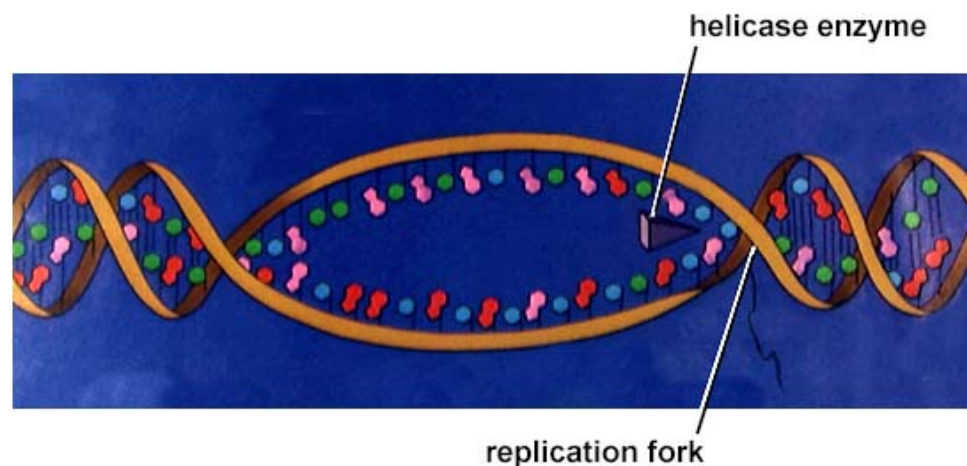
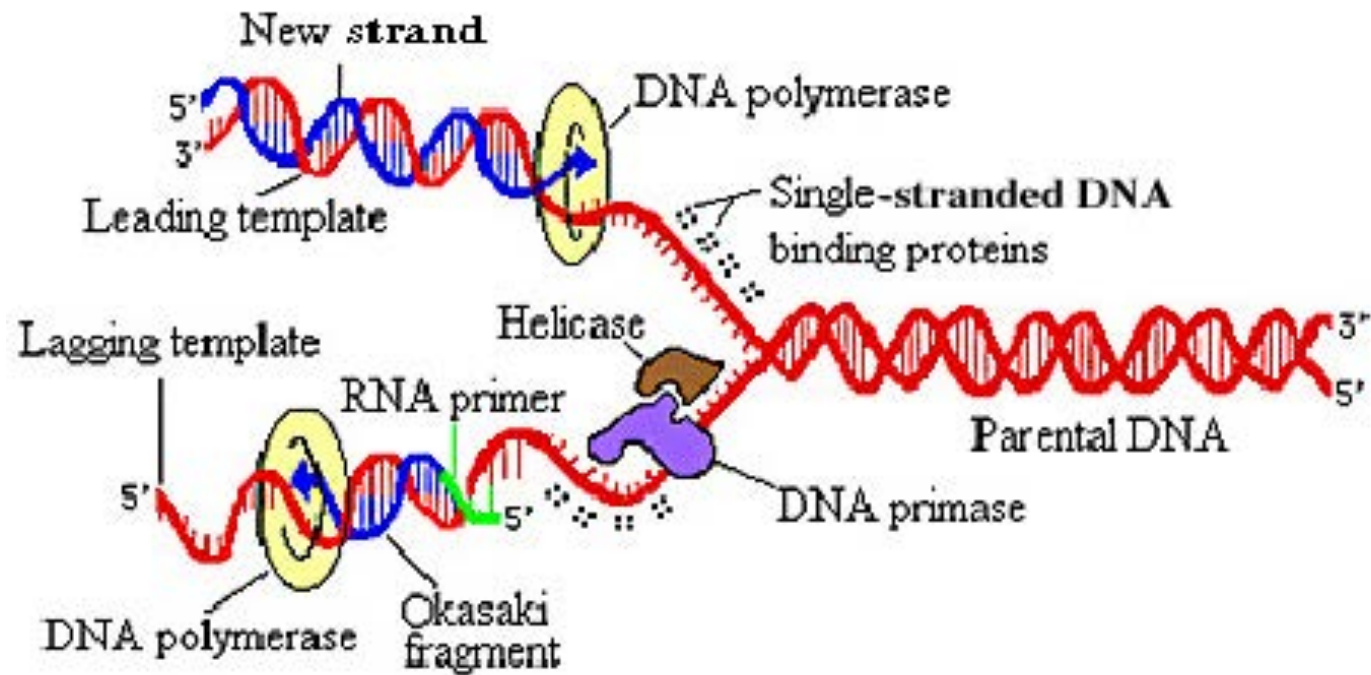
- Semiconservativa

DNA REPLICATING
ITSELF

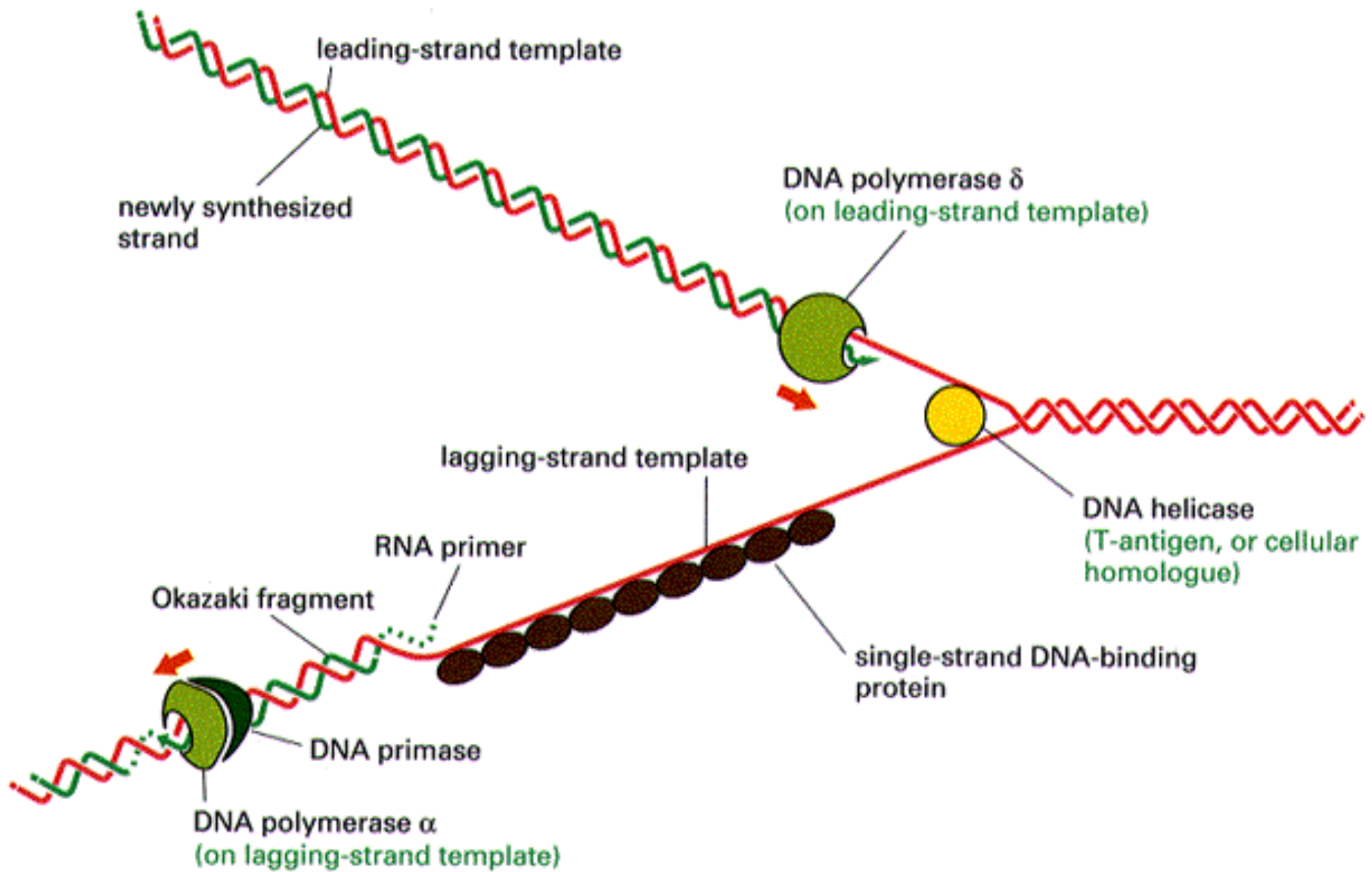








Hay toda una maquinaria enzimática trabajando en la replicación del ADN



¿Qué pasa cuando la ADN Polimerasa falla?

- **Mutaciones Puntuales:** Las mutaciones puntuales son cambios en una base

¿Qué efecto causan sobre la proteína codificada?

- **Mutación nonsense:** crea un codón de stop donde no existía. Esto resulta en una proteína trunca. Pueden removerse regiones esenciales.
- **Mutación missense:** cambia el mensaje codificado en el ARNm. Si AGU es cambiado a AGA, la proteína tendrá una arginina en lugar de una serina. Esto puede modificar la forma o las propiedades de la proteína dependiendo la función que este cumpliendo este aminoácido.
- **Mutación silenciosa:** no tiene efecto sobre la secuencia de la proteína. Si AGU cambia a AGC, la proteína tendrá el mismo aminoácido en la misma posición.
- **Cambio de fase**

Cambio de fase

Dentro de un gen, deleciones o inserciones de bases en un número no divisible por 3, causará cambio de fase. Por ejemplo:

AGA UCG ACG UUA AGC

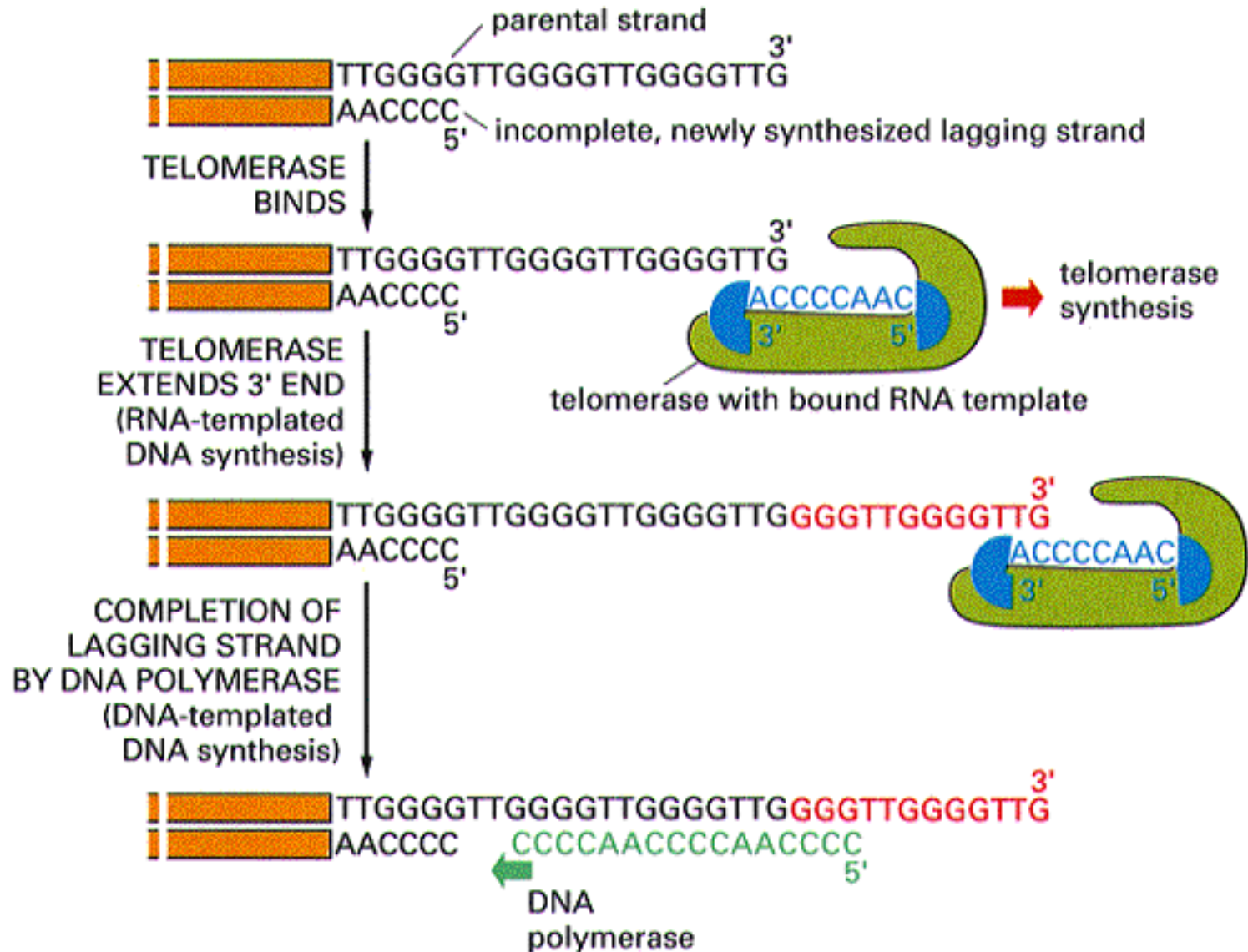
arginine - serine - threonine - leucine – serine

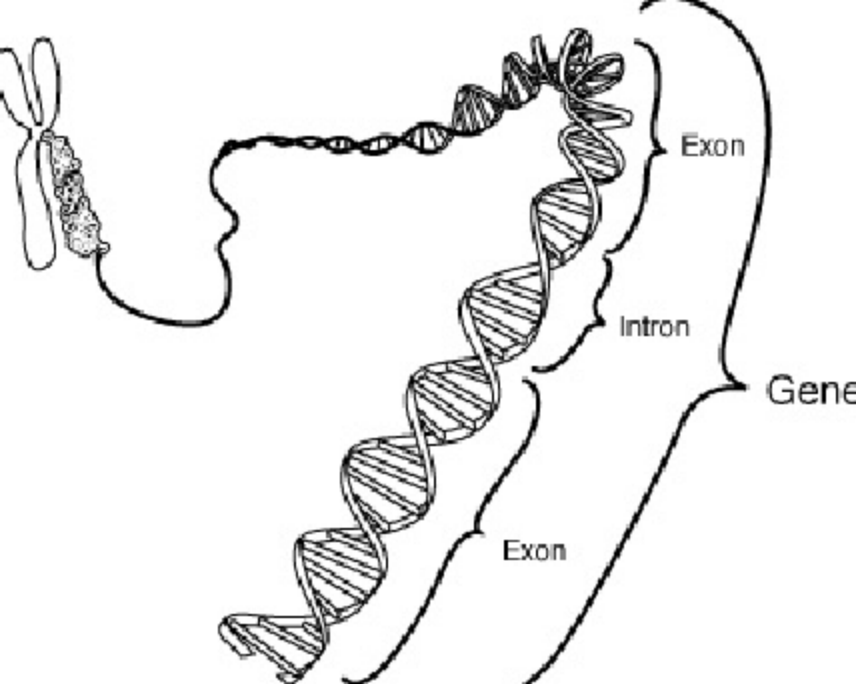
La inserción de C o G en la posición 6 o 7 resultará en un nuevo mensaje, que puede dar lugar a una proteína no funcional.

AGA UCG CAC GUU AAG C
arginine - serine - histidine - valine – lysine

Un cambio de fase también puede generar un codón de stop.

