



Tema 3. Genética y evolución

3.1 Genes



Germán Tenorio

Biología NS-Diploma BI

© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



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





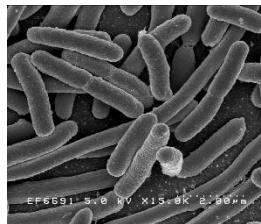
Para empezar...

- Los humanos nos vemos a nosotros mismos como una especie más compleja y evolucionada que otras especies.
- El siguiente gráfico representa el n° de genes en diferentes especies.
- ¿Qué conclusión sacas del gráfico?
Discusión en parejas!!

IMAGEN: Adaptada de
<https://www.sciencenews.org>



Influenza
11



E. coli
4,149



Fruit fly
14,889



Chicken
16,736



Human
22,333



Grape
30,434





Porgramación del subtema

Comprensión	Aplicaciones	Habilidades
Genes	Anemia falciforme	Uso de bases de datos
Alelos	Comparación nº de genes	
Mutaciones		
Genoma		
Proyecto Genoma Humano		

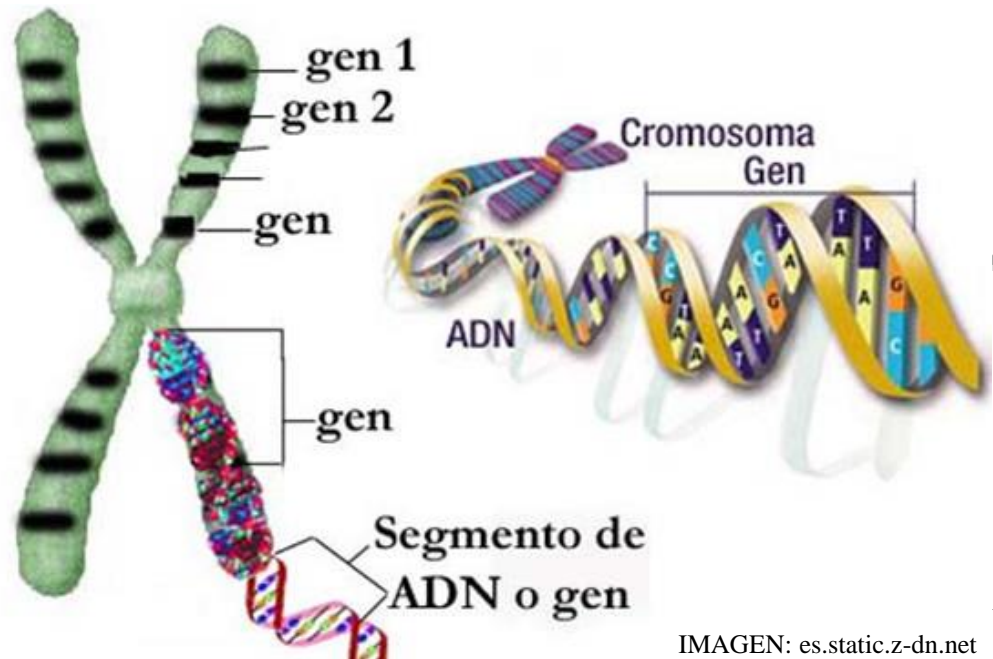
Paula & C





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 para formar los **cromosomas**, perfectamente visibles al microscopio durante la metafase mitótica.





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:

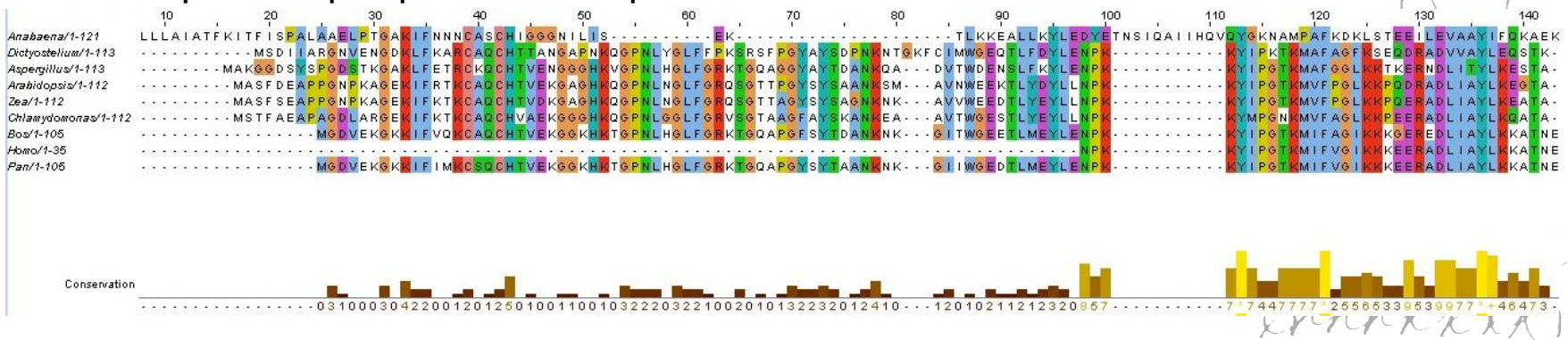
Grupo	Especie	Nº de genes
Procariotas	<i>Escherichia coli</i>	3 200
	<i>Synechococcus elongatus</i>	2 600
Protocista	<i>Trichomonas vaginalis</i>	60 000
Hongos	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6 000
Plantas	<i>Arabidopsis thaliana</i>	26 000
	<i>Cebolla</i>	27 350
	<i>Oryza sativa</i>	41 000
Animales	<i>Homo sapiens</i>	23 000
	<i>Drosophila melanogaster</i>	14 000
	<i>Caenorhabditis elegans</i>	19 000

XXXXXXXXXX



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.





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. Este gen 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.
 - 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?

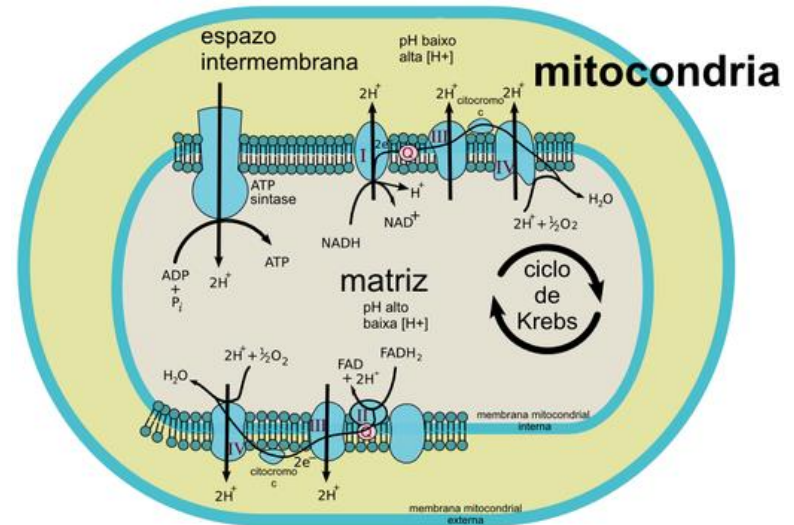


IMAGEN: zo.utexas.edu





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**.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

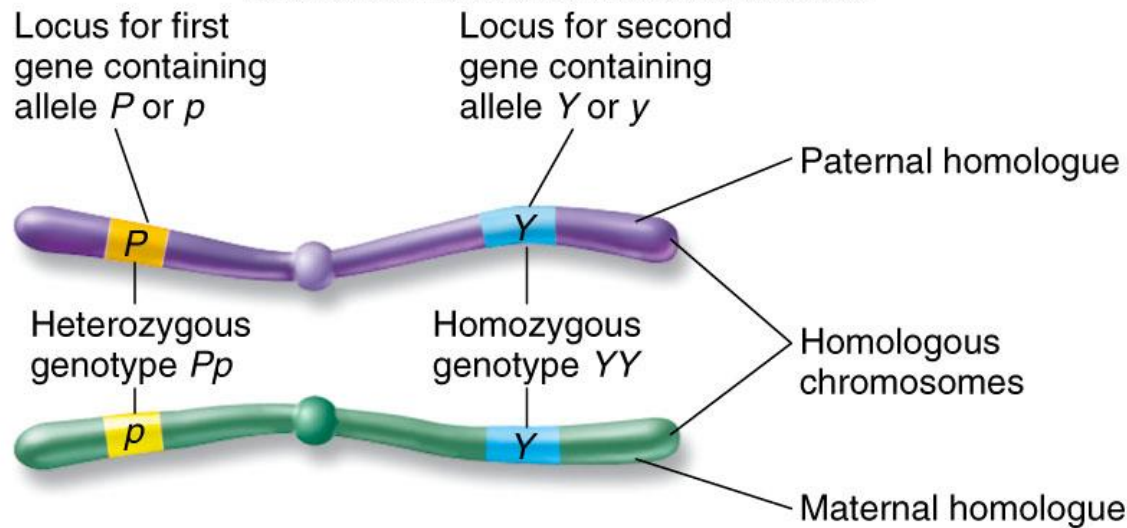


IMAGEN: zo.utexas.edu





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



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.

in Lamm
XXXXXX



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      GTTCTAGGGAATGAGATCATTCCCTCCTTGGCACCAGGACGAGGGGTCTCCCRGCG 60
Mehsani    GTTCTAGGGAATGAGATCATTCCCTCCTTGGCACCAGGACGAGGGGTCTCCCRGCG 60
Jafarabadi GTTCTAGGGAATGAGATCATTCCCTCCTTGGCACCAGGACGAGGGGTCTCCCRGCG 60
Reference   GTTCTAGGGAATGAGATCATTCCCTCCTTGGCACCAGGACGAGGGGTCTCCCRGCG 60
*****

```

```

Surti      CTGCTTTCCATTCTAGTTTACCCCACTCGTTTGAAGGTTTAAATCTAGAGTATGCTTGA 120
Mehsani    CTGCTTTCCATTCTAGTTTACCCCACTCGTTTGAAGGTTTAAATCTAGAGTATGCTTGA 120
Jafarabadi CTGCTTTCCATTCTAGTTTACCCCACTCGTTTGAAGGTTTAAATCTAGAGTATGCTTGA 120
Reference   CCGTCTTCCAGTCTAGTTTACCCCACTCGTTTGAAGGTTTAAATCTAGAGTATGCTTGA 120
* *****

```

```

Surti      GATGGTCTTTTTTTCATTTCTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGATATTAATTT 180
Mehsani    GATGGTCTTTTTTTCATTTCTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGATATTAATTT 180
Jafarabadi GATGGTCTTTTTTTCATTTCTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGATATTAATTT 180
Reference   GATGGTCTTTTTTTCATTTCTTGTTTTTTAAATTTTGTGTTGGCTCTGGATATTAATTT 180
*****

```

```

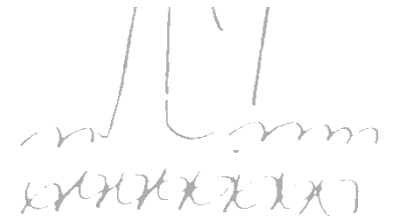
Surti      GCTCGCCCTCCTCCACG 198
Mehsani    GCTCGCCCTCCTCCACG 198
Jafarabadi GCTCGCCCTCCTCCACG 198
Reference   GCTCGCCCTCCTCCACG 198
*****

```

- 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.

IMAGEN: ibic.lib.ku.ac.th





Para empezar...

- Veamos el siguiente video:

<https://www.youtube.com/watch?v=ufZ0Y8xptBQ>



co de Paula
Bachilla

in Lim
XXXXXX



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)

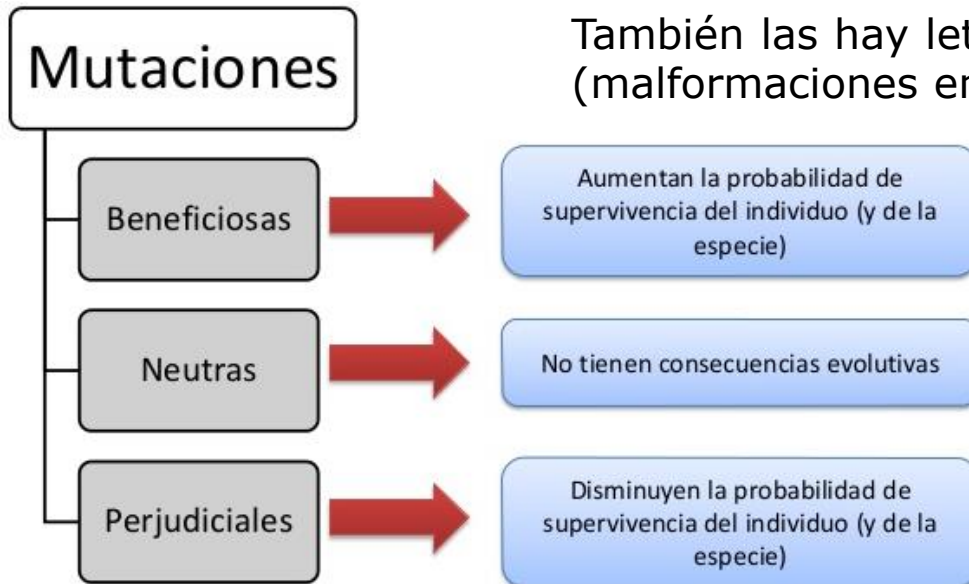
in Com
XXXXXX



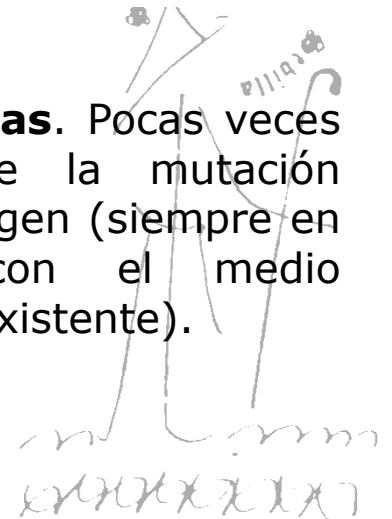
Consecuencias de las mutaciones^{DP/PAU}

■ Según sus efectos, las mutaciones pueden ser:

- **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.



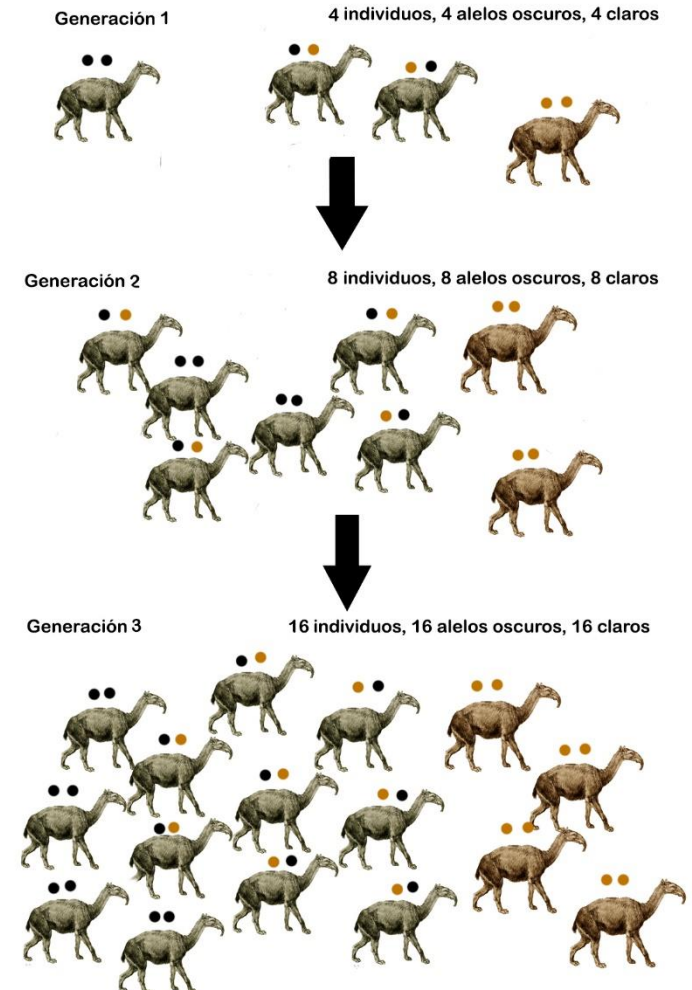
- **Beneficiosas.** Pocas veces ocurre que la mutación mejora un gen (siempre en relación con el medio ambiente existente).





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 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.

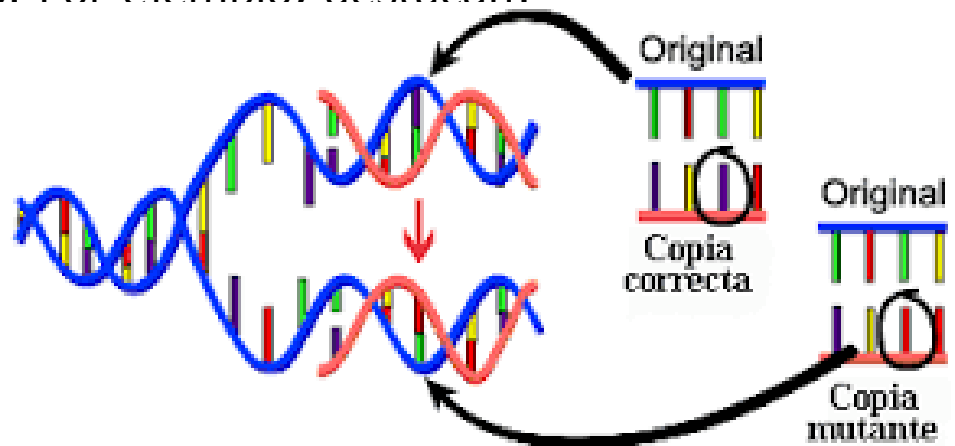


XXXXXX



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**.





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
Radiación corpuscular	Formación de aductos	
	Formas reactivas del oxígenos	





Causas de las mutaciones: Mutágenos físicos^{PAU}

■ Fluctuaciones térmicas.

■ Radiación ionizante.

- * Longitud de onda muy corta (muy energéticos).
- * Rayos gamma, rayos X.
- * Causan:

Roturas de cromosomas.

Modificación de bases nitrogenadas (mutaciones génicas).

■ Radiación no ionizante.