El problema de los telómeros



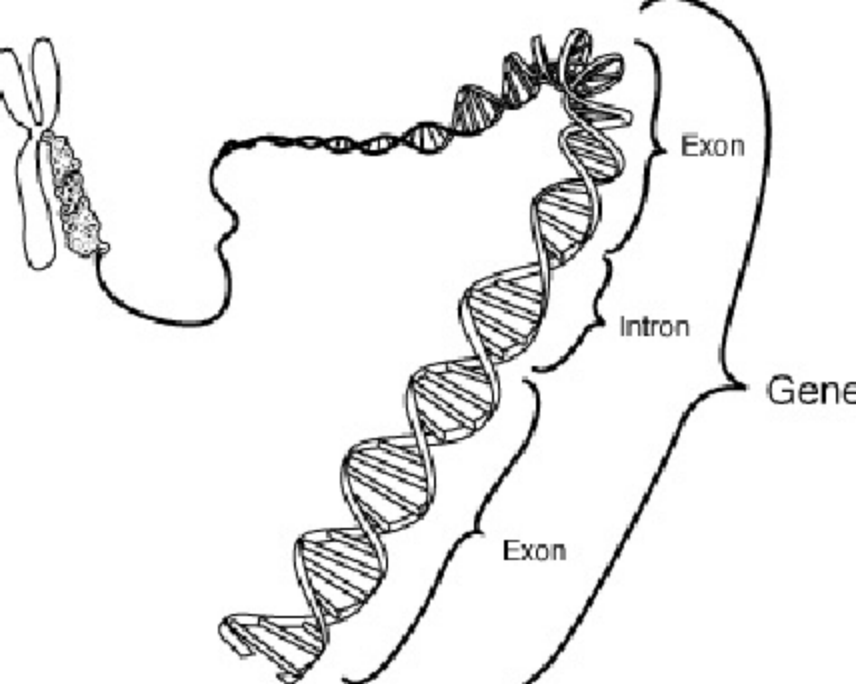


GEN

Secuencia completa de ADN que codifica para una proteína.

Un gen = una proteína

-ARNm



GEN

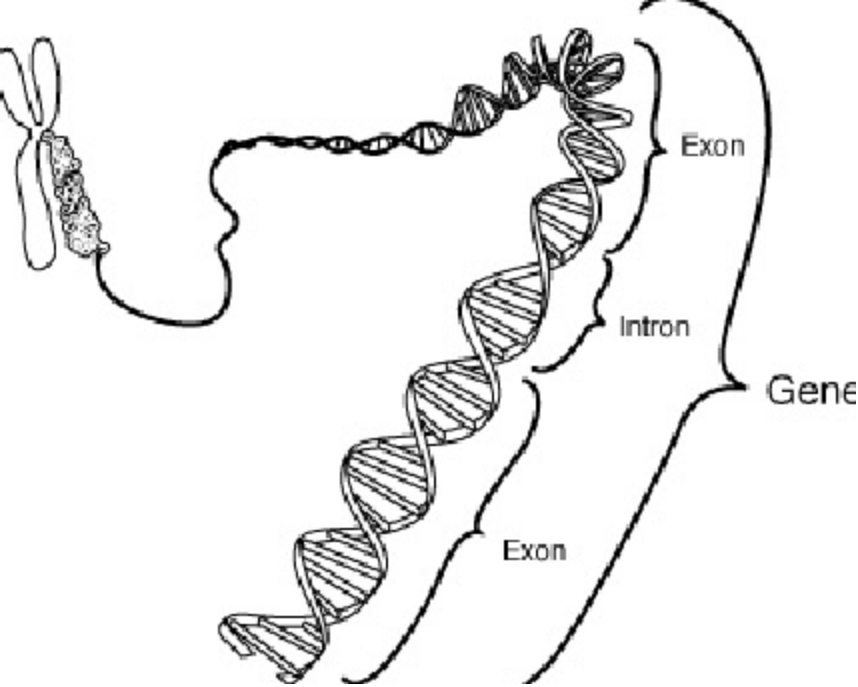
Secuencia completa de ADN que codifica para una molécula de ARN.

-ARNm: polipéptido funcional

-ARNt

-ARNr

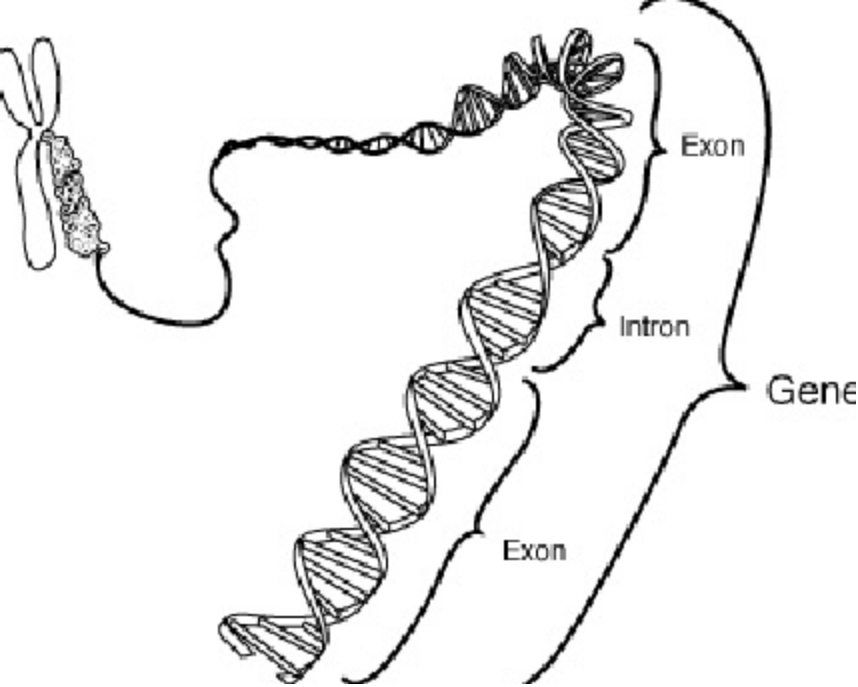
-Otros ARNs



GEN

Un gen es una unidad de información en un locus de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica un producto funcional.

Es la unidad molecular de la herencia genética, pues almacena la información genética y permite transmitirla a la descendencia.



GEN

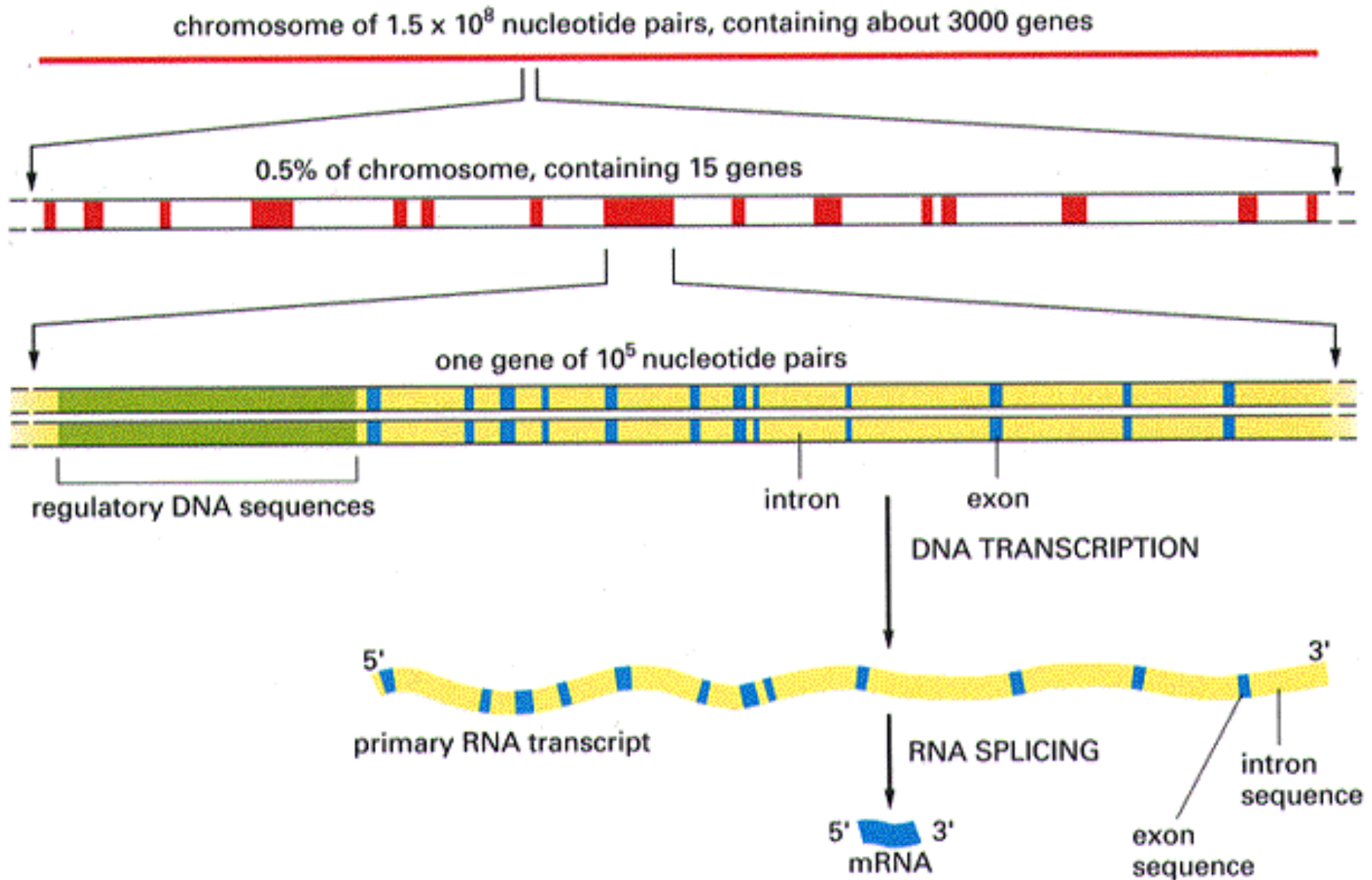
Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos.

¿Cuántos genes tenemos?

- Seres humanos: aproximadamente 26.000 genes codificantes para proteínas
 - Mosca: 13.600
 - Lombriz: 19.000
 - Tabaco: 25,500
 - *Trychomonas vaginalis*: 30.000



Genes codificantes para proteínas - Eucariotas



Clasificación del ADN eucariótico

Genes codificantes para proteínas

- Genes únicos o solitarios
- Genes duplicados conservados y divergentes: familias de genes funcionales o pseudogenes no funcionales

Genes repetidos en tandems

- ARNs funcionales: rRNA, 5SrRNA, tRNAs, etc
- Histonas

Genes codificantes para ARNs funcionales no en tandem

- ARNs pequeños, microARNs

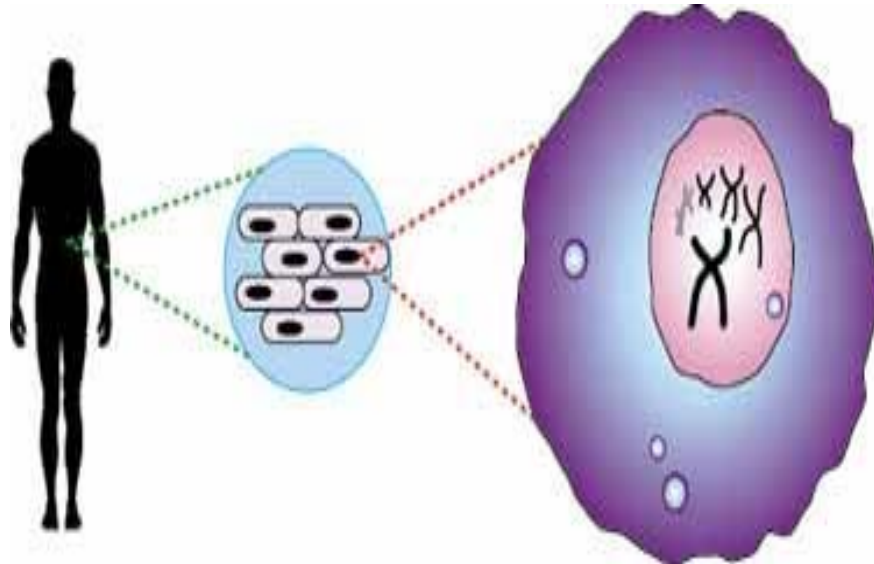
ADN repetitivo

- ADN de secuencia simple, microsatelites
- ADN moderadamente repetitivo
 - Transposones
 - Retrotransposones virales
 - Long Interspersed Elements, LINES (retrotransposones no virales)
 - Short Interspersed Elements, SINES (retrotransposones no virales)

ADN espaciador no clasificado

¿GENOMA?

- El genoma se encuentra en las células
- La información contenida en el genoma afecta aspectos de nuestra fisiología y nuestro comportamiento



¿GENOMA?

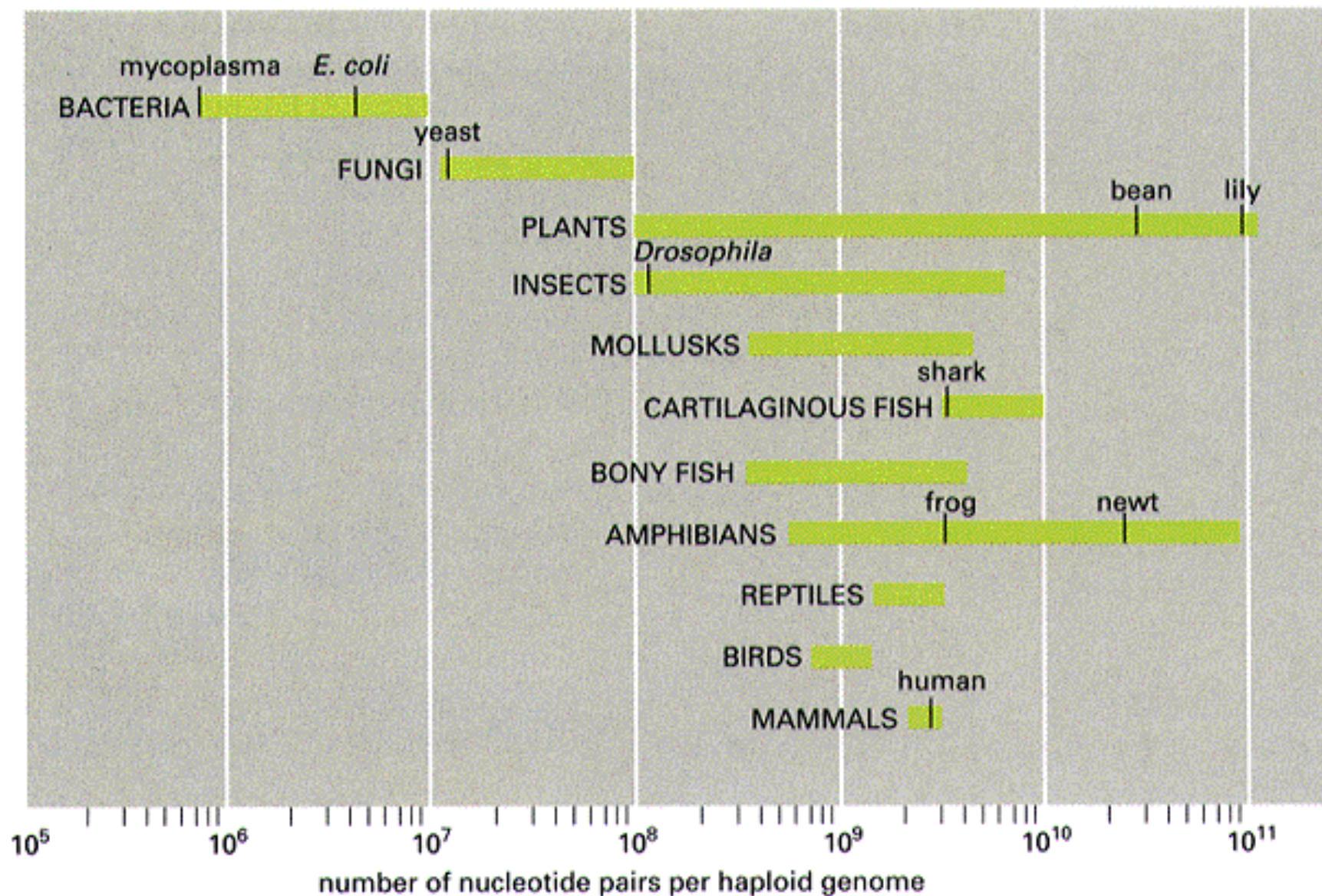


AGTCCGCGAATAACAGGCTCGGT

- Conjunto de instrucciones hereditarias
 - Para construir y mantener un organismo
 - Para preservar la vida y perpetuarla
- Cada especie posee un genoma propio
- Cada individuo posee un genoma propio