- * Rayos ultravioleta.
- * Forman dímeros de Timina o Citosina que desorganizan el ADN.
- * Pueden provocar la aparición de melanomas.

■ Radiación corpuscular.

- * Partículas alfa y beta.
- * Causan rotura de cromosomas y modificación de bases.

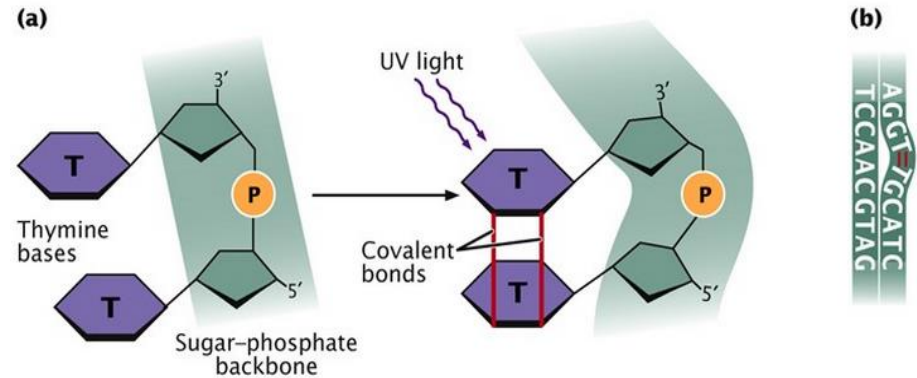


Fig. 17-24 Genetics, Second Edition © 2005 W.H. Freeman and Company

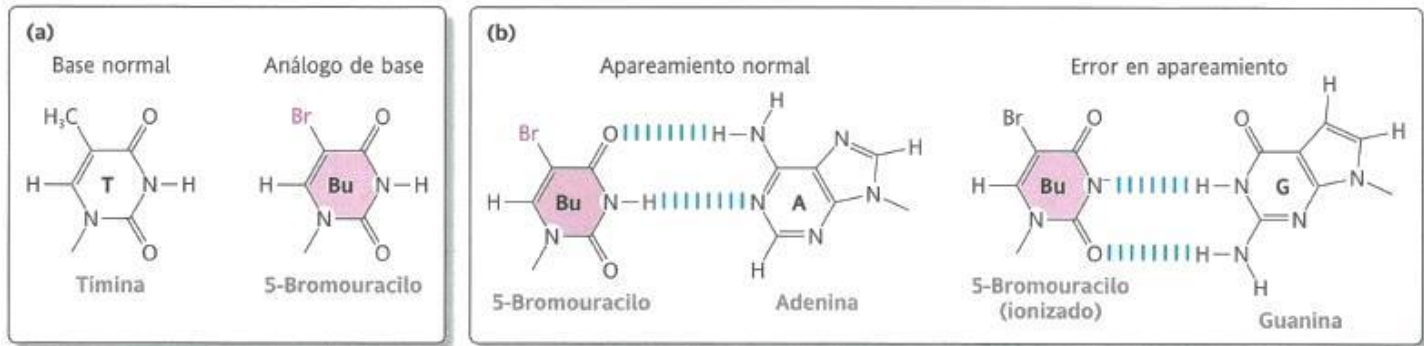
Animación 1



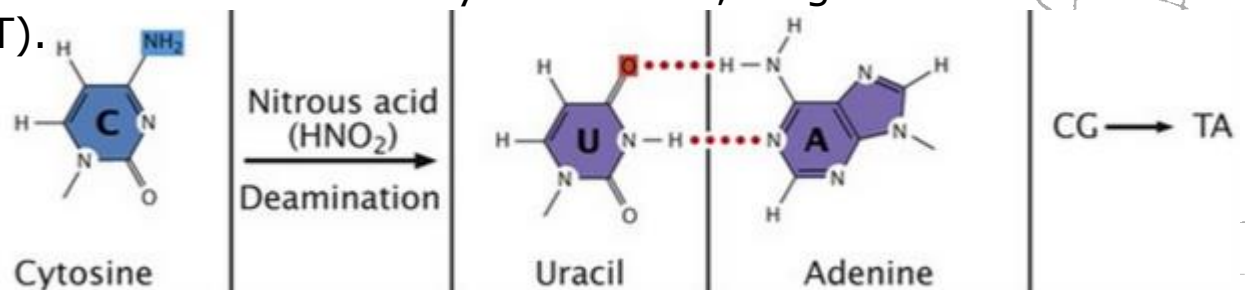


Causas de las mutaciones: Mutágenos químicos^{PAU}

- 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.

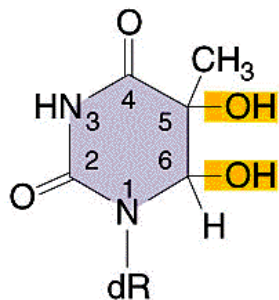
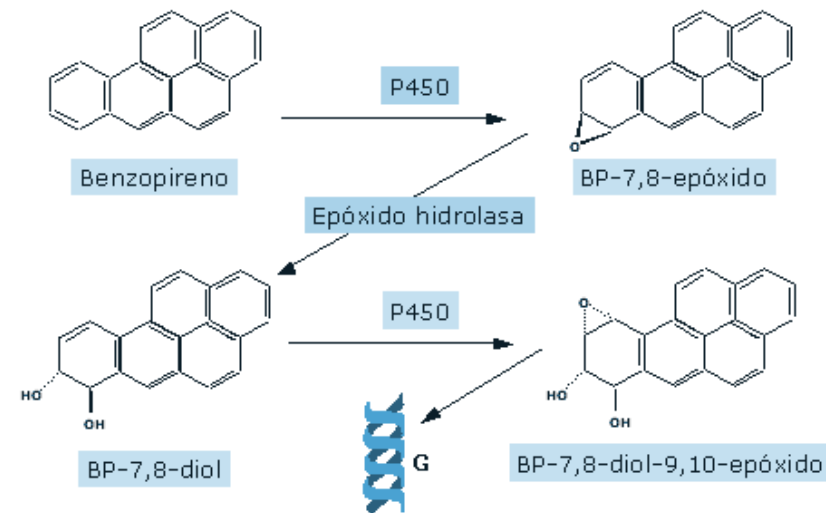


- Hay **moléculas que reaccionan** directamente con el ADN que no está replicándose, ocasionando cambios químicos en las bases, lo que provoca apareamientos incorrectos. Un ejemplo es el **ácido nitroso**, que provoca la desaminación oxidativa de la adenina y la citosina, originando transiciones (A por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

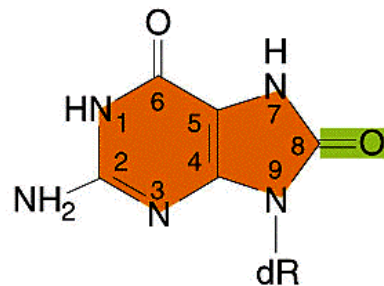




Causas de las mutaciones: Mutágenos químicos^{PAU}



Glicol de timidina



8-Oxo-hidrodesoxiguanosina
(8-Oxo-G)

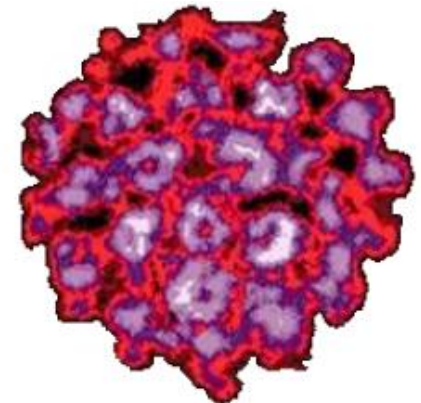
- Actualmente se sabe que algunos carcinógenos bien conocidos y presentes en el humo del tabaco, como el **benzopireno**, actúan formando aductos sobre determinadas bases nitrogenadas del ADN e induciendo la aparición de mutaciones.
- Las **formas reactivas del oxígeno** (superóxidos, peróxidos y radicales hidroxilo) que se producen durante el metabolismo aeróbico normal pueden dañar el ADN. Una de las principales alteraciones que originan es la transformación de la Guanina en 8-oxo-G que aparea con la Adenina. Esta alteración del ADN produce transversiones: GC→TA.



Causas de las mutaciones: Mutágenos biológicos^{PAU}

■ Virus.

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



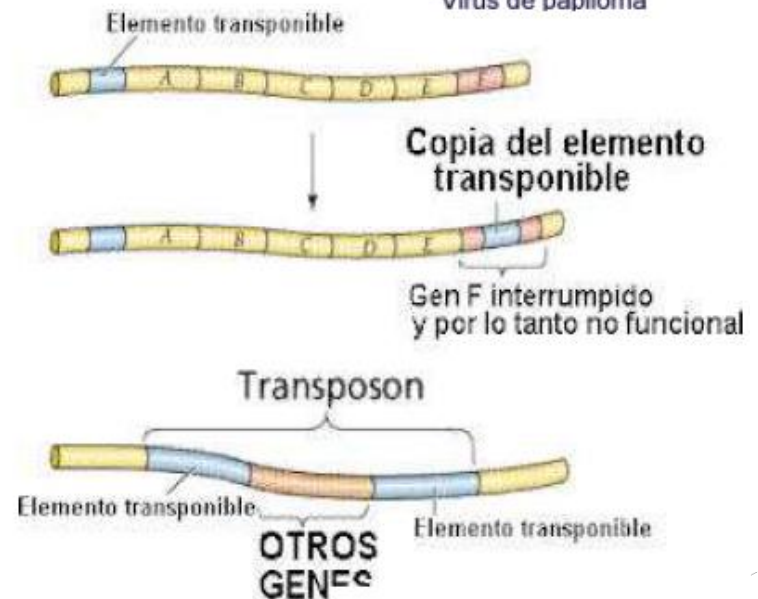
Virus de papiloma

■ Transposones.

* 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.

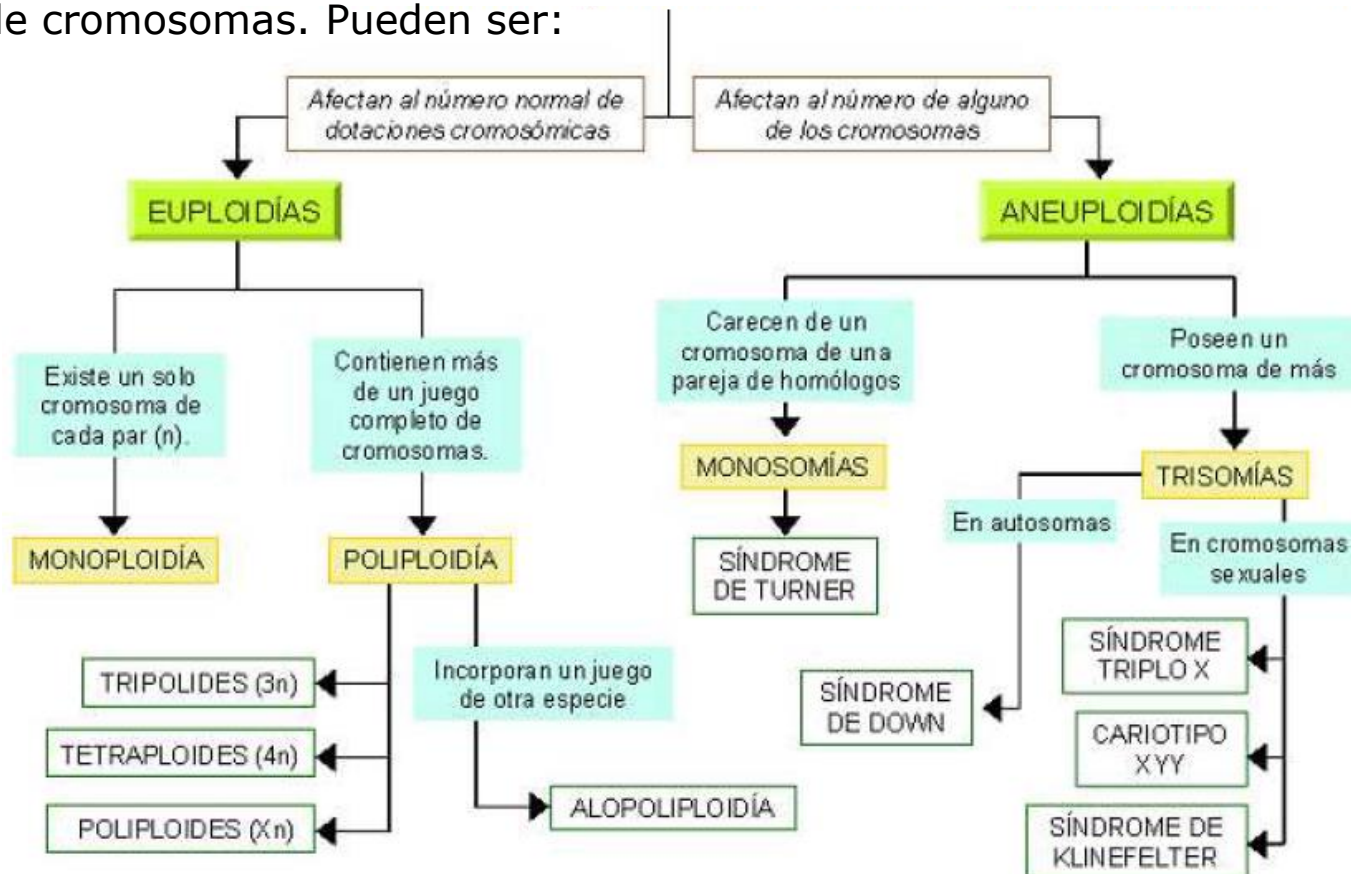
* Pueden originar mutaciones al producir inactivación o activación génica no deseada al insertarse en genes estructurales o reguladores.





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:



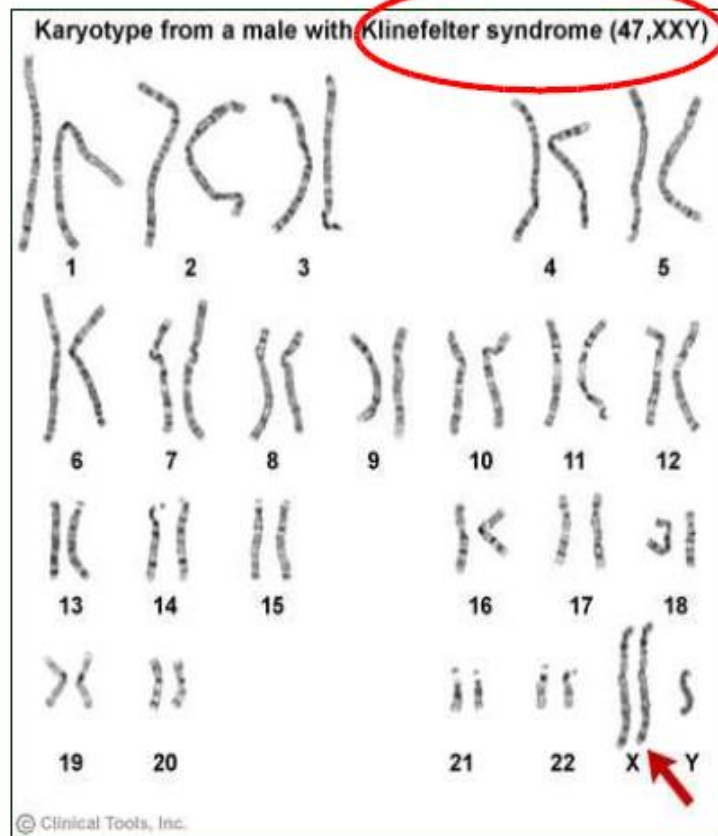
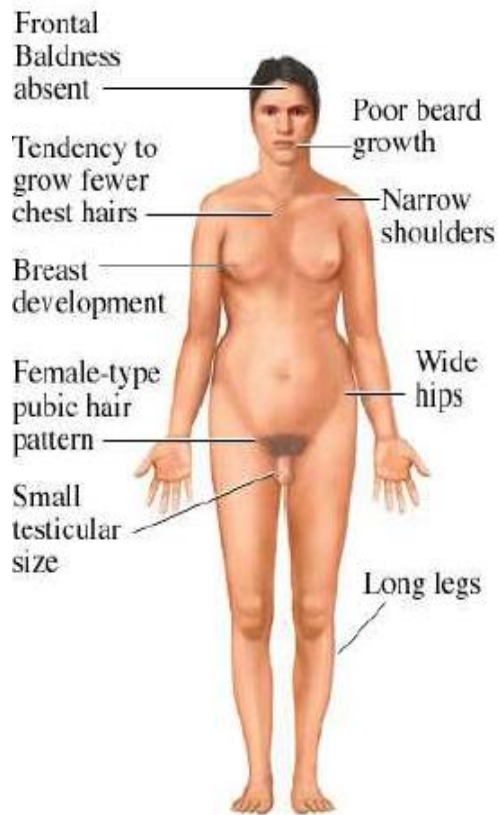


XXXXXXXXXX



Mutaciones genómicas^{PAU}

■ Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (trisomía en cromosomas sexuales)



in 1000
XXXXXX



Mutaciones genómicas^{DP/PAU}

■ Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (trisomía en cromosomas somáticos)

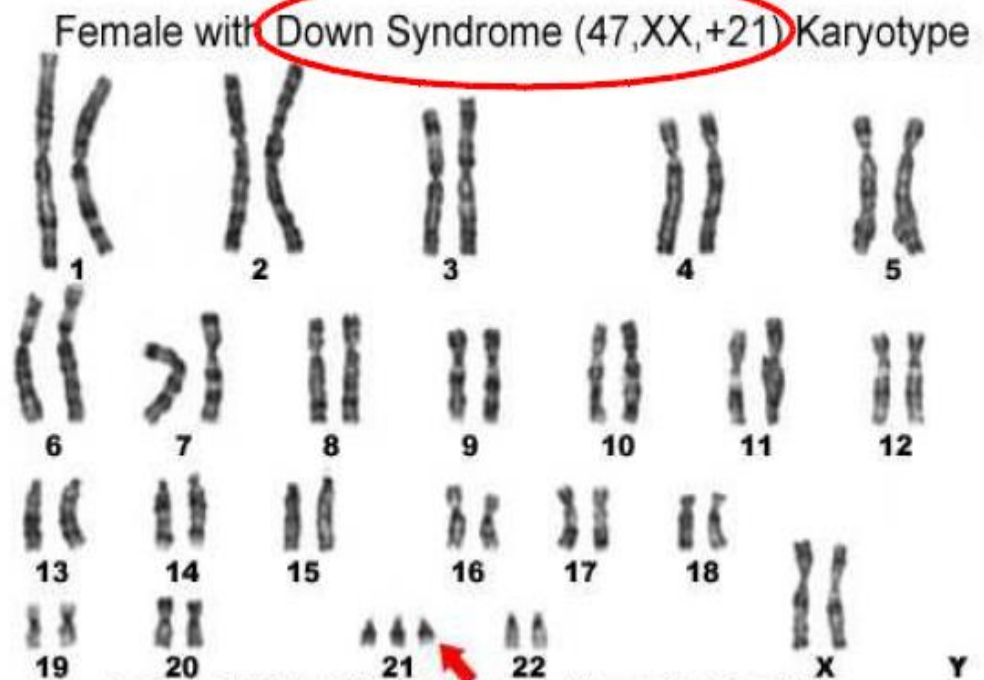


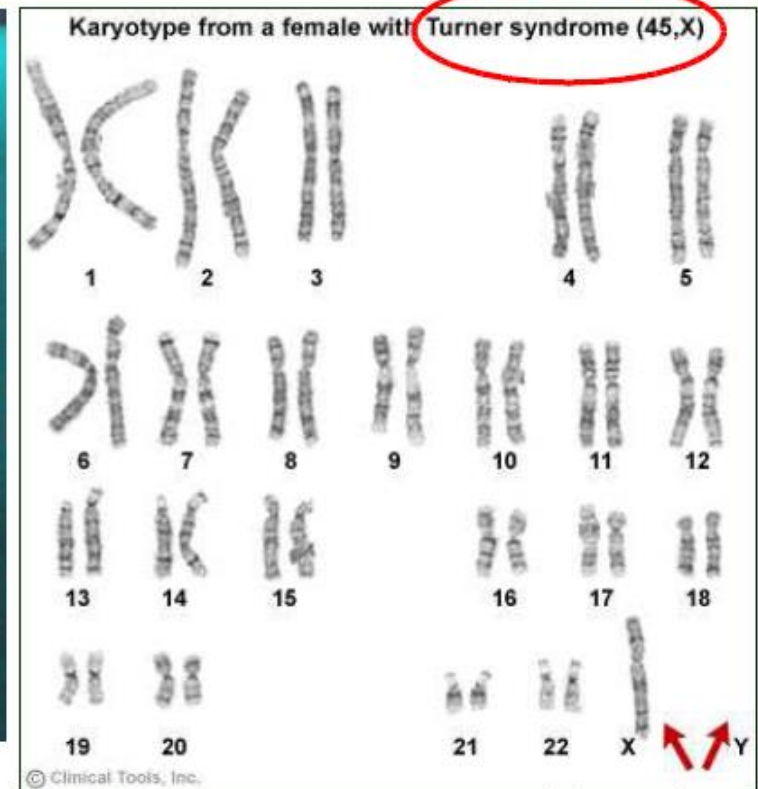
Image credit: Tokyo Medical University, Hironao Numabe, MD
<http://www.tokyo-med.ac.jp/genet/index-e.htm>

Handwritten signature and notes:
m m m
XXXXXX



Mutaciones genómicas^{PAU}

■ Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (monosomía en cromosomas sexuales)



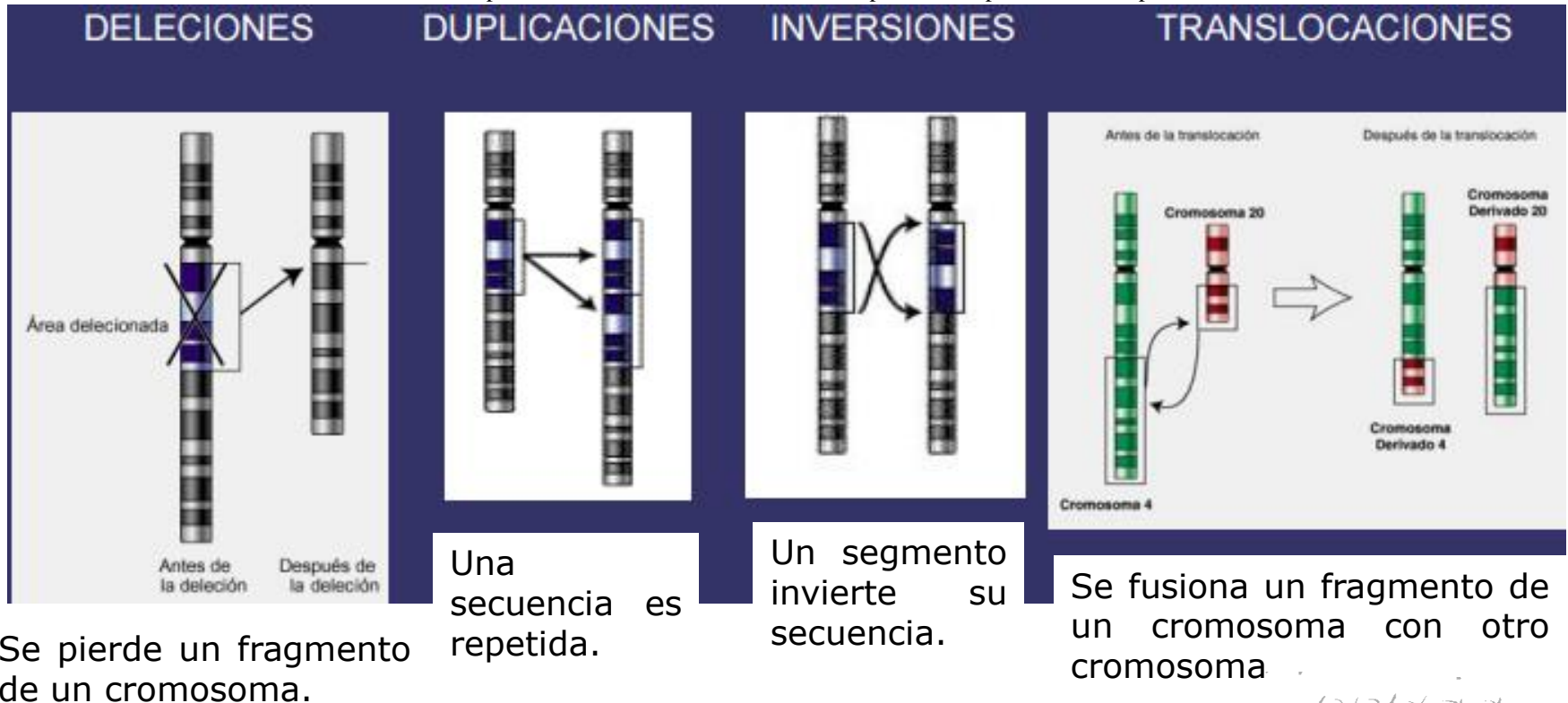