GENOMA

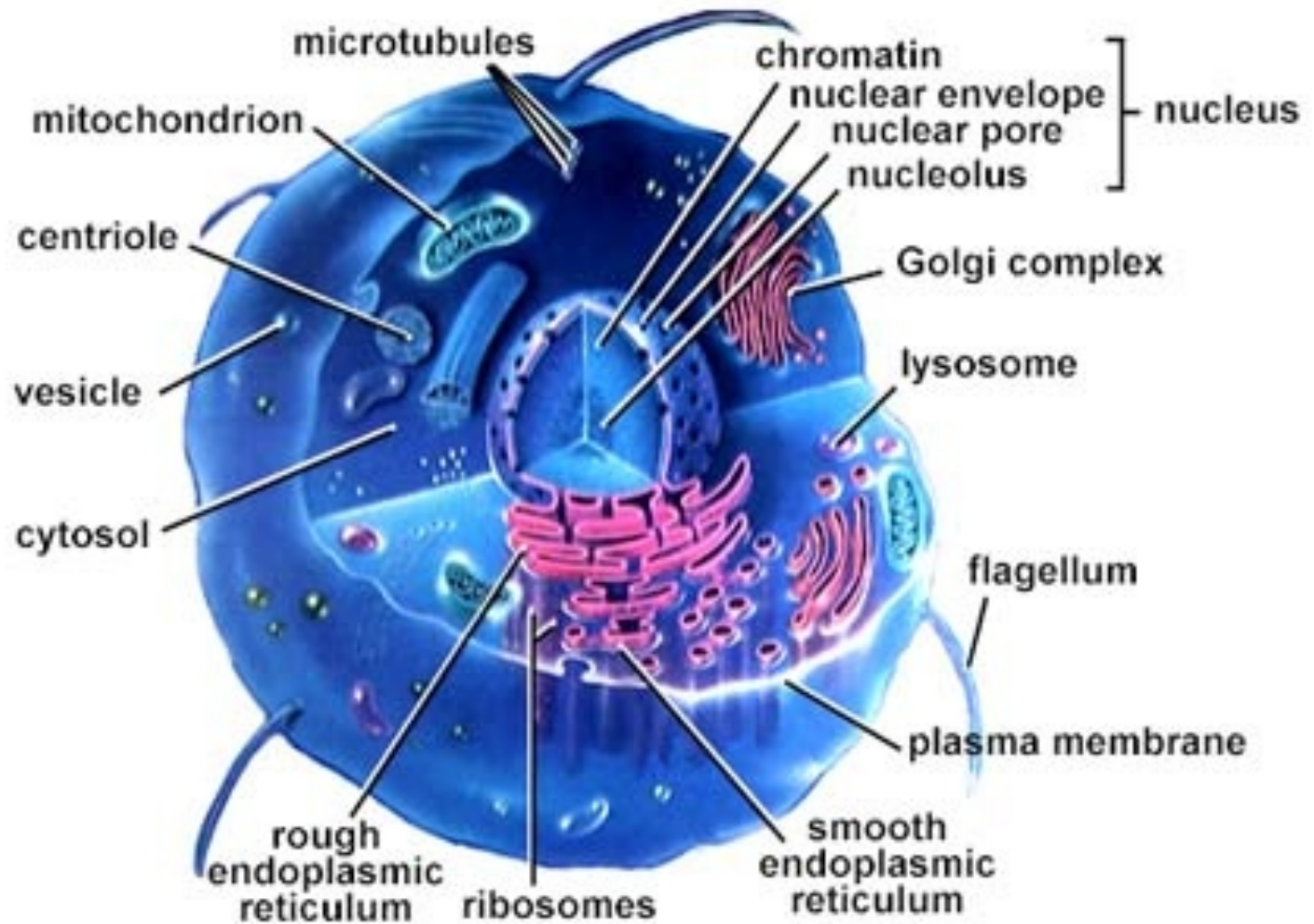
- **Dotación de información genética propia de cada especie.**
- **Tamaño expresado en función de:**
 - **Número de Cromosomas**
 - **Cantidad de DNA**
 - **Número de pares de bases (pb)**
 - **Peso molecular (daltons)**



Tamaños de genomas representativos

Grupo	Organismo	Tamaño (kb/1C)	% copia única
Virus	Bacteriófago λ	48.5	
Bacteria	<i>Escherichia coli</i>	4,000	100
Hongos	<i>Saccharomices cerevisae</i>	16,500	90
Algas		37,500-190,000,000	
Protozoos		37,500-333,000,000	90
Animales			
Nematodos	<i>Caenorhabditis elegans</i>	75000-620,000	
Moluscos	<i>Aplysia californica</i>	375,000-5,100,00	55
Crustáceos	<i>Limulus polyphemus</i>	660,000-21,250,000	70
Insectos		47,000-12,000,000	60-90
Equinodermos	<i>Strongylocentrus</i>	845,000	75
Peces	<i>purpuratus</i>	2,650,000-6,950,000	
Anfibios		950,000-78,500,000	20-75
Reptiles		1,600,000-5,100,000	
Aves		1,125,000	80
Mamíferos	<i>Gallus domesticus</i>	2,800,000-5,200,000	64-75
Plantas	<i>Homo sapiens</i>		
Gimnospermas		4,900,000-47,000,000	
Angiospermas		95,000-120,000.000	80-90

Organización celular del ADN



**Una célula animal típica mide entre
10-30 μm (10^{-6} m)**

**Una molécula de ADN humano
desplegada mide:**

Alrededor de 2 metros !!!!

Cada par de base ocupa un espacio de 0,34 nanómetros ($3,4 \times 10^{-10}$ m)

El genoma humano tiene 3.200 millones ($3,2 \times 10^9$) pares de bases

$$3,4 \times 10^{-10} \text{ m} \times 3,2 \times 10^9 \times 2 = 2,17 \text{ m}$$

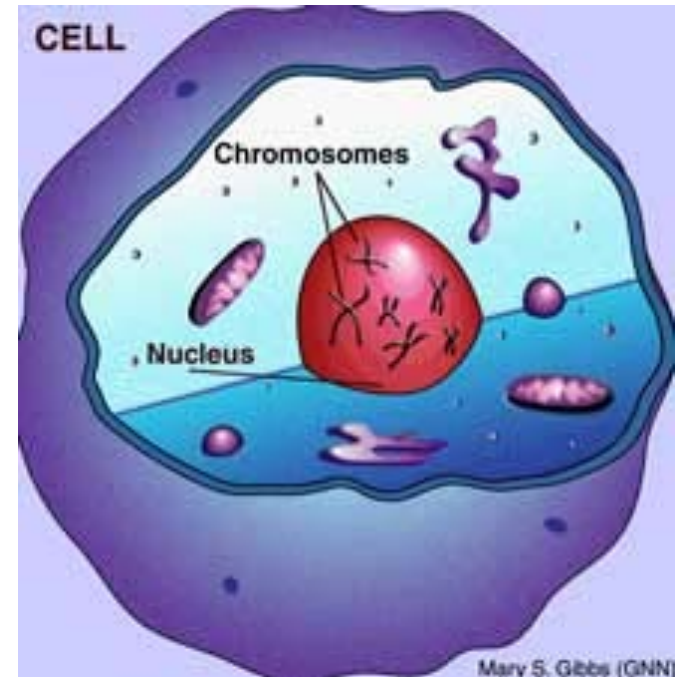
Donde cabe tanta información?

Como se encuentra el ADN en el núcleo celular?

**Como puede tanta información
genética estar contenida en un
espacio del orden de los
micrómetros?**

CROMOSOMAS

- Función de empaquetamiento
- Constituidos de ADN y proteínas
- Son mantenidos en el núcleo



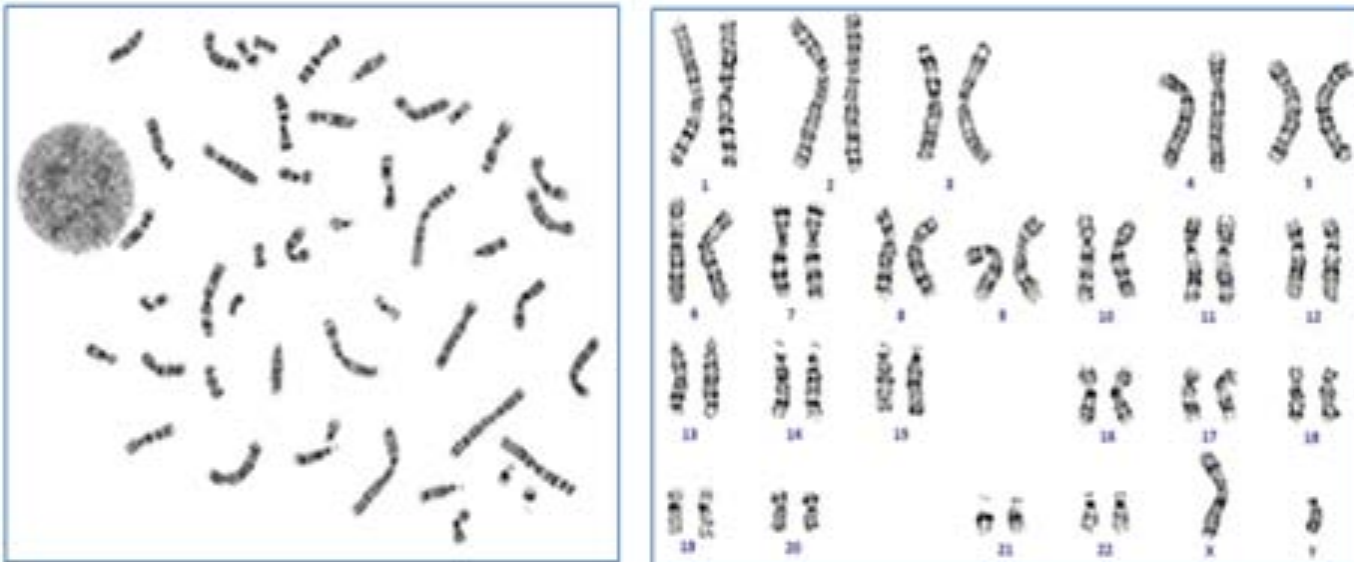
El número de cromosomas

- Depende de la especie

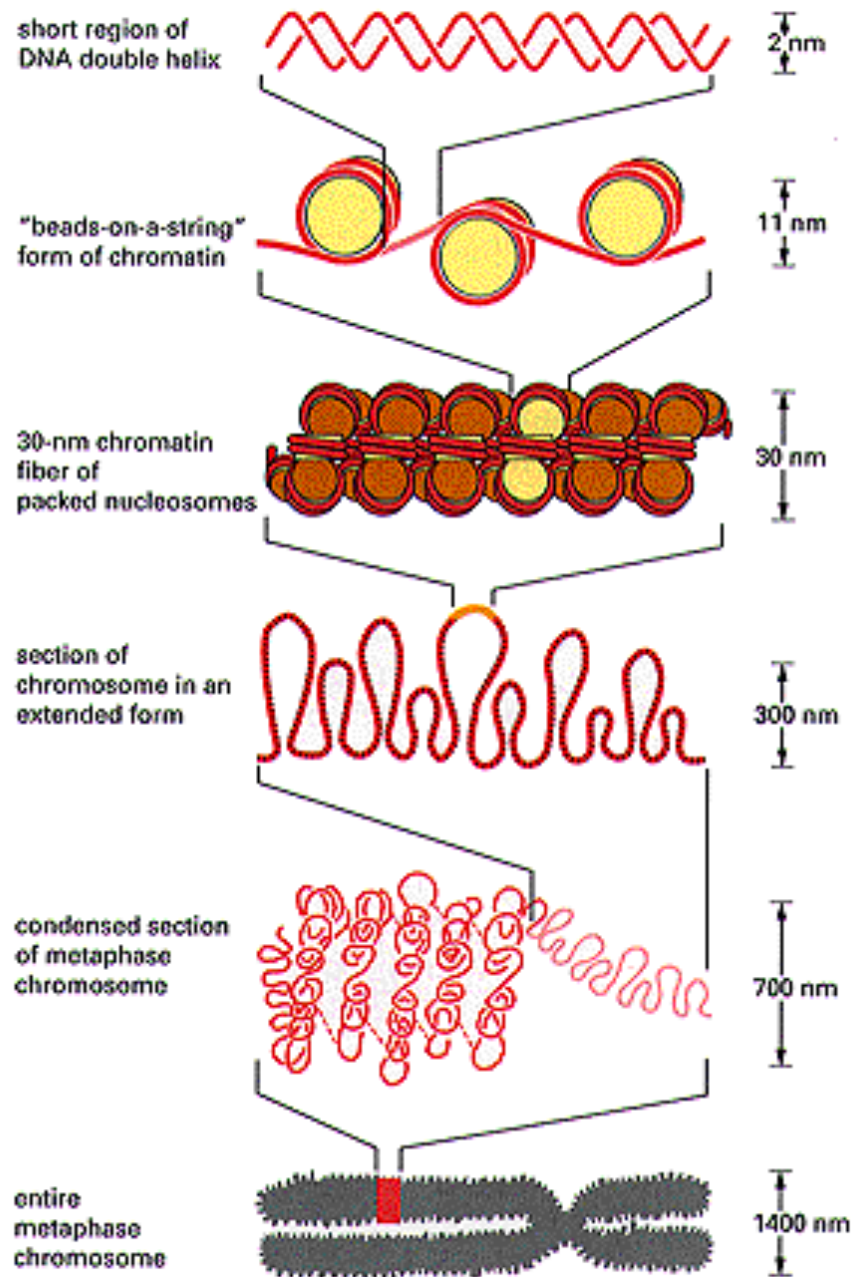
	Organism	Number of chromosomes
	pea plant	14
	sun flower	34
	cat	38
	puffer fish	42
	human	46
	dog	78

El número de cromosomas

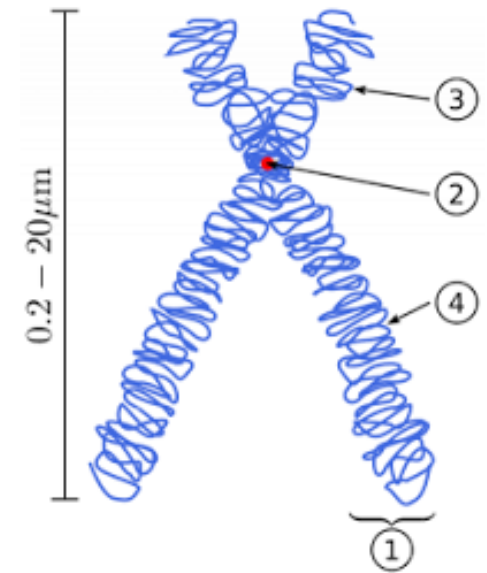
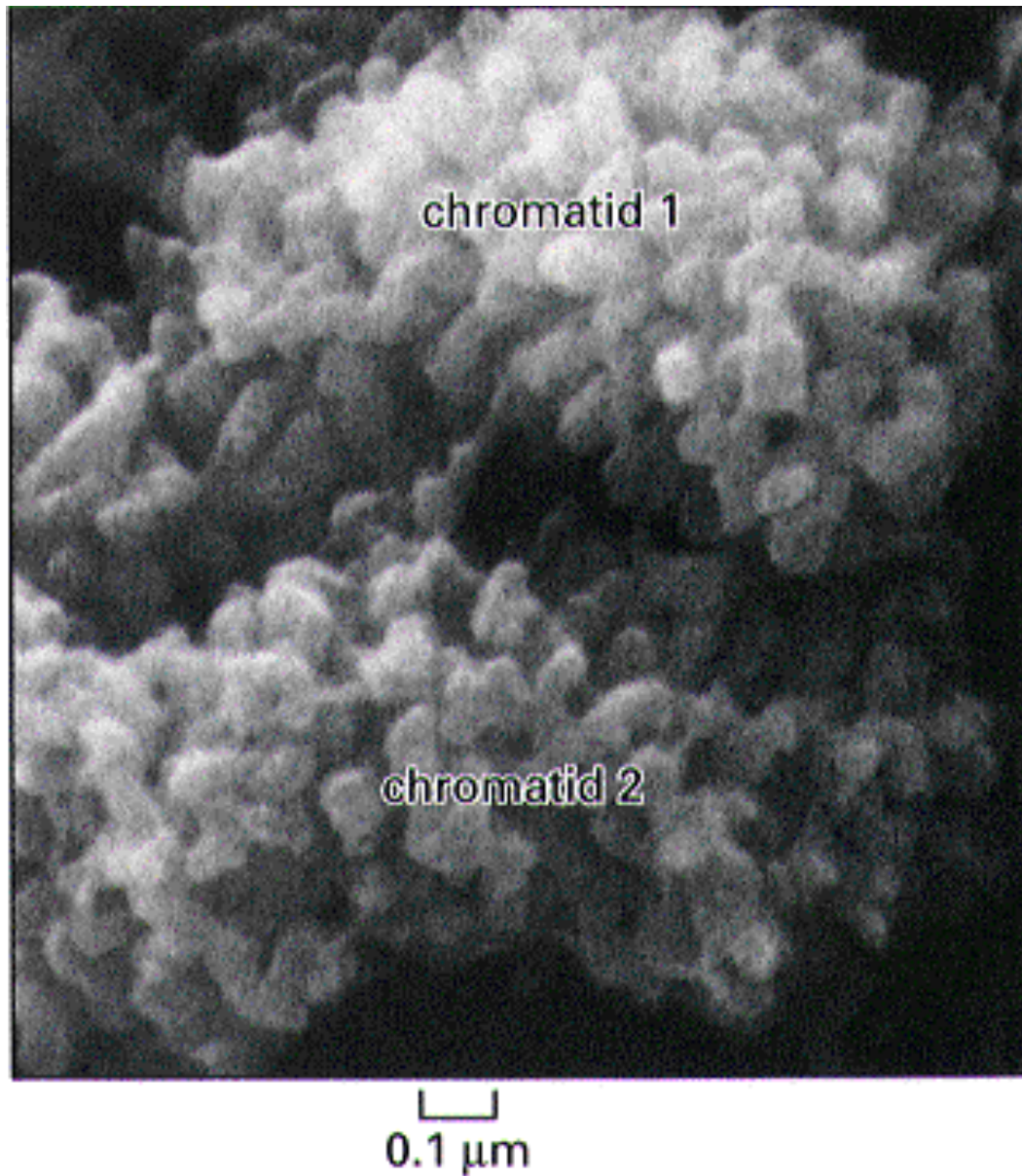
Cariotipo: Conjunto de los cromosomas de una célula, de un individuo o de una especie, después del proceso en que se unen por pares de cromosomas idénticos y se clasifican según determinados criterios.