Handwritten notes: "Turner" and "XXXXXX" (likely representing the missing X chromosome).



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>

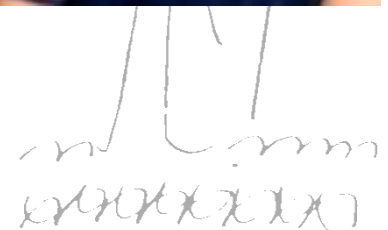
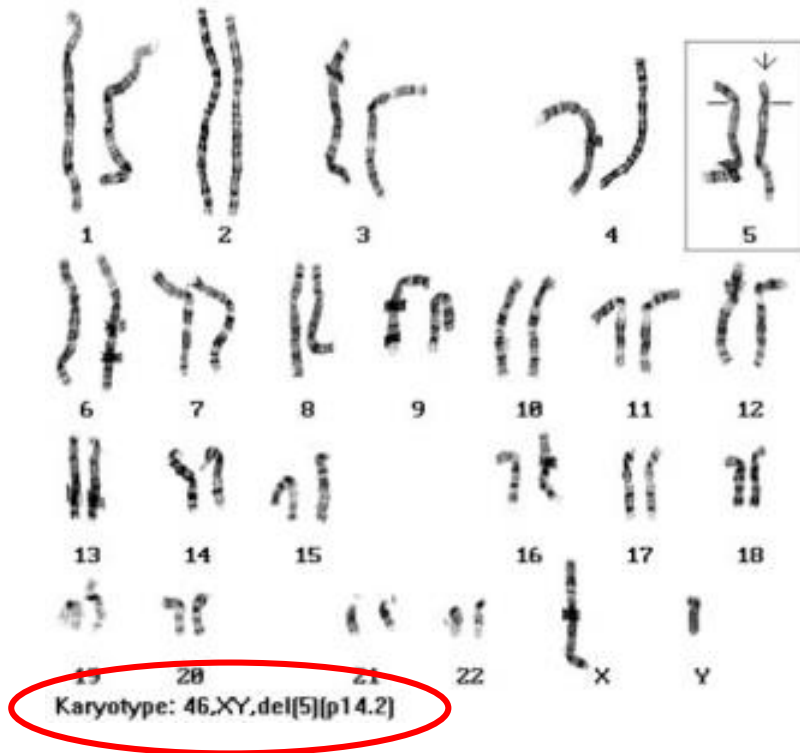


XXXXXX



Mutaciones cromosómicas^{PAU}

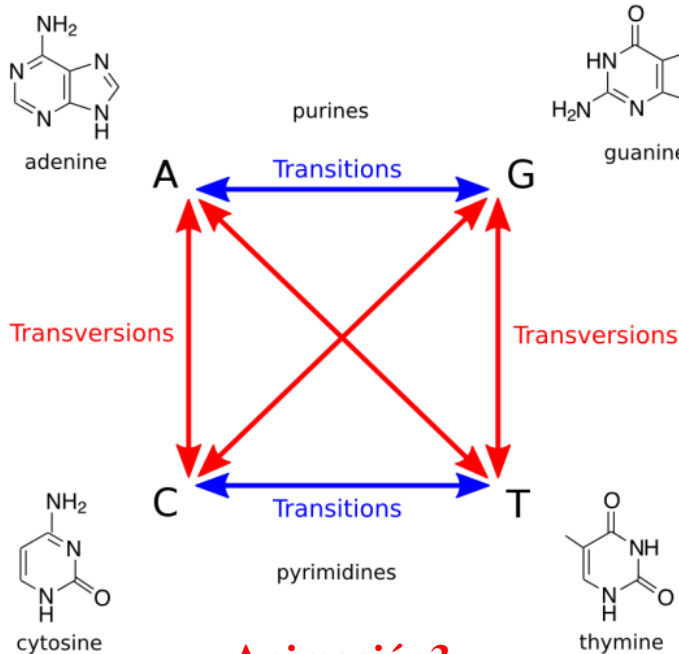
- **Mutación cromosómica: Síndrome del maullido de gato o Cri du chat** (deleción del brazo corto del cromosoma 5).





Mutaciones génicas^{DP/PAU}

- Se define **mutación génica** como un cambio permanente en la secuencia de nucleótidos de un gen, bien por sustitución, delección o inserción de bases.
- Las 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.



Animación3

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

XXXXXXXXXX



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**.

Virtual Lab **DNA and Genes**

Question

How do point mutation and frameshift mutation impact genetic sequences?

Mutations involve a physical change to genetic material that results in the abnormal encoding of protein sequences. The impact of these changes can be insignificant or devastating.

In this lab you will complete mRNA and protein sequences based on the information provided. You will be given a starting mRNA sequence, its associated amino acids, and a mutation rule. Use these to construct a new mRNA sequence. Compare the original and mutated sequences to see the impact of the mutation.

The Mutation Guide contains information on various types of mutations and their impact.

Step 1 — Click the Mutate Button to see a sequence and a mutation rule. There are two types of sequences,