Cromatina



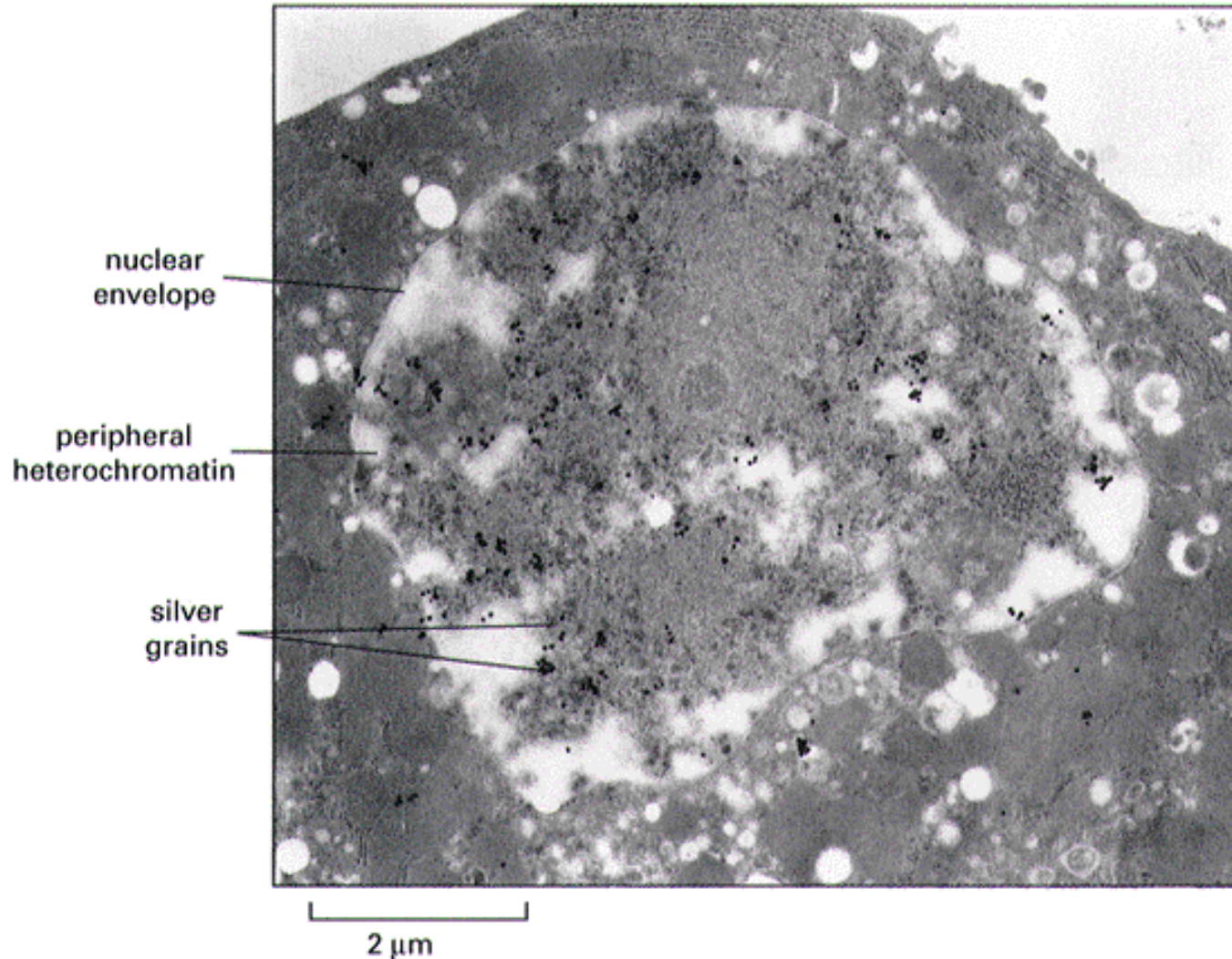
Cromatina metafásica

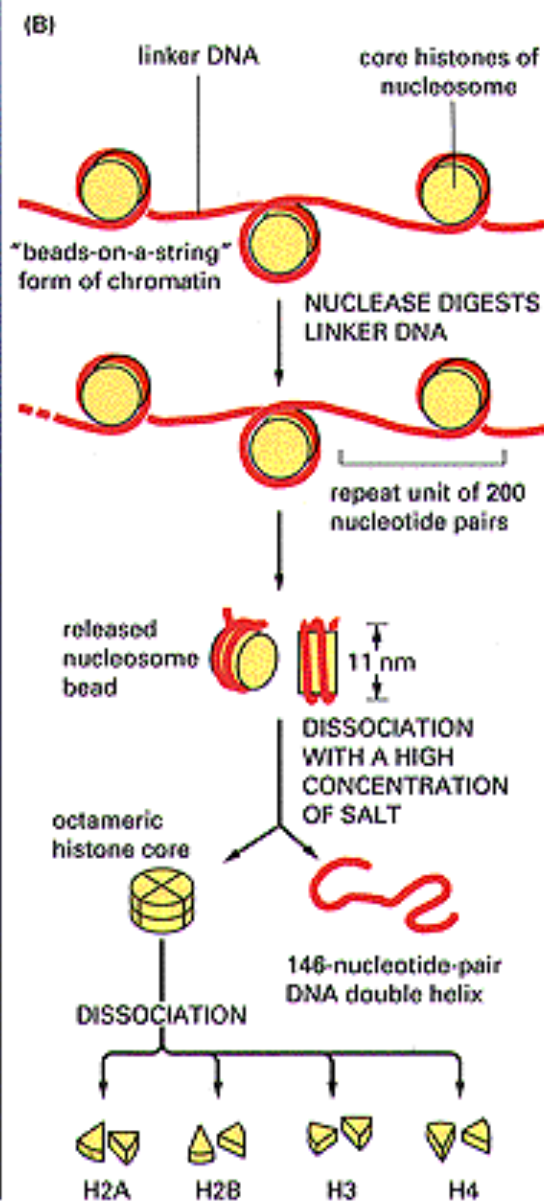
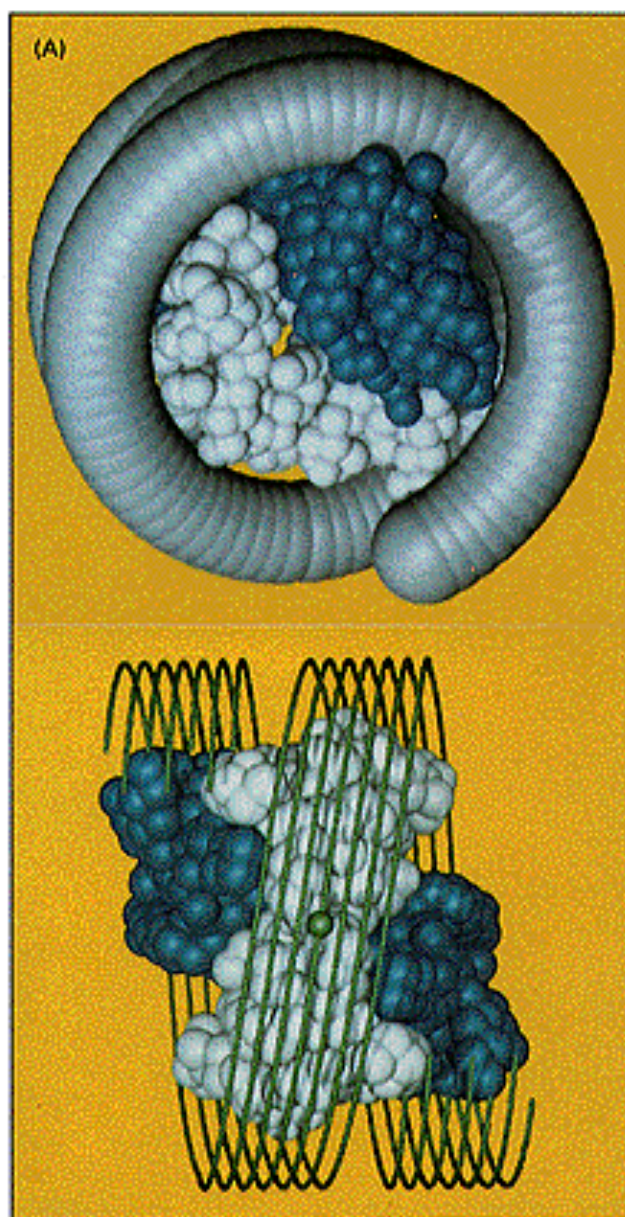


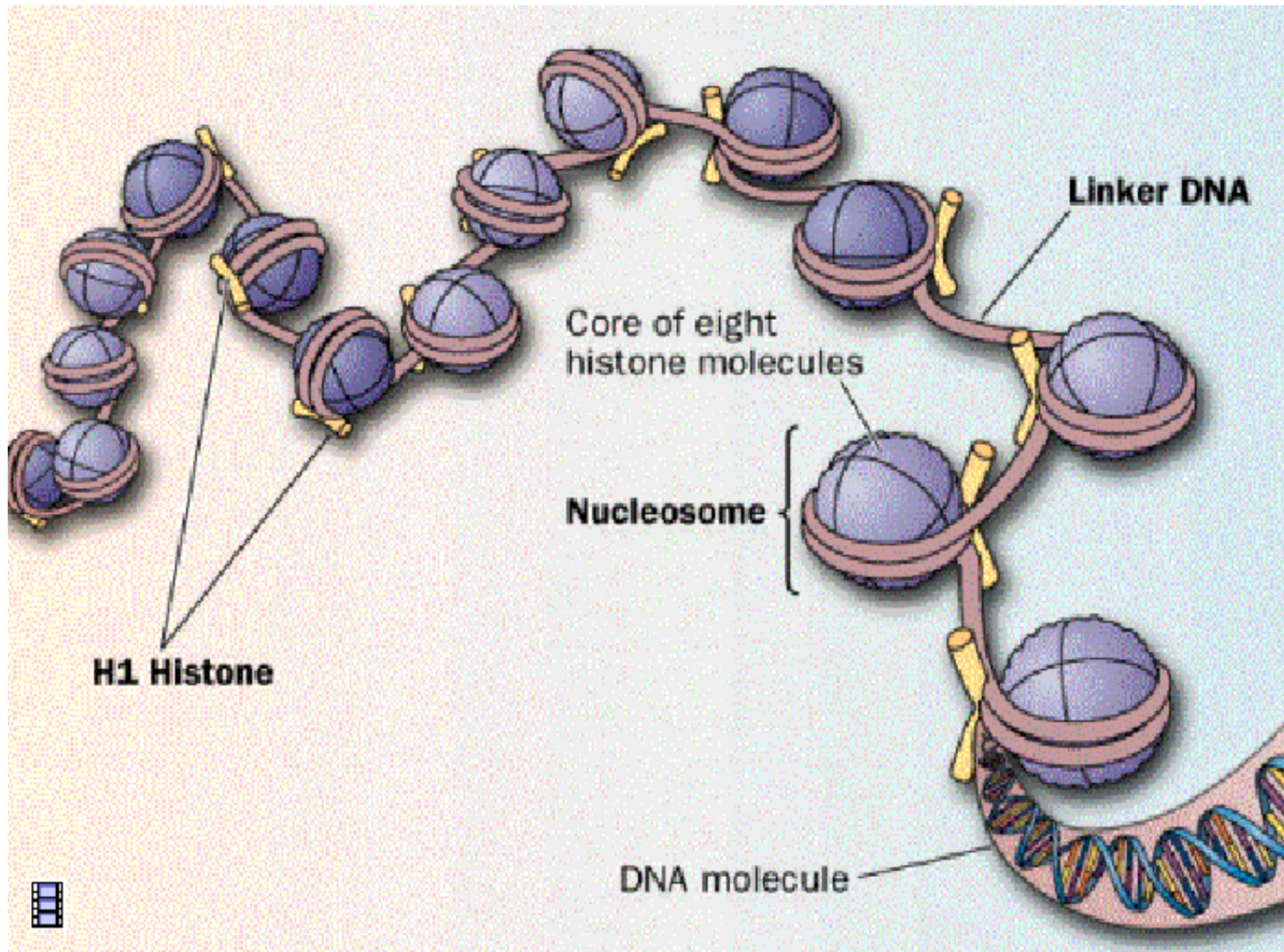
Cromatina interfásica

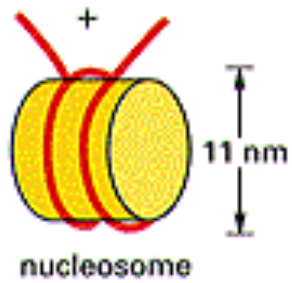
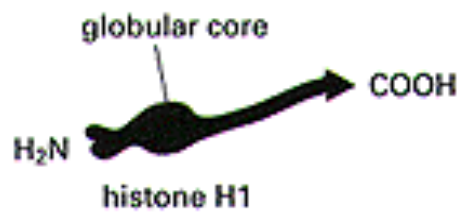
Eucromatina: forma más expandida

Heterocromatina: forma más condensada





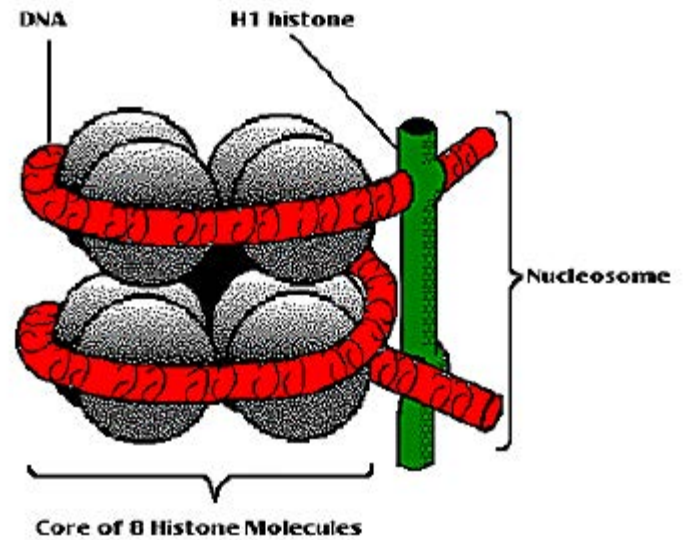




H1 BINDS TO
SPECIFIC REGION
OF NUCLEOSOME

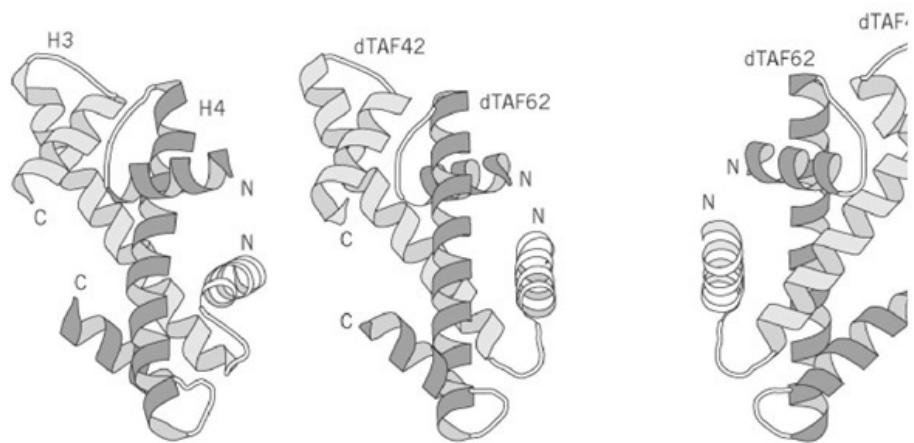
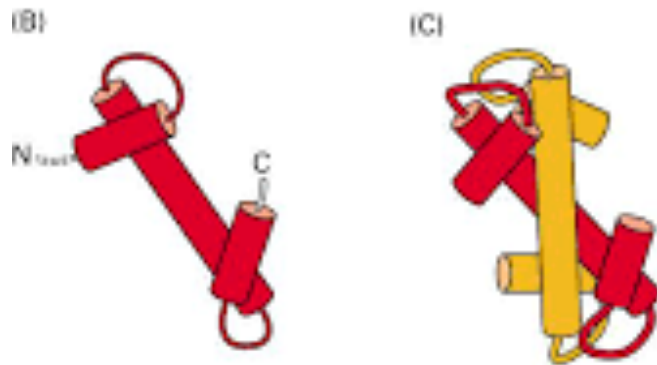
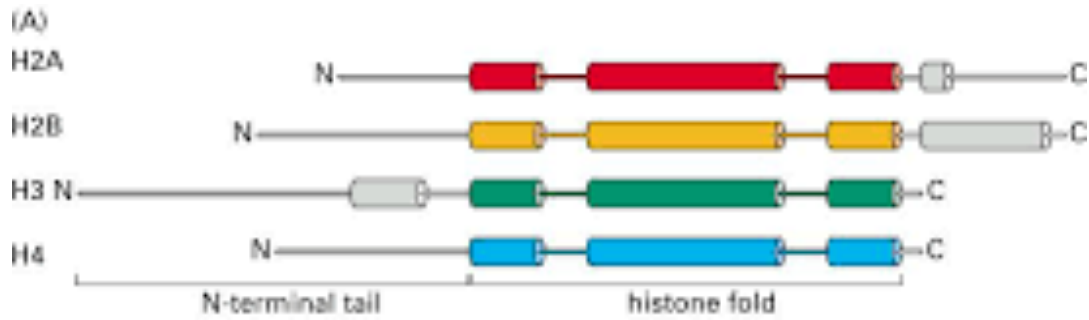


NUCLEOSOME
PACKING IS
MEDIATED BY
HISTONE H1



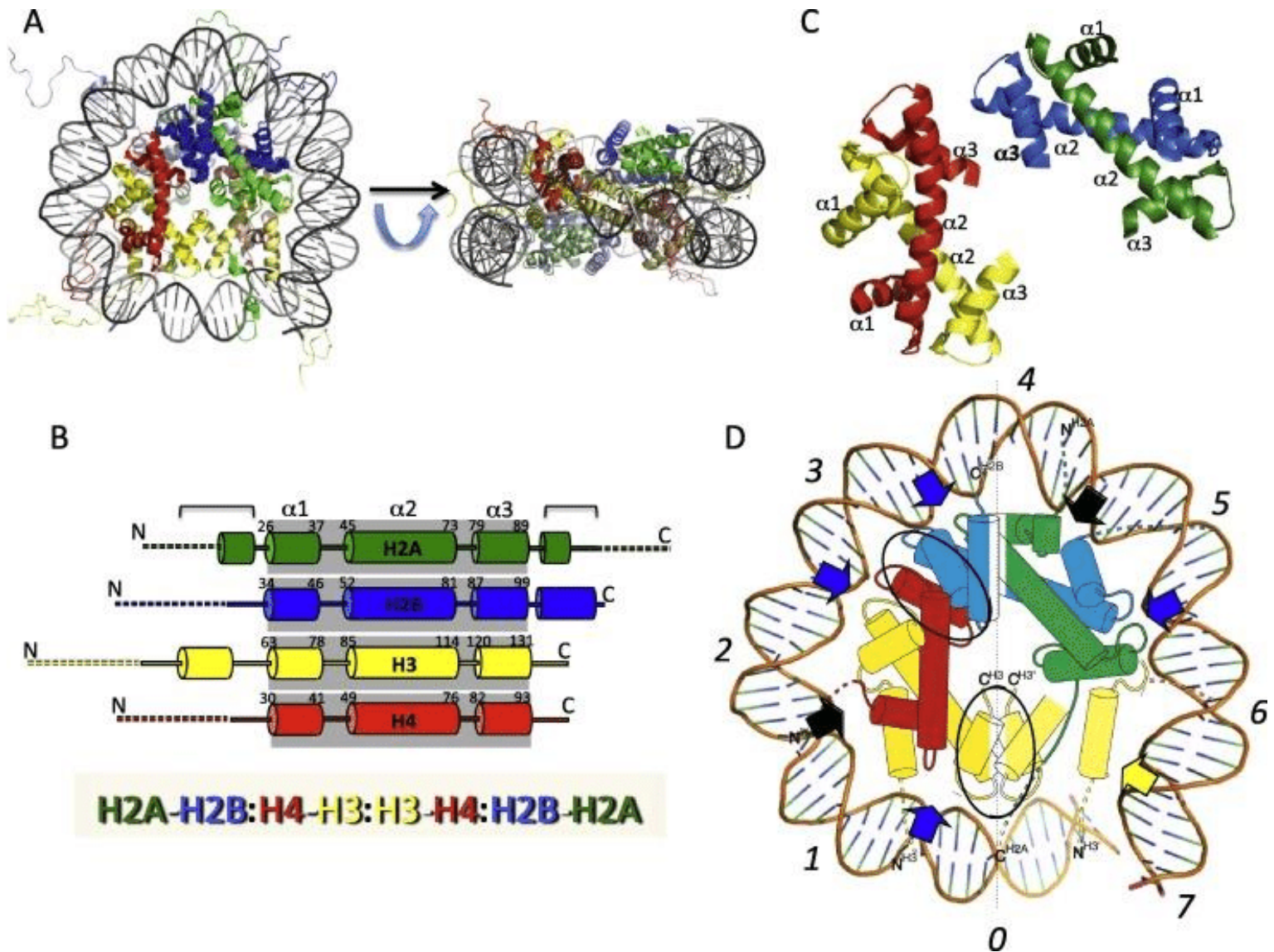
Nucleosome

“Histone Fold” motif

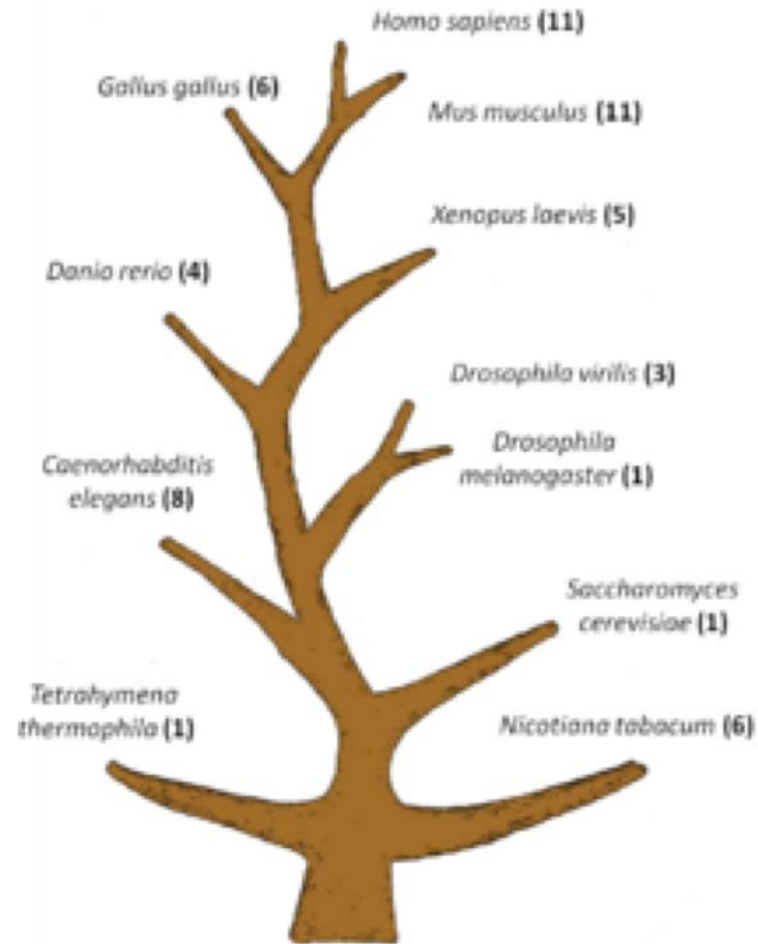


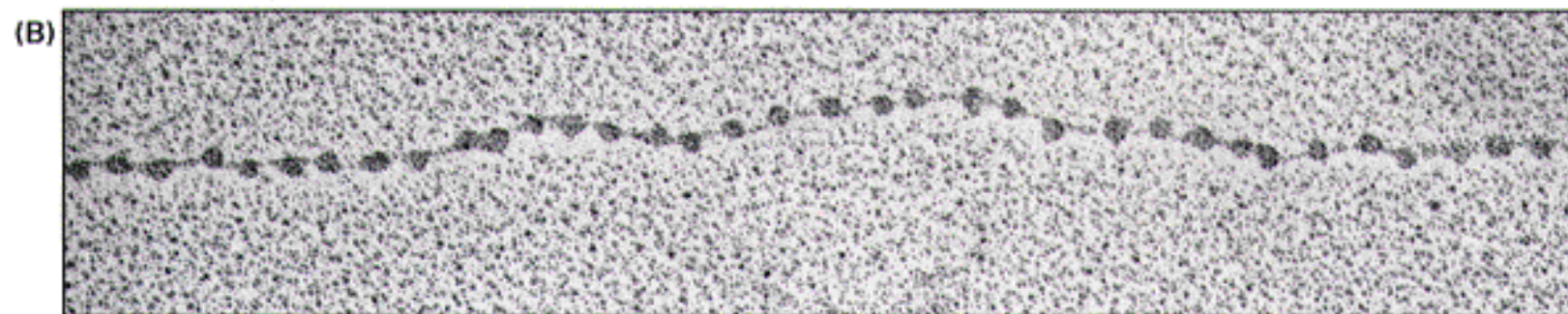
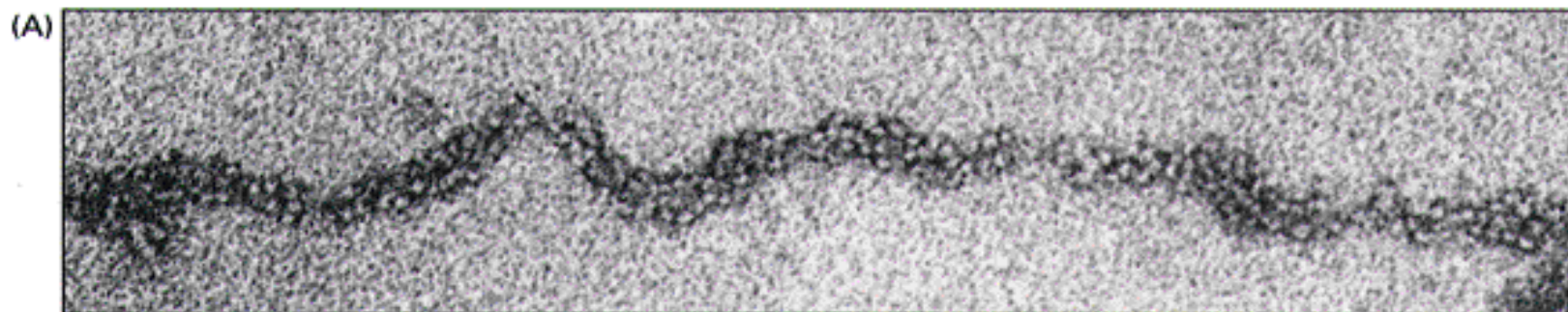
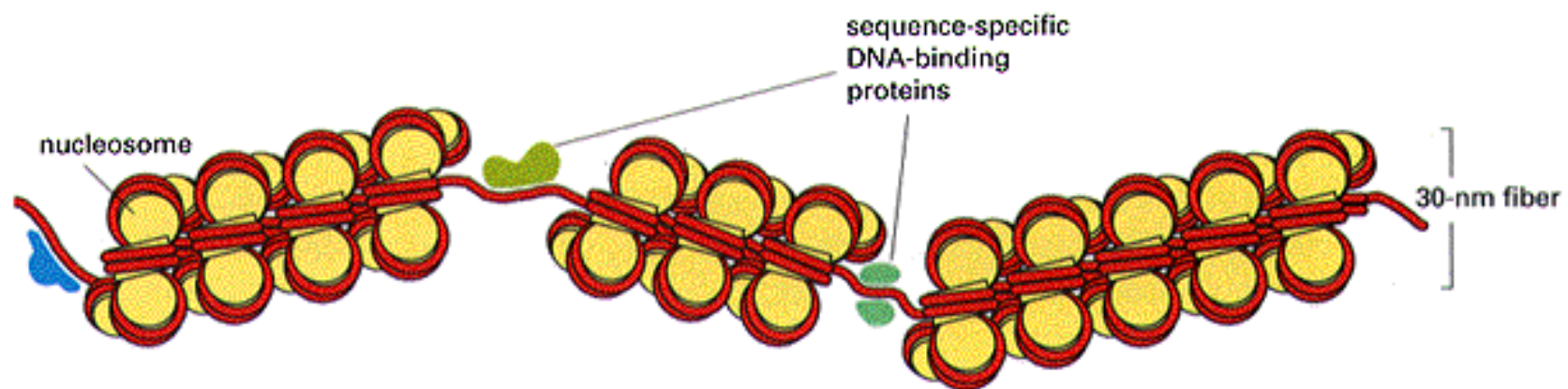
(a)