Original Sequence

mRNA: A U G G C G A A C C A C G C G C A C A C C C U G

Protein: Met Ala Asp His Ala His Thr Leu

Mutated Sequence

mRNA: [Empty boxes for mutation]

Protein: [Empty boxes for mutation]

Nucleotides

A Adenine, G Guanine, C Cytosine, U Uracil

Mutation Rules

Insert U in front of 2nd A.

Amino Acids

Ala	Arg	Asp	Cys	Glu
Alanine	Arginine	Asparagine	Cysteine	Glutamic acid
Gln	Gly	His	Iso	Leu
Glutamine	Glycine	Histidine	Isoleucine	Leucine
Lys	Met	Phe	Pro	Ser
Lysine	Methionine	Phenylalanine	Proline	Serine
Thr	Try	Tyr	Val	Stop
Threonine	Tryptophan	Tyrosine	Valine	"Stop" codon

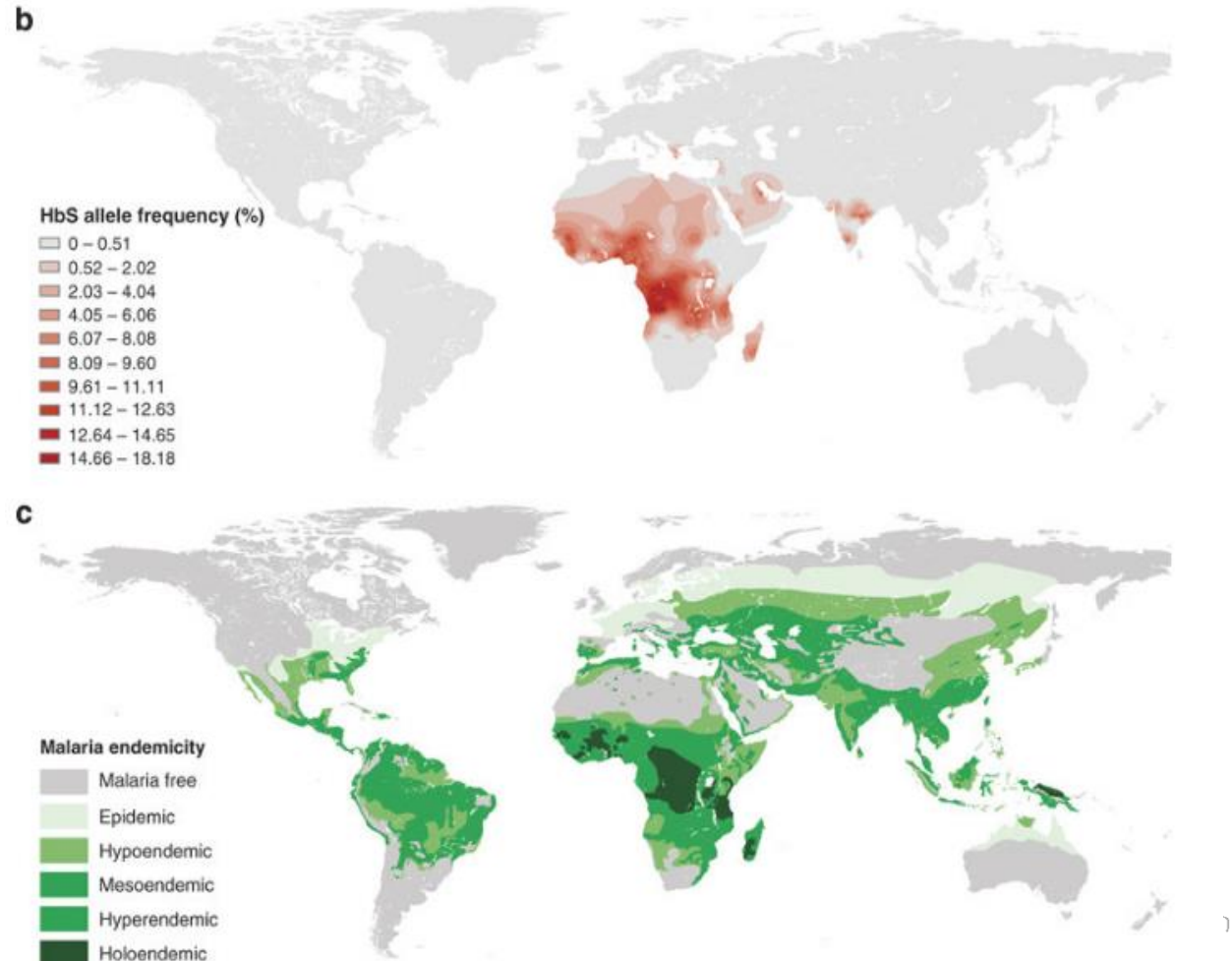
Amino Acid Chart **Mutation Guide**

Buttons: mutate, check, reset



Para empezar...

- El **mapa b** muestra la distribución de la frecuencia del alelo Hbs.
- El **mapa c** muestra la distribución de la malaria, enfermedad causada por un protozoo.
- ¿Qué observas? Discútelo con tu compañero.





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.

Hemoglobin Molecule

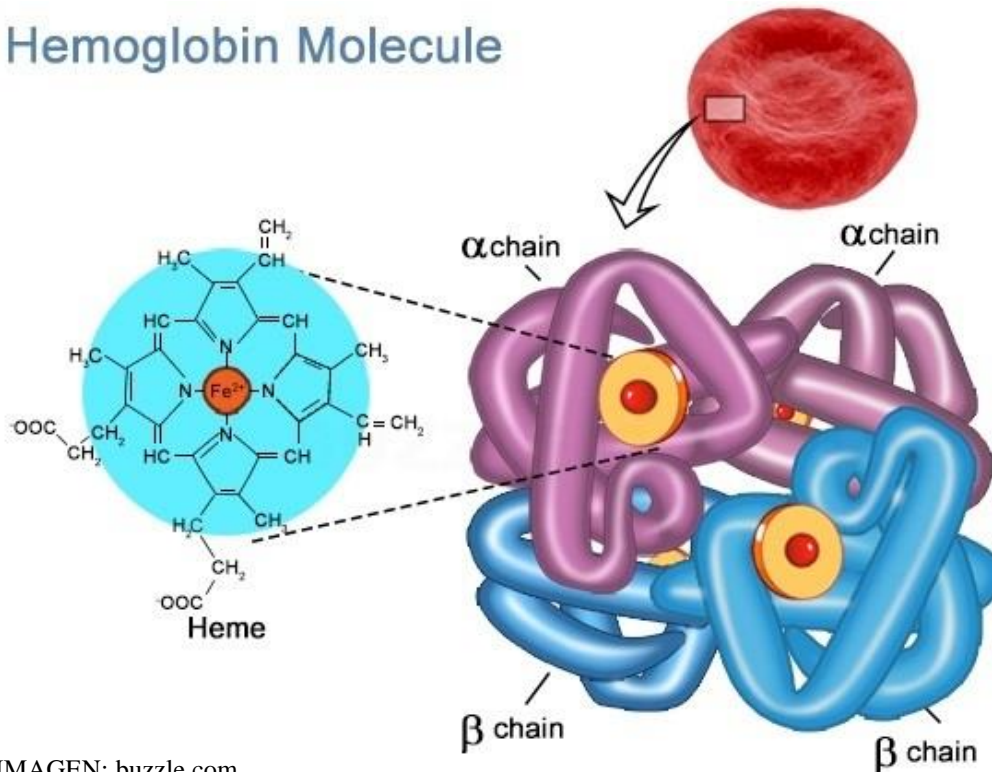
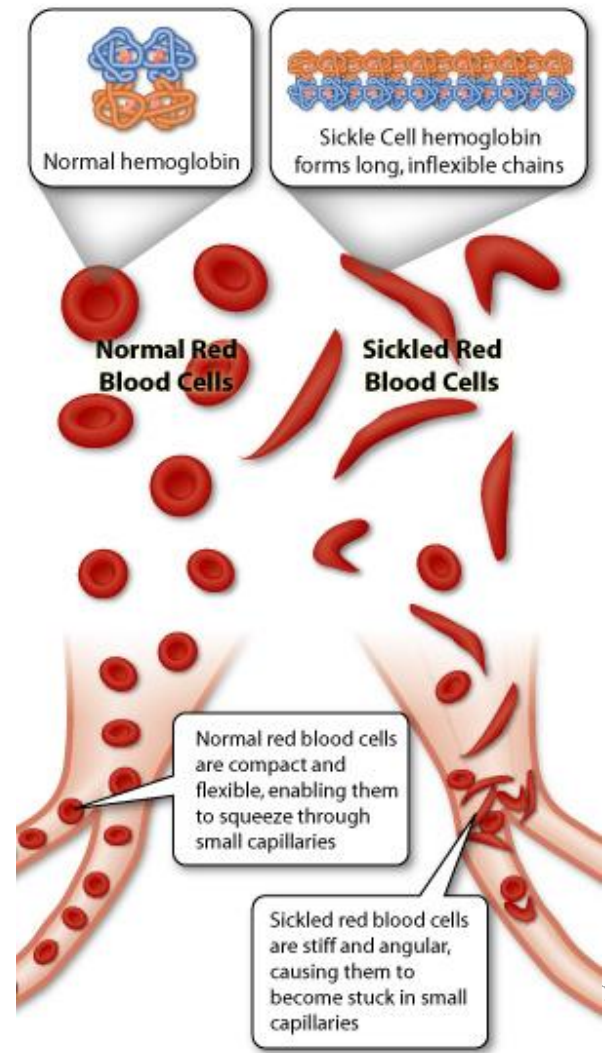


IMAGEN: buzzle.com





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.

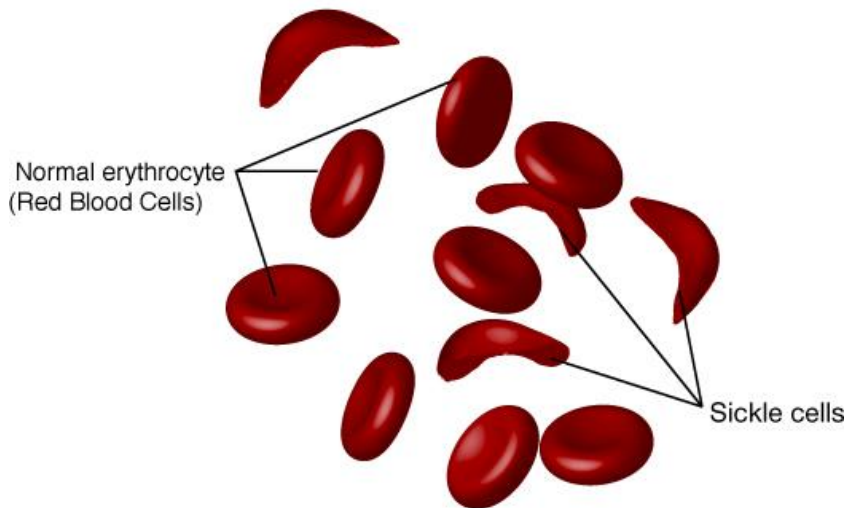


IMAGEN: geneed.nlm.nih.gov

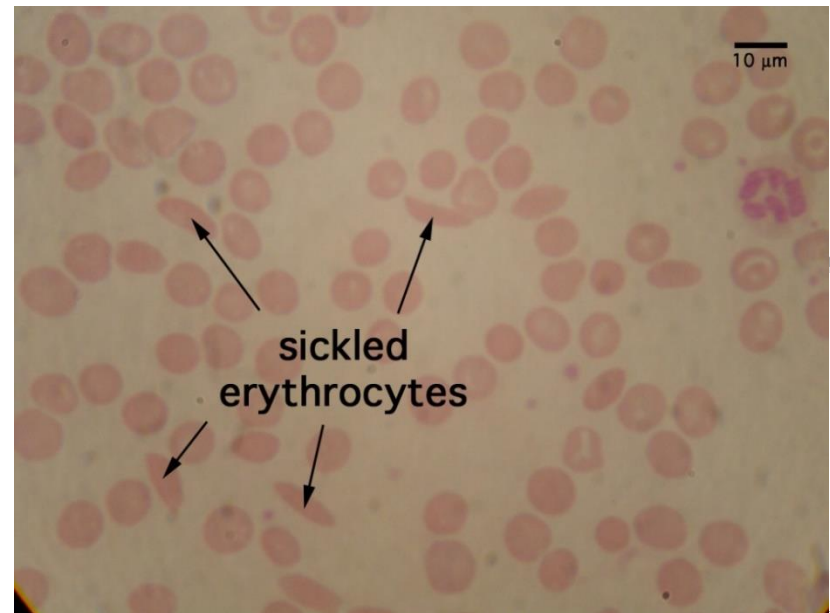


IMAGEN: faculty.cord.edu



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.

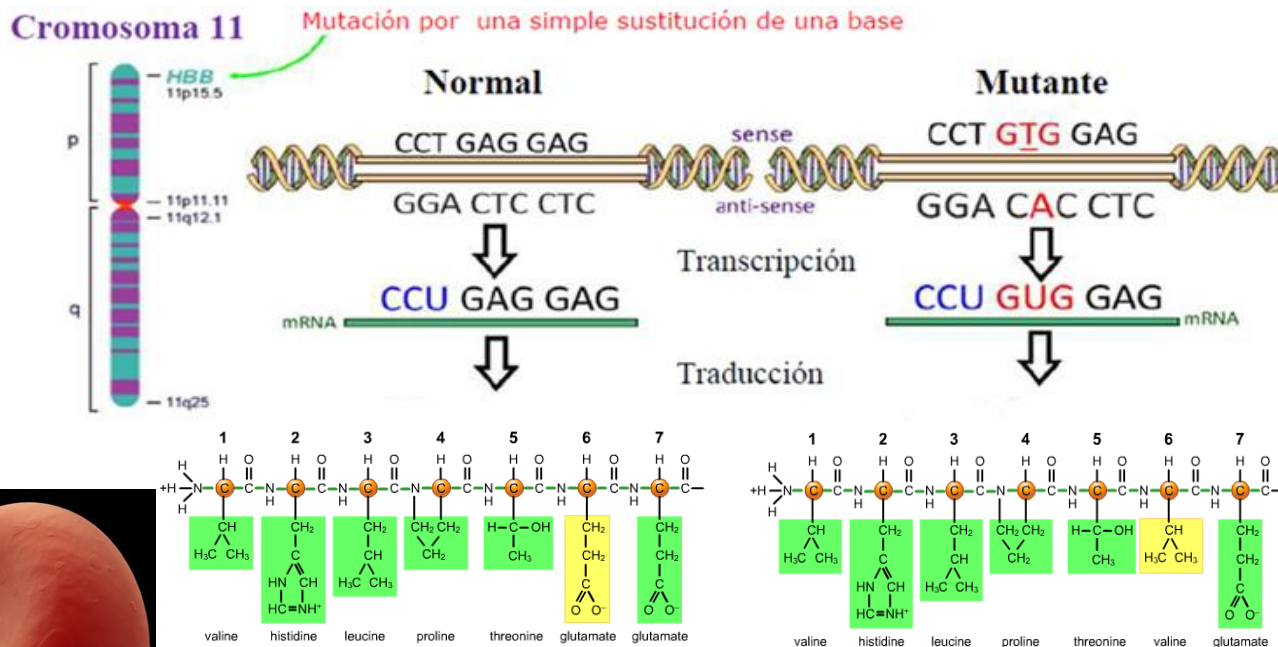


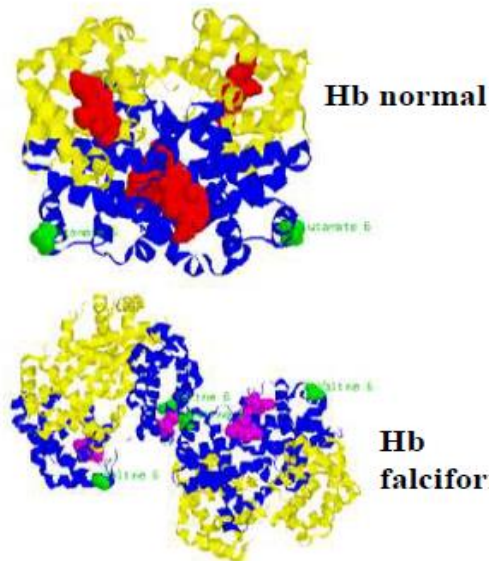
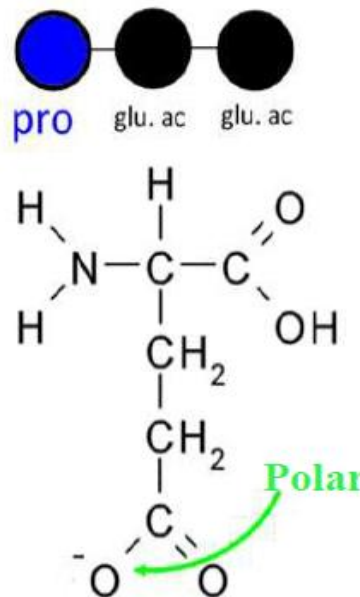
IMAGEN: <http://centromedicofreicaneca.blogspot.com.es>



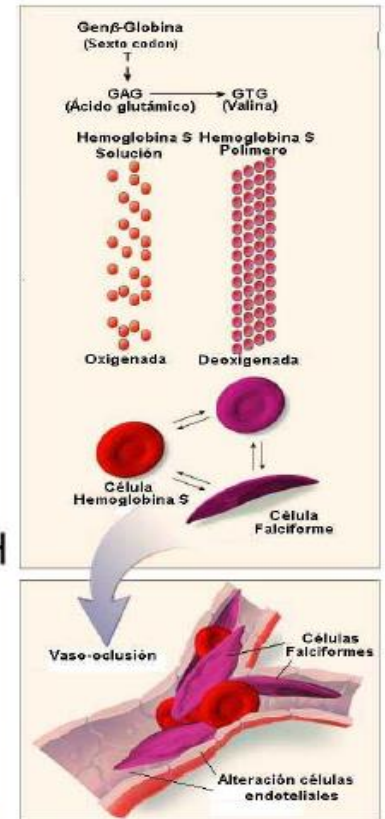
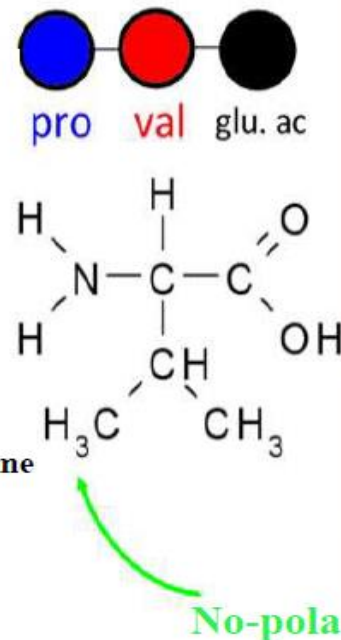


APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme^{DP}

- 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 peguen 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.



Note: The Sickle hemoglobin image is drawn at 50% of the size of the Normal hemoglobin

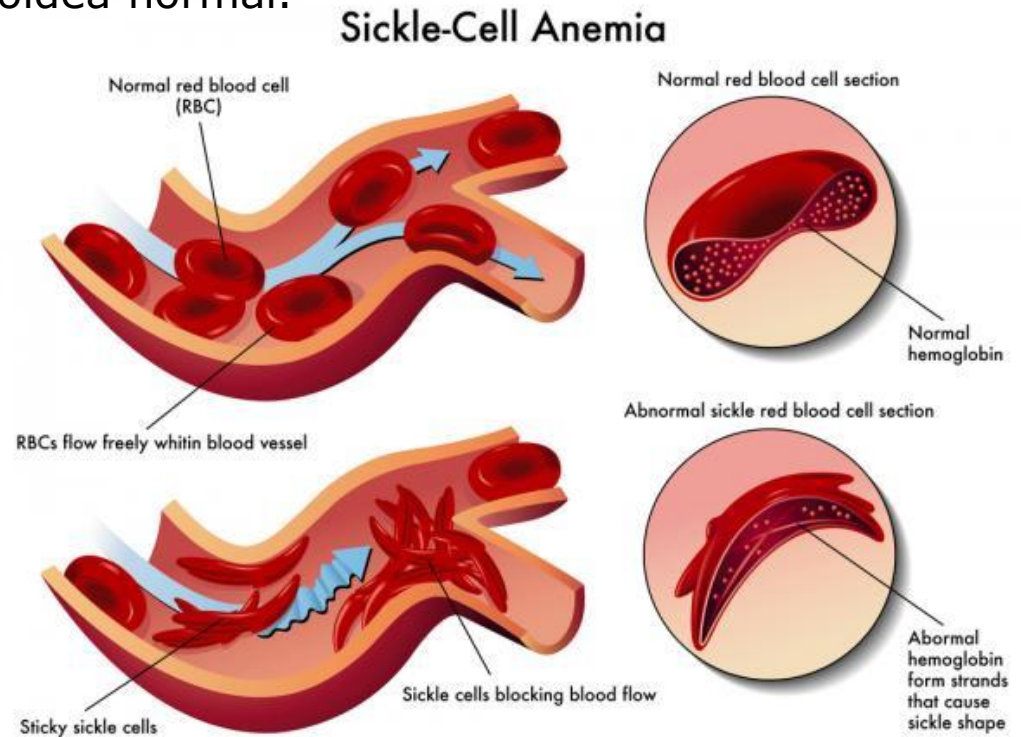




APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme^{DP}

- 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





APLICACIÓN: Causas de la anemia falciforme^{DP}

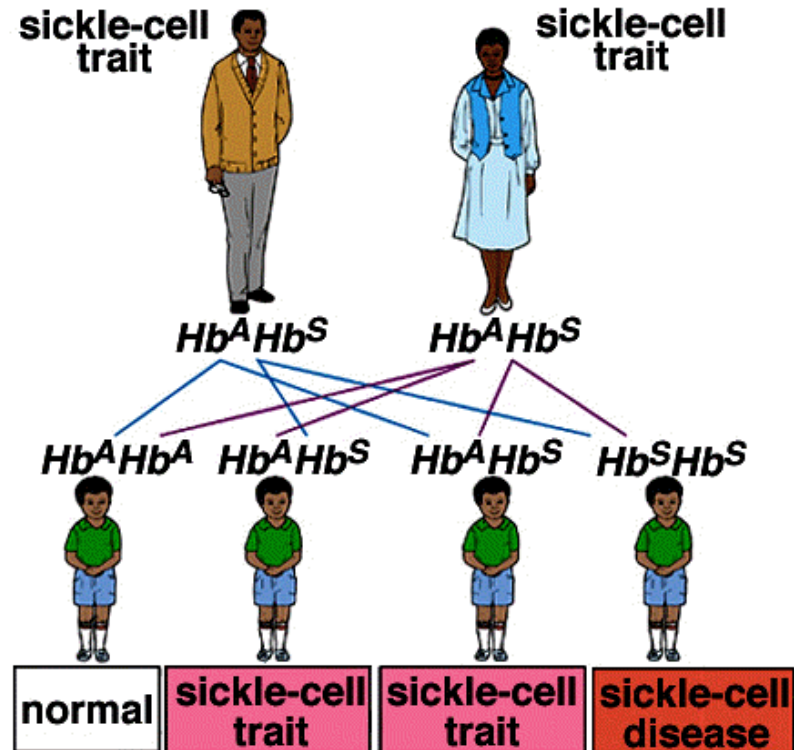
- La **anemia falciforme** es un ejemplo de enfermedad hereditaria producida por la presencia en los cromosomas homólogos 11 del alelo Hb^S de la hemoglobina en su forma homocigótica ($Hb^S Hb^S$).

Animación4

Inheritance of sickle-cell disease

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

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

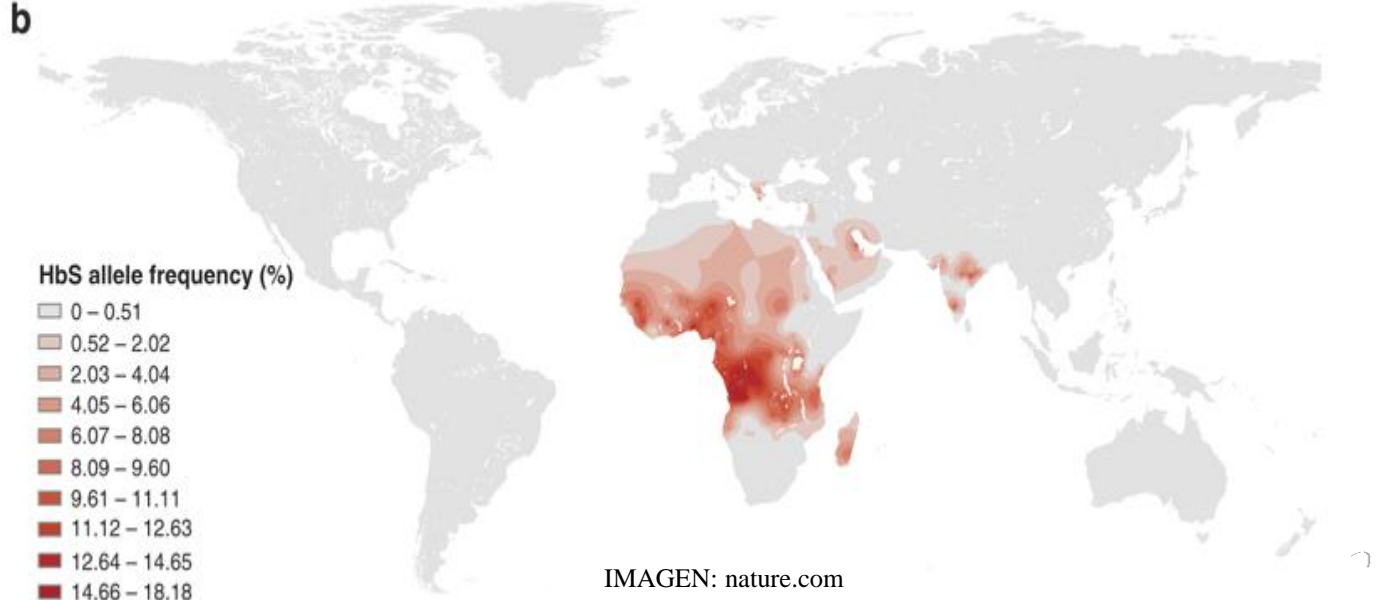


XXXXXXXXXX



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?

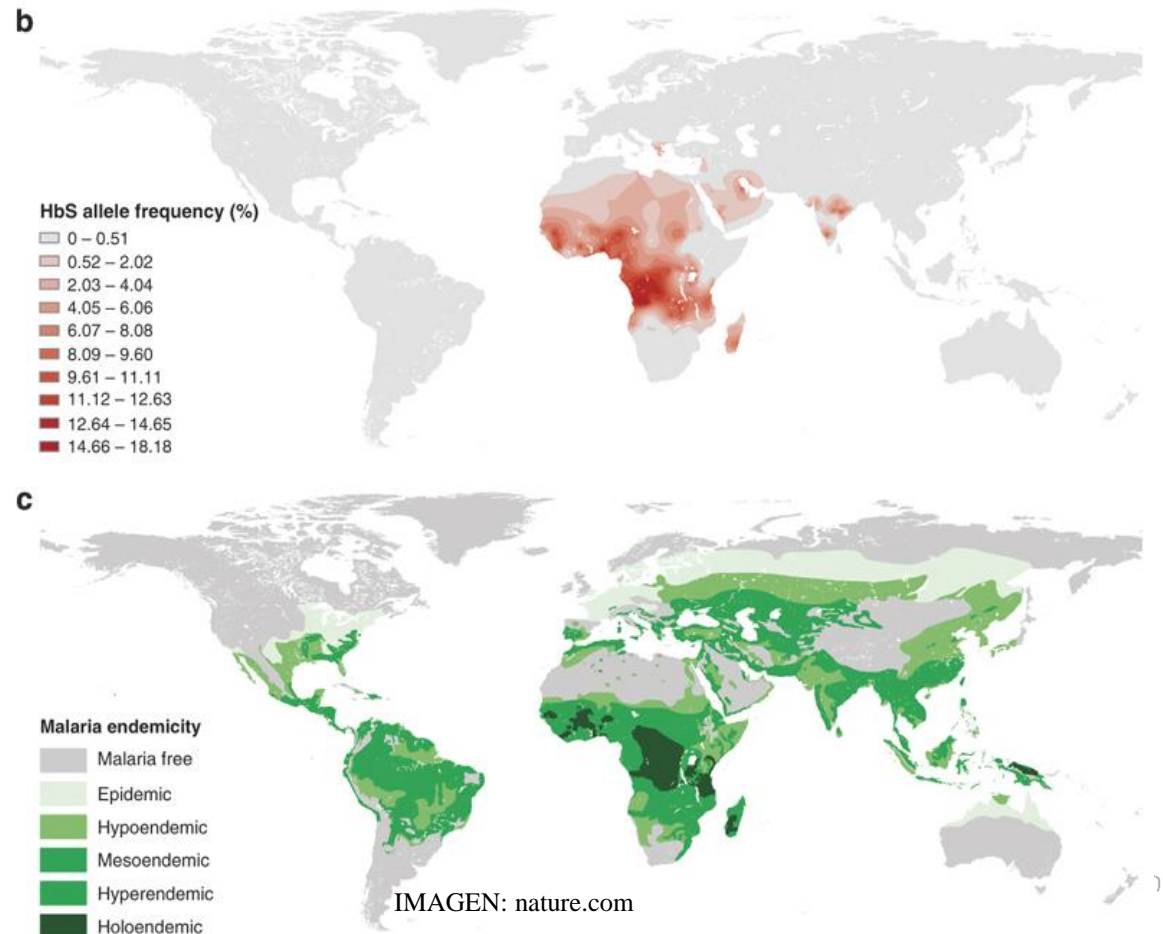




TdC y anemia falciforme^{DP}

- 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





TdC y anemia falciforme^{DP}



<http://icmrt.org>



- La malaria es una 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.



XXXXXXXXXX



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

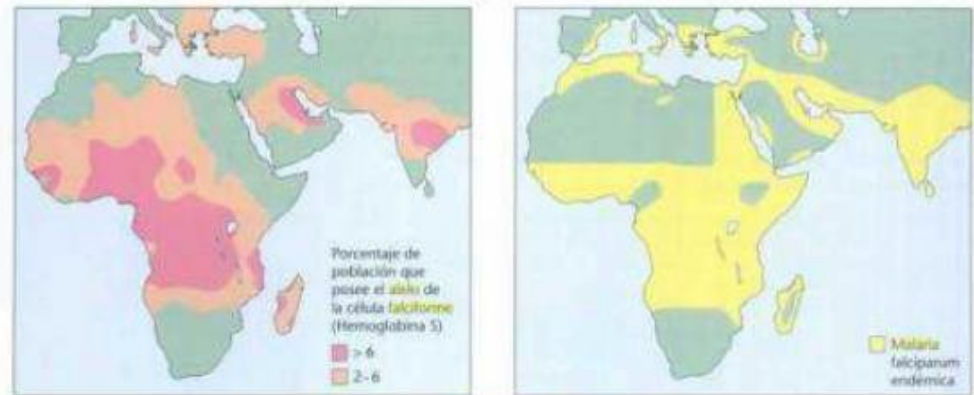