Estructura del octámero de histonas



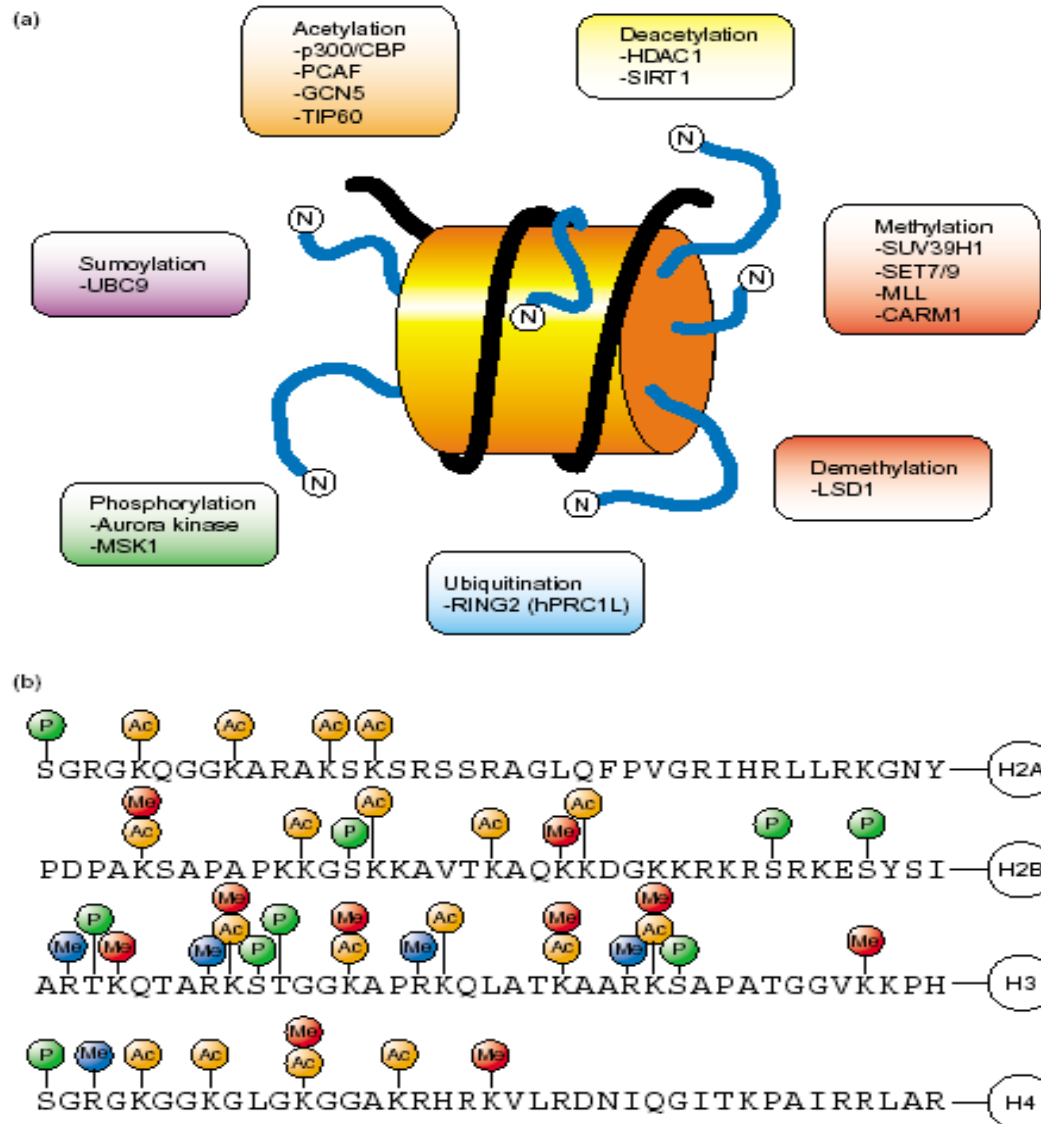
La histona “linker” H1 es muy variable



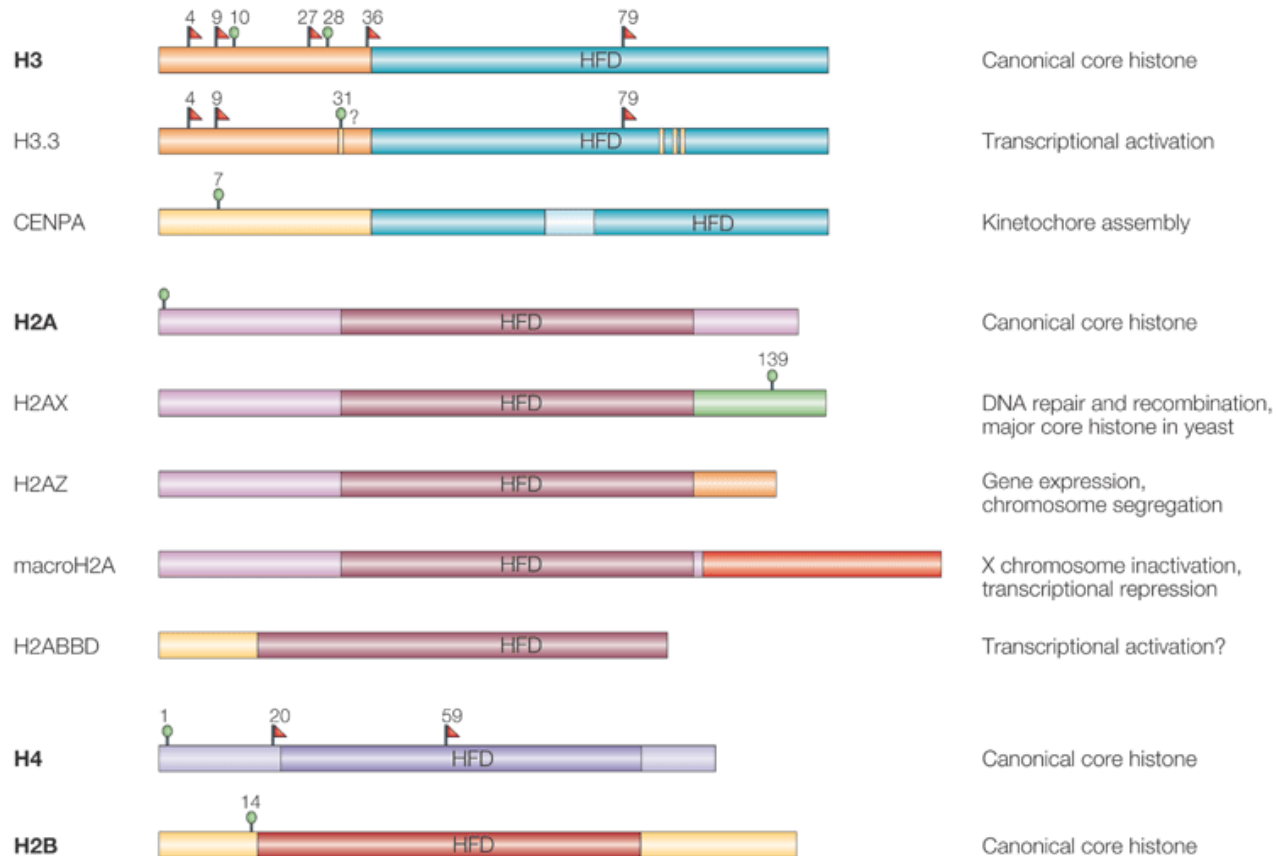


50 nm

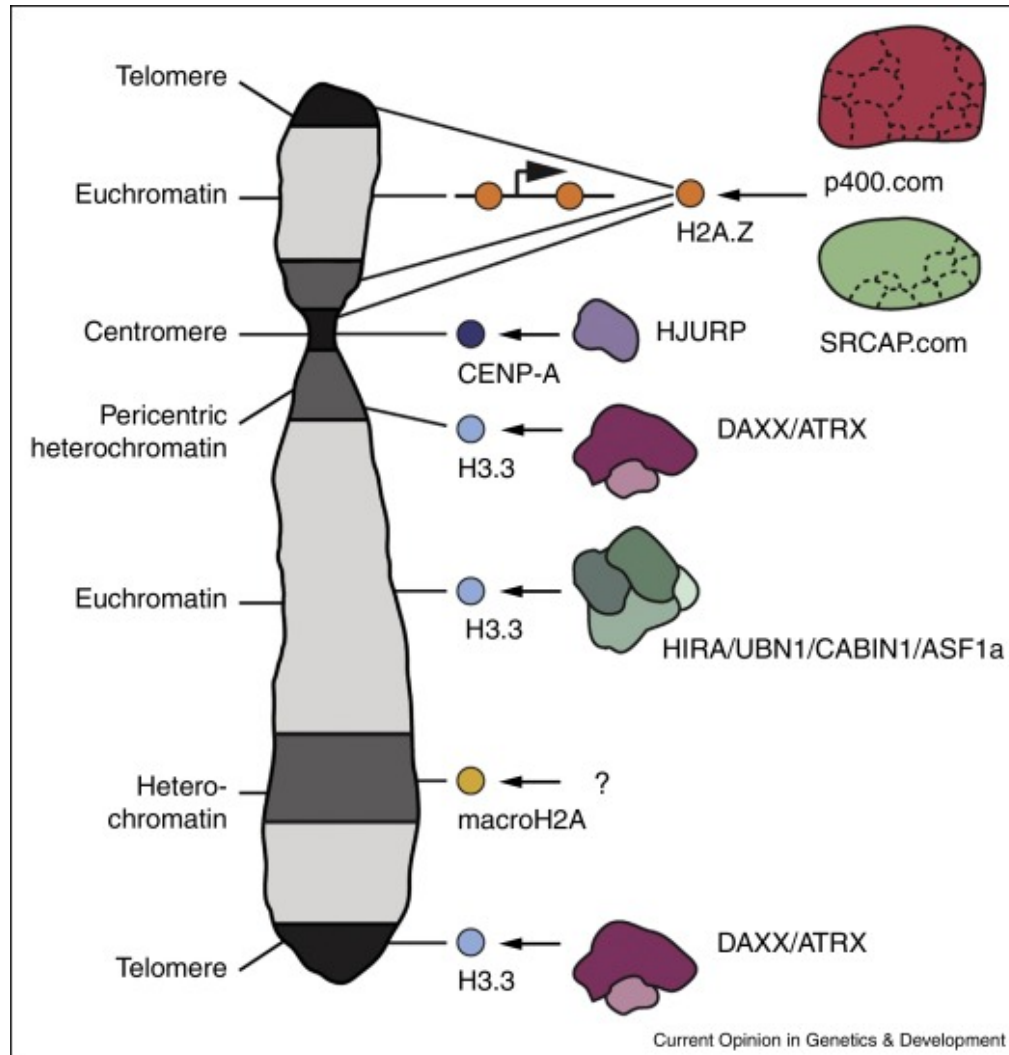
Modificación de Histonas



Histonas variantes



Histonas variantes



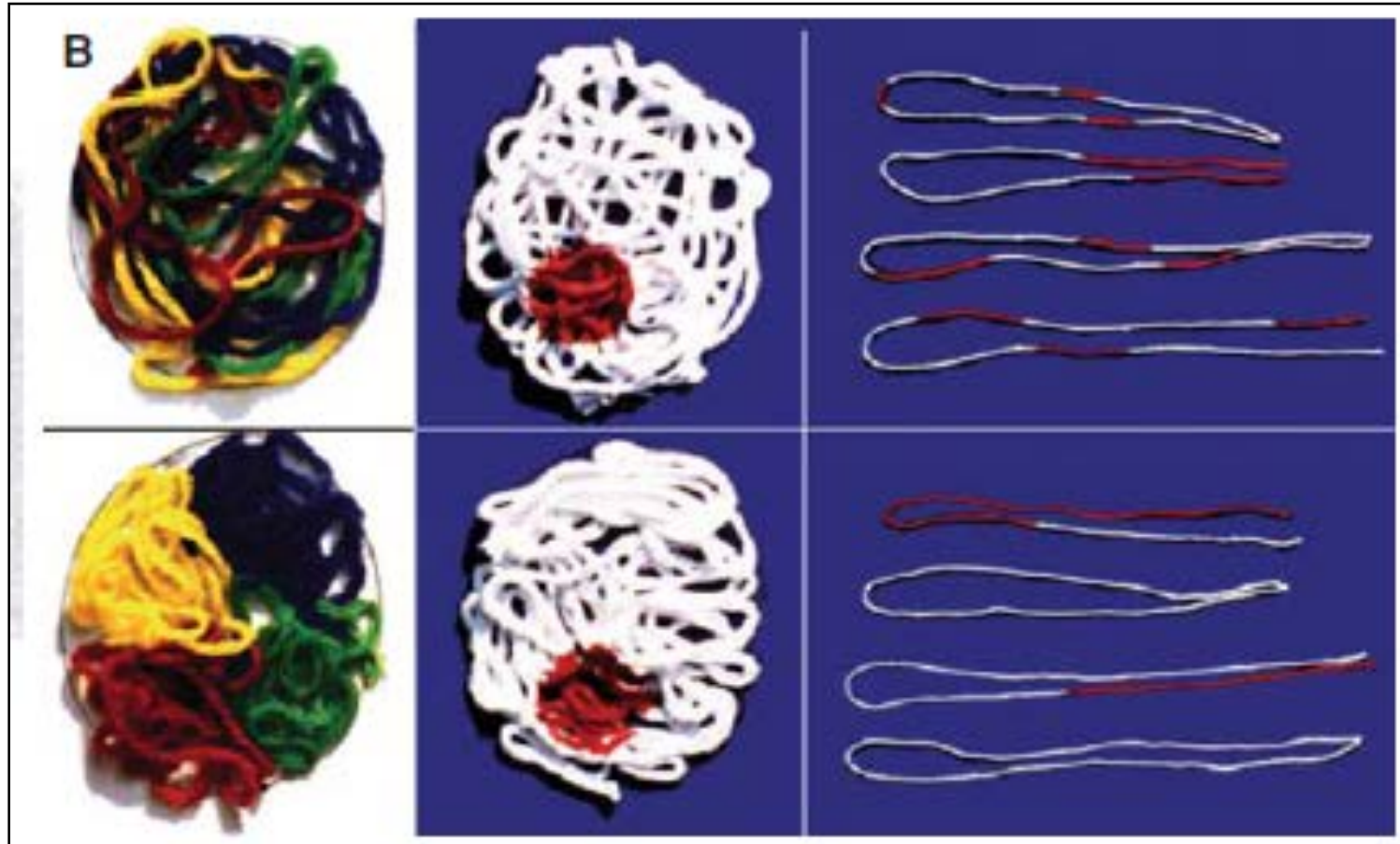
¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?



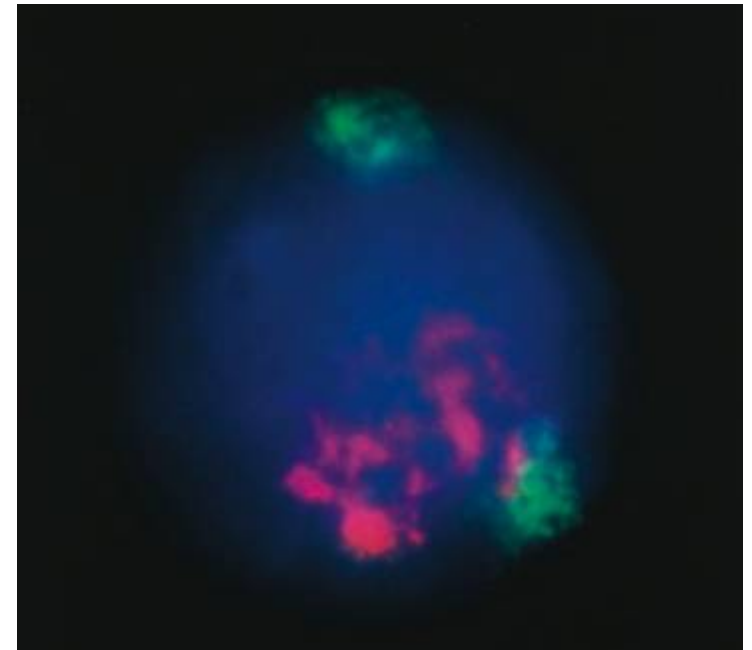
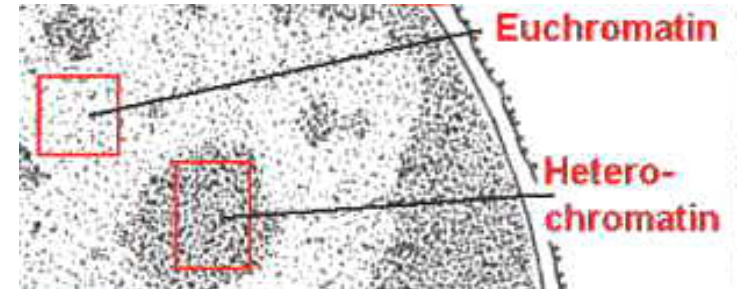
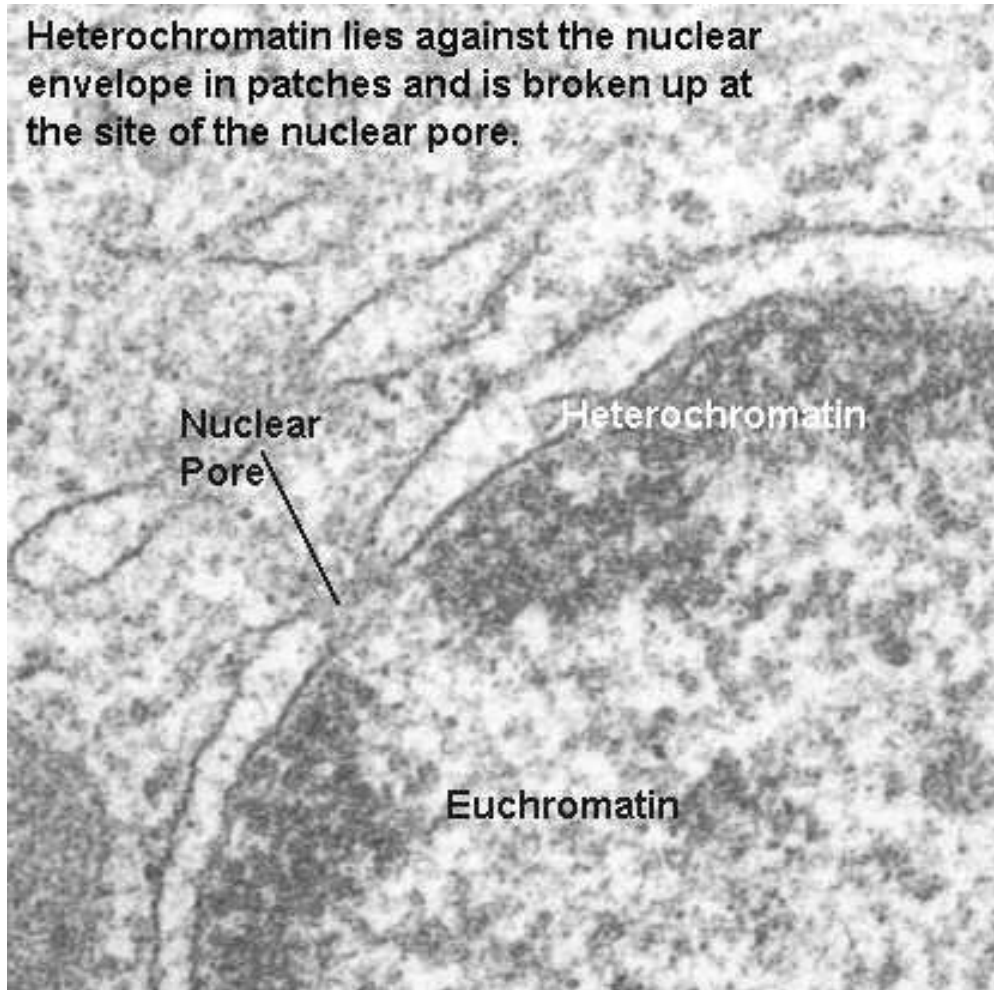
¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?



¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?

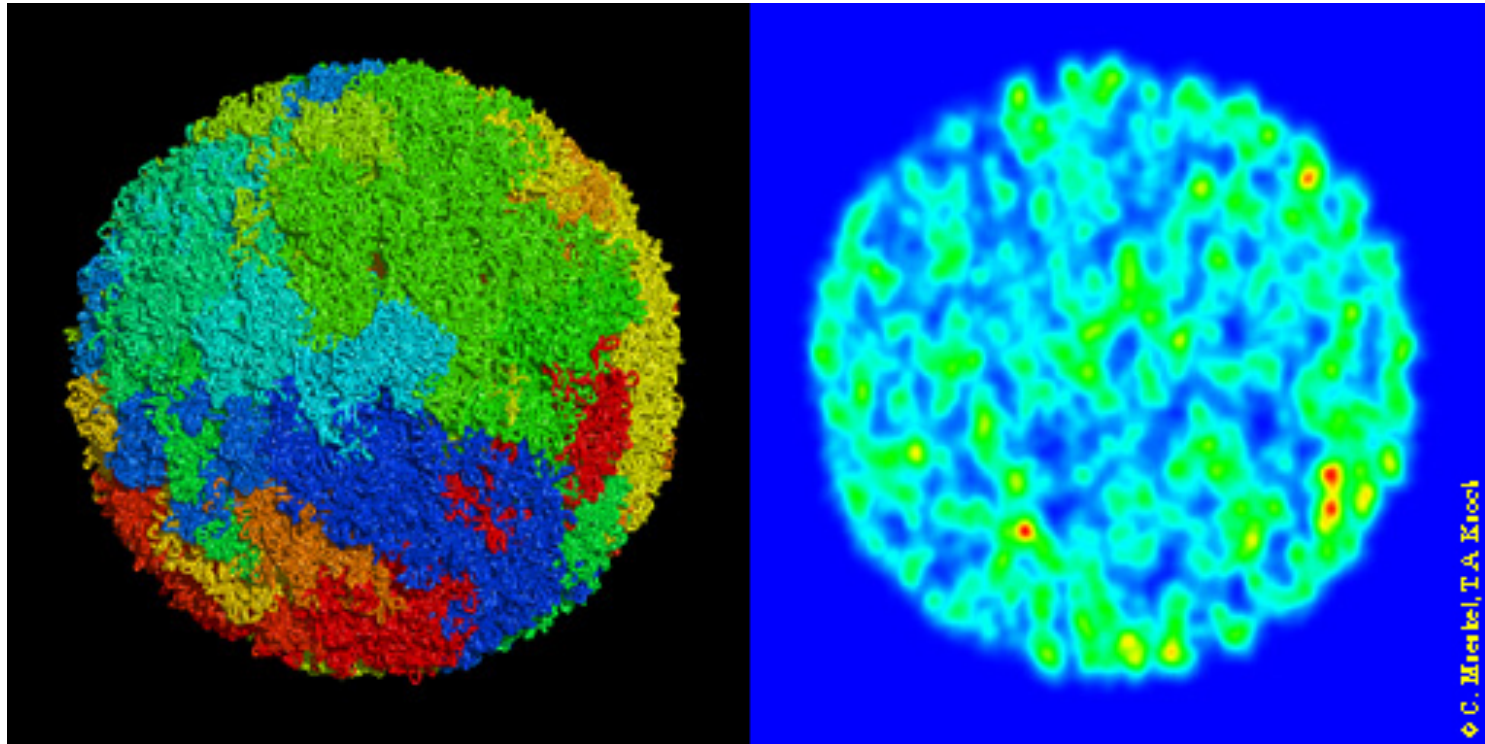


¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?



¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?

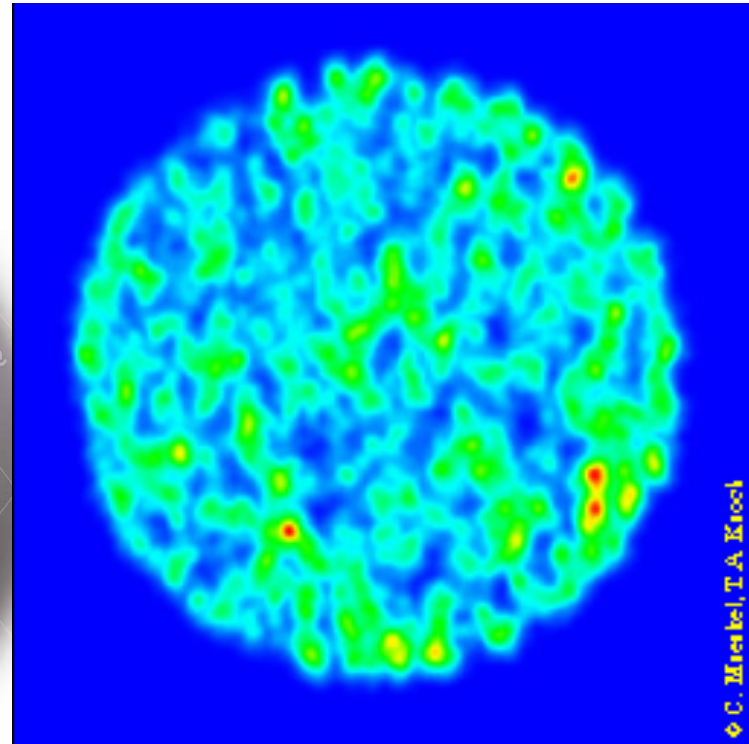
Identificación de cromosomas con sondas



Corte confocal

¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?

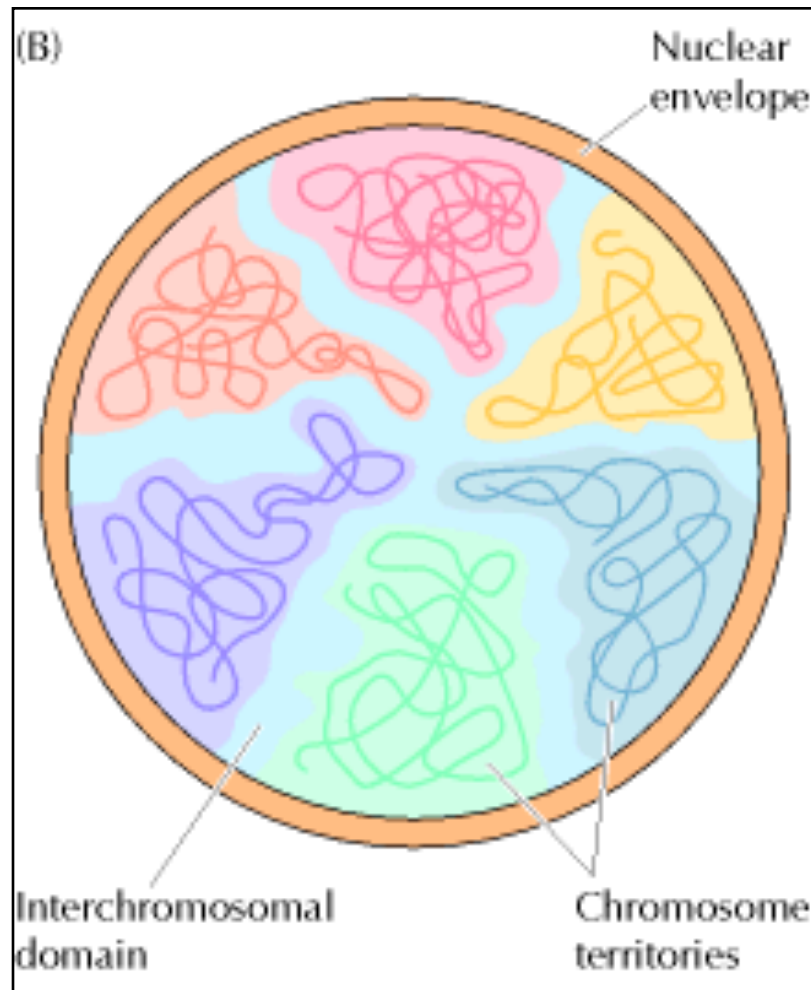
Identificación de cromosomas con sondas



Corte confocal

¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?

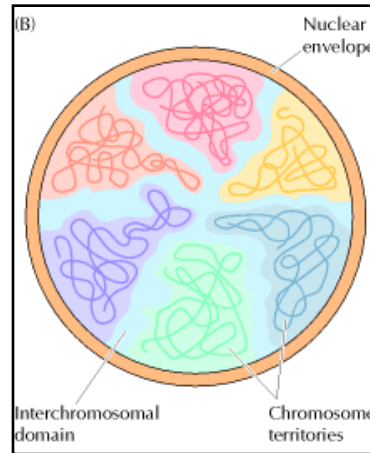
La cromatina descondensada en el núcleo interfásico ocupa espacios definidos sin solapamiento, separados por dominios intercromosómicos



TERRITORIOS CROMOSOMALES

¿Cómo se encuentra organizada la cromatina interfásica?

La cromatina descondensada en el núcleo interfásico ocupa espacios definidos sin solapamiento, separados por dominios intercromosómicos

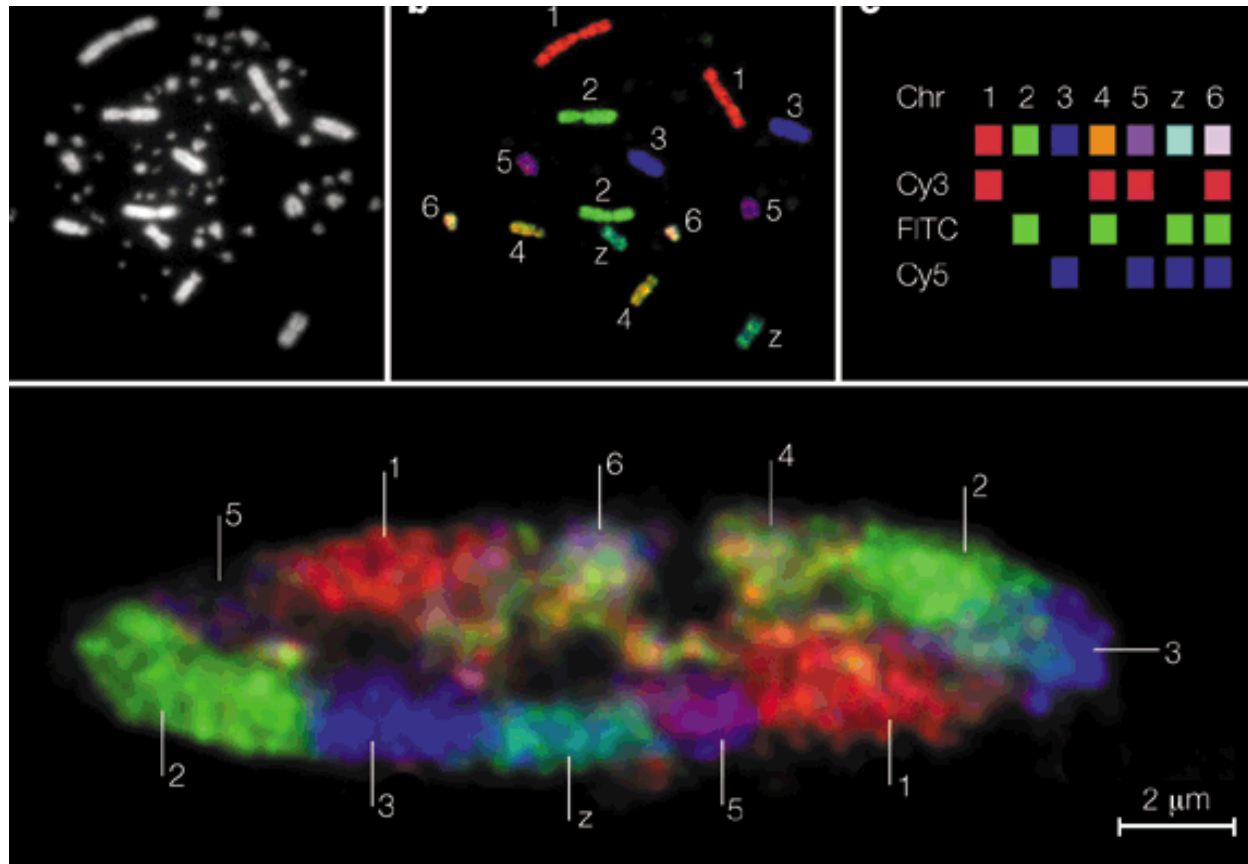


TERRITORIOS CROMOSOMALES

Modelo propuesto por Cramer et al. (1982):

La organización de los cromosomas individuales en territorios compactos claramente delineada permite la exposición de secuencias expresables en la superficie terrestre.

Estas áreas no se superponen, serían separados por cargas negativas de la cromatina a pH fisiológico.

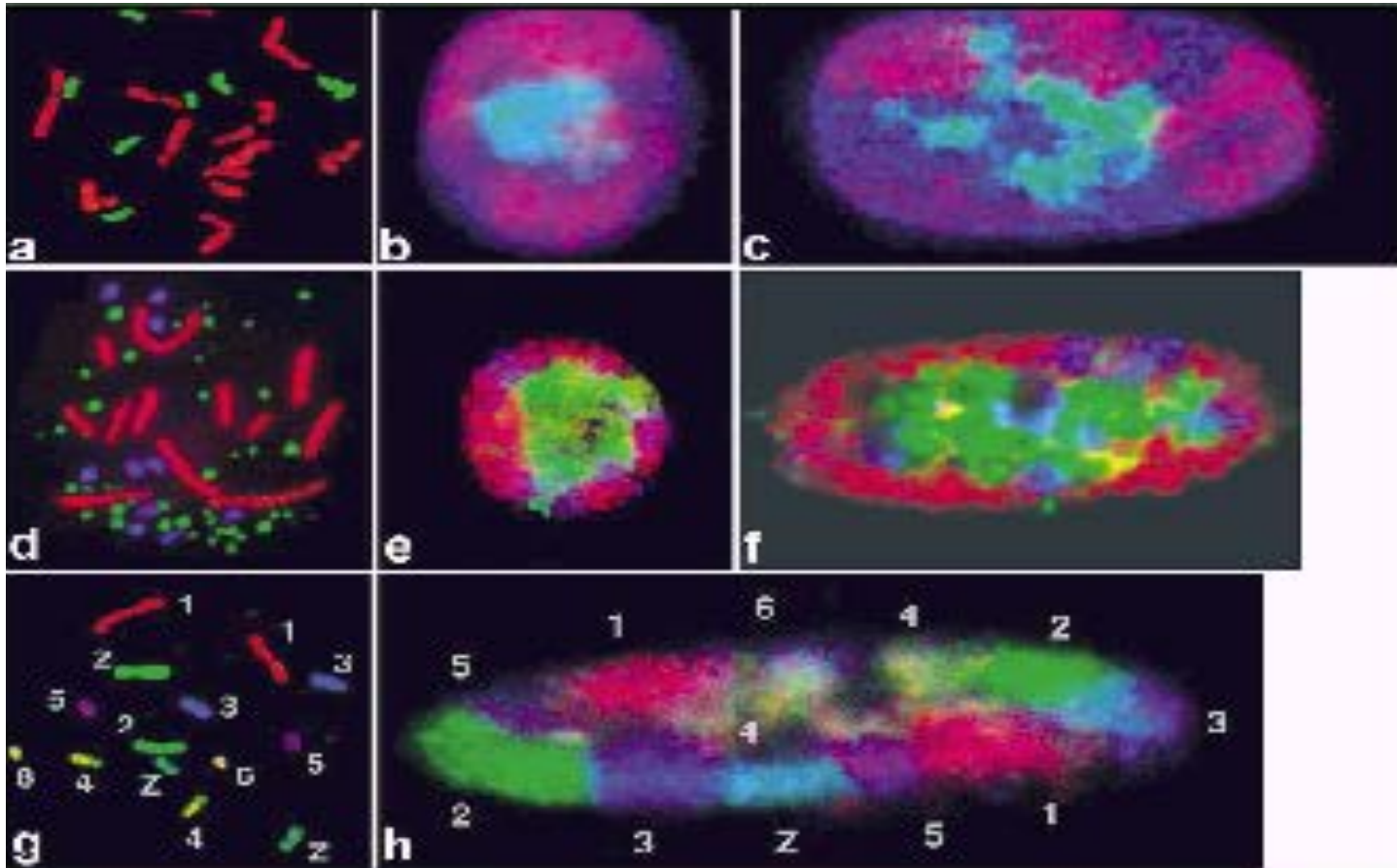


Territorio cromosoma de pollo:

9 Pares de macrocromosomas (pobres genes, replicación tardía):
preferentemente situados en la periferia del núcleo.

30 pares de microcromosomas (ricos en genes de replicación temprana):
núcleo interior.

Cromosomas homólogos en ubicaciones no adyacentes.



a-c) Cromosomas humanos: cr. grandes, rojo-periferia; cr. pequeños, verde-dentro.

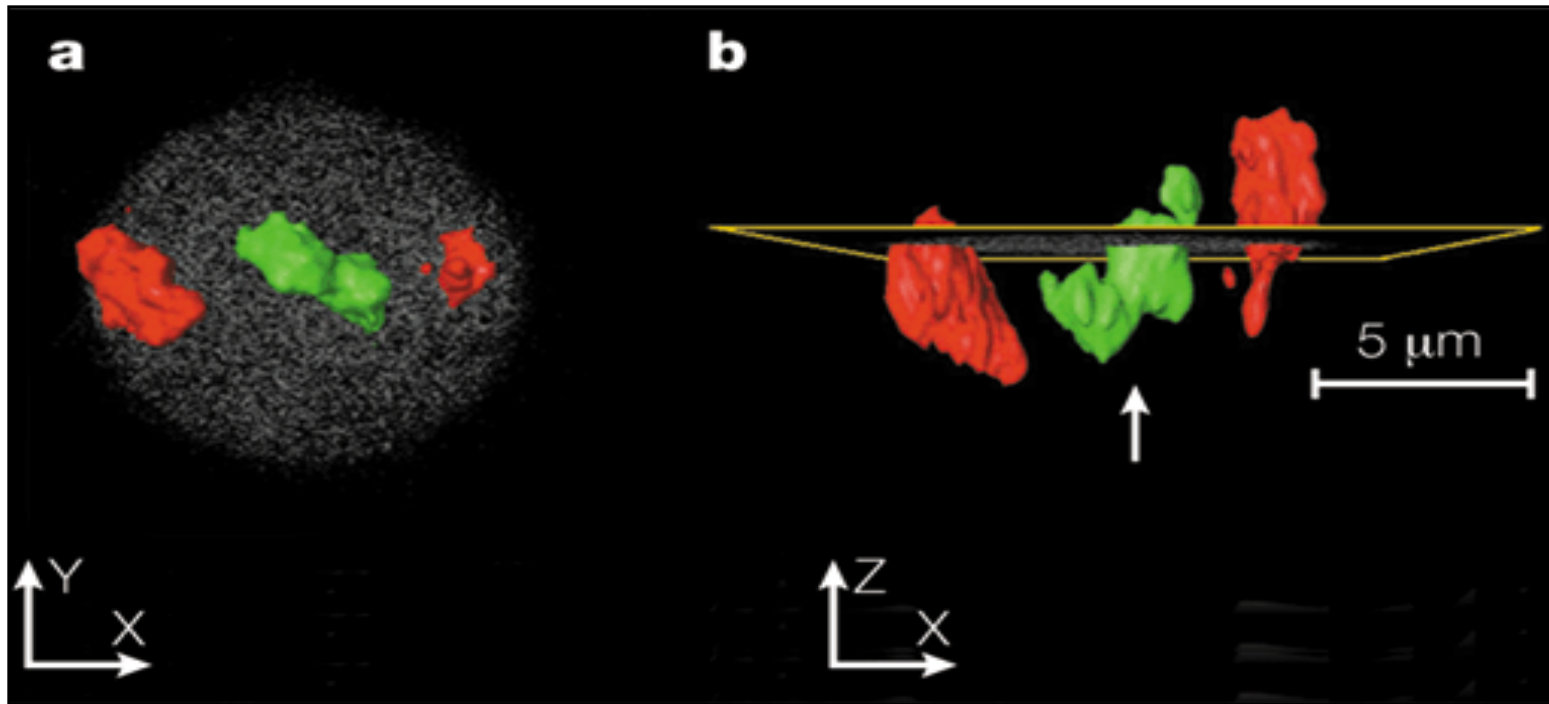
d-h) Cromosomas de pollo:

Microcromosomas: la replicación temprana (dentro del núcleo) ú

Macrochromosomas: replicación tardía (la periferia del núcleo)

Macrochromosomas homólogos no contiguos (periferia)

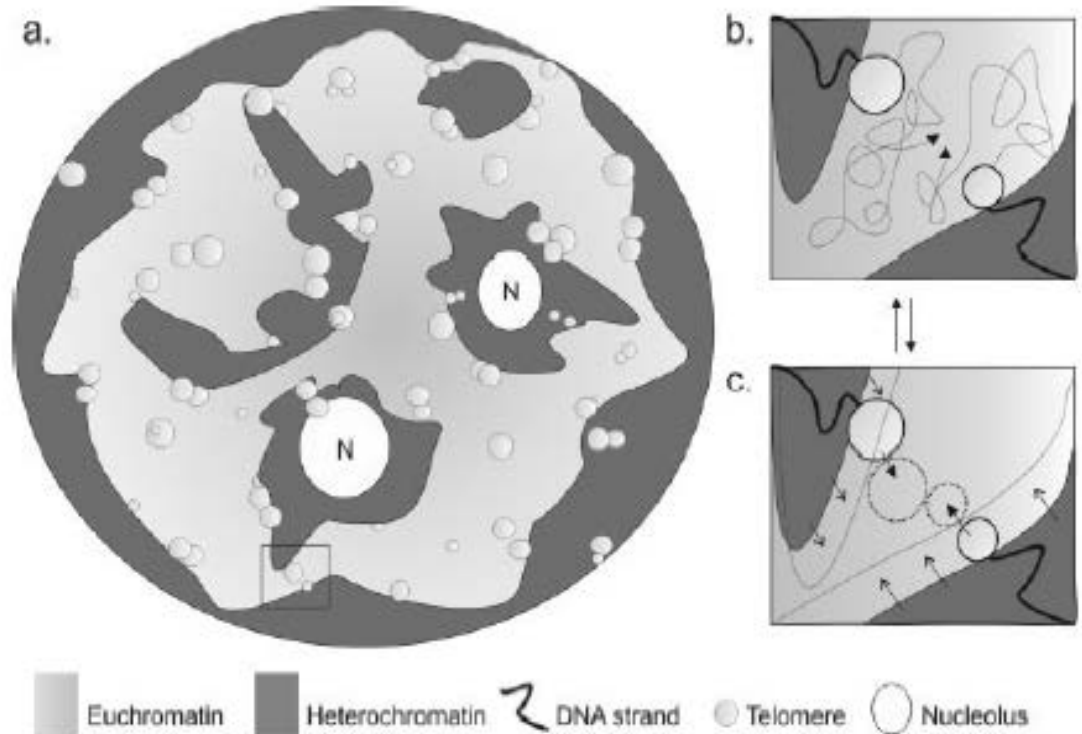
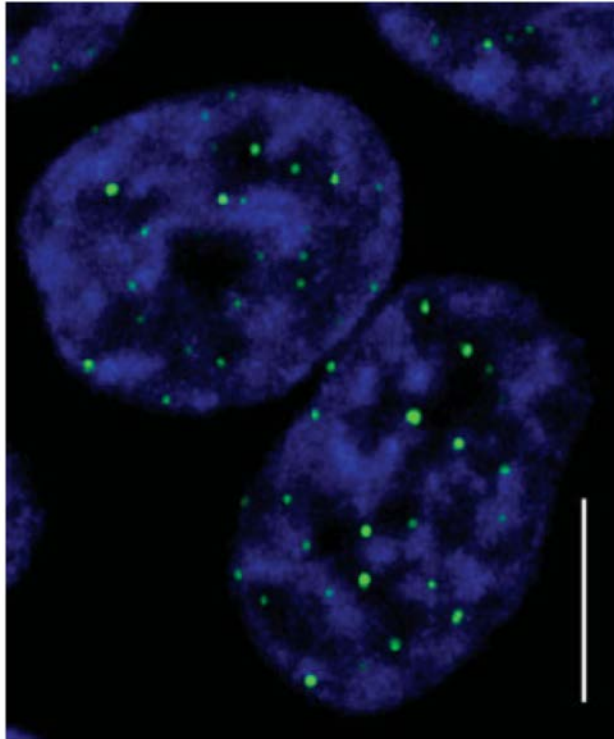
Territorios cromosómicos ricos y pobres en genes



Cromosomas con contenido de ADN similar pero con diferente densidad de genes ocupan la posición nuclear distinta fuera o dentro del núcleo.

Ejemplo: 18:19 cromosomas humanos (contenido de ADN similar: 85 a 67 Mb)
-hCR 18 (rojo) pobre en los genes, replicación tardía: en la periferia
-hCR 19 (verde) rico en genes, replicación temprana: en el interior

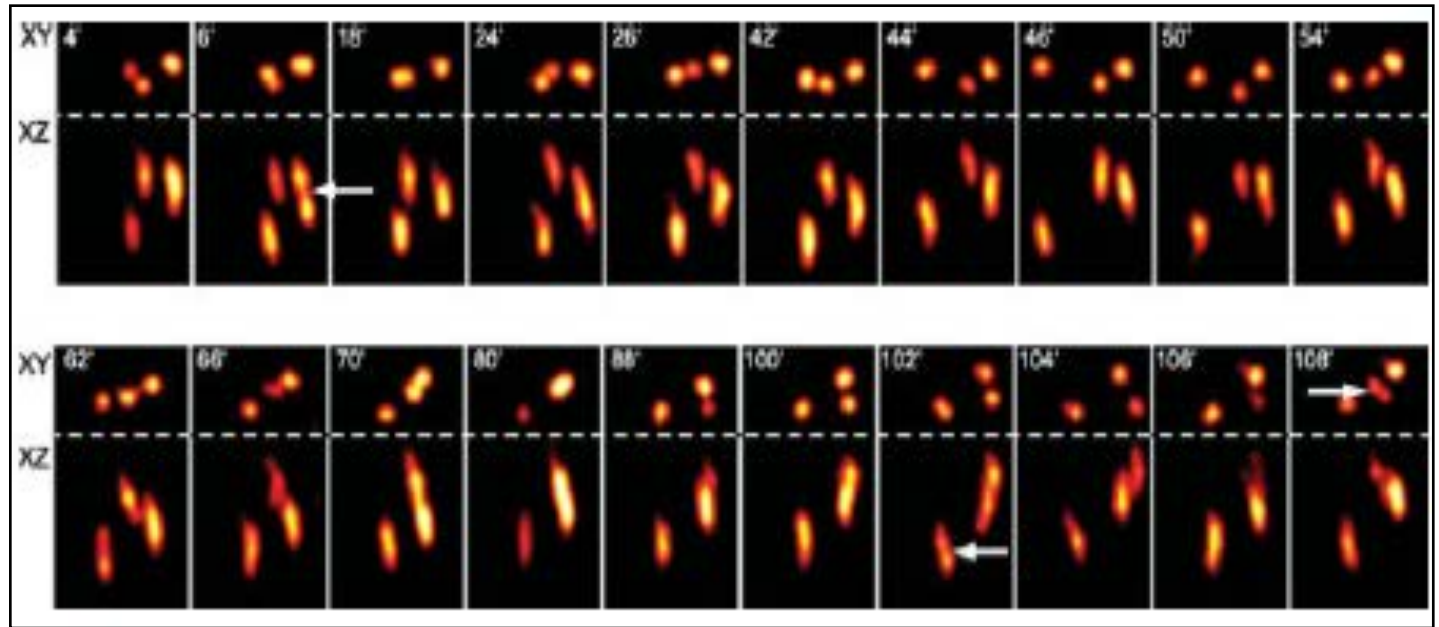
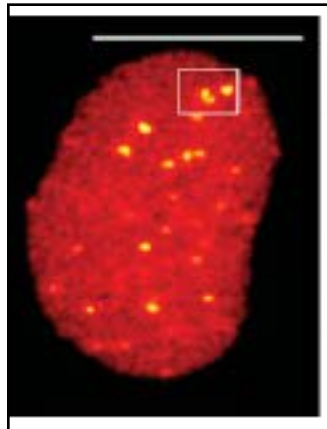
Telómeros cromosomales



Se encuentran en pequeños territorios dinámicamente asociados, situados preferiblemente en la interfase de los dominios de la cromatina.

Movimiento restringido dentro del TC.

Telómeros cromosomales



Se encuentran en pequeños territorios dinámicamente asociados, situados preferiblemente en la interfase de los dominios de la cromatina.

Movimiento restringido dentro del TC.

Resumen

El posicionamiento radial de los cromosomas depende de:

- El tamaño del cromosoma: contenido de ADN (pb)
- La densidad de genes / actividad transcripcional
- El tiempo de replicación
- Las fases del ciclo celular
- El tipo celular

El Centro Nuclear sería la zona más propicia para la transcripción

Modelos de Arquitectura Nuclear

ICD (InterChomosomal Domains)

- Genes activos se sitúan en la superficie de TC accesibles a los factores de transcripción y splicing. Los transcritos son fácilmente transportados al poro nuclear.
- Genes inactivos, o loci intergénicas, se encuentran dentro del TC inaccesible a los factores de transcripción y splicing.

IC (Interchromatin Compartments)

- Genes activos: se sitúan en el interior de los territorios o en la superficie de la cromatina condensada.
- Genes inactivos: en la cromatina condensada.

Modelos de Arquitectura Nuclear