Figura 7.26 El rasgo falciforme y la malaria. Se observa una correlación significativa entre las zonas con una elevada frecuencia del alelo HbS y las zonas con alta prevalencia de la malaria.

Tomado de Berg, 2008



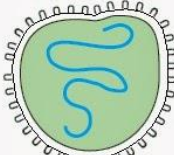




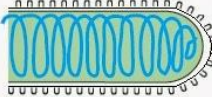
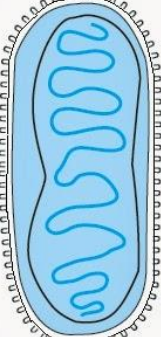


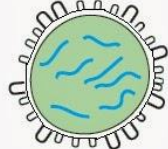

- Ha habido una clara **selección natural** a favor del alelo responsable de la anemia falciforme en zonas con malaria, a pesar de que éste causa una anemia severa en estado homocigótico. La selección natural ha dado lugar a determinadas frecuencias de los alelos responsables de la hemoglobina falciforme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

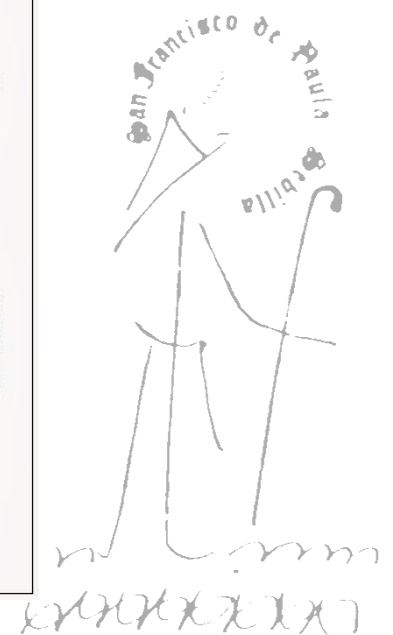
XXXXXXXXXX



Genomas^{DP/PAU}

- El término **genoma** hace referencia a toda la información genética de un organismo, ya sea pluricelular, unicelular (procariota o eucariota) o virus.
- **El genoma es característico de cada especie.**
- 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.

Sin cubierta lipídica	Con cubierta lipídica		
	ARN de cadena (+)	ARN de cadena (-)	ADN de cadena doble
Cadena simple			
ADN  Parvovirus	 Togavirus	 Paramixovirus	 Herpesvirus
ARN  Picornavirus			
Cadena doble			
ADN  Papovirus	 Retrovirus	 Rabdovirus	 Poxvirus
ADN  Adenovirus	 Coronavirus	 Ortomixovirus	
ARN  Reovirus			





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.

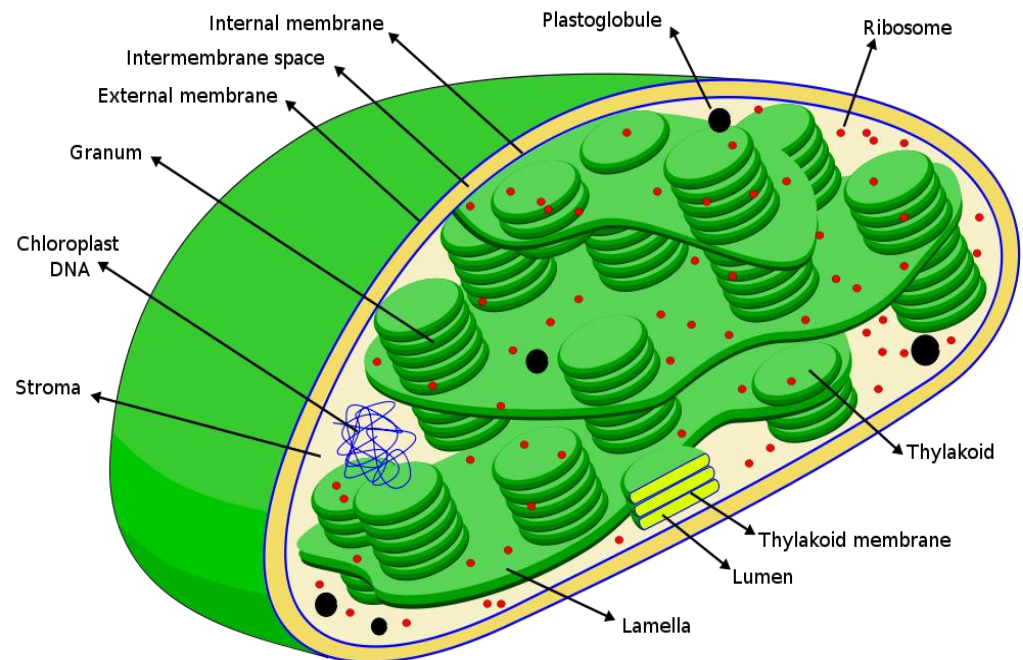
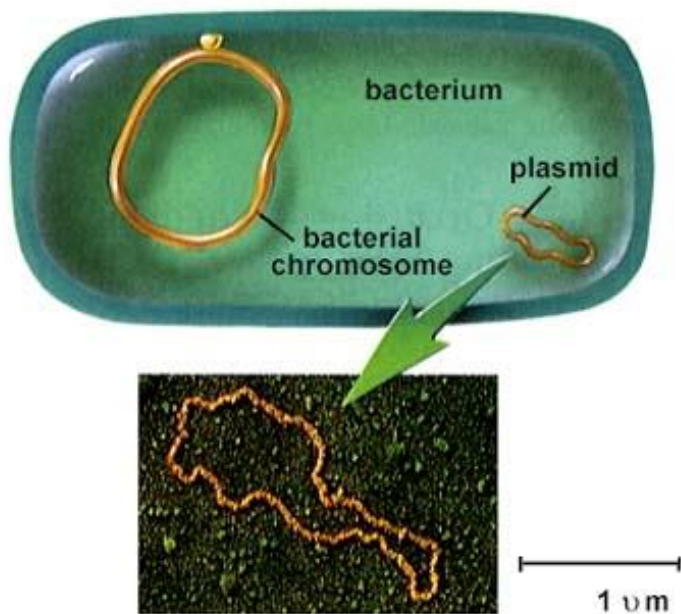


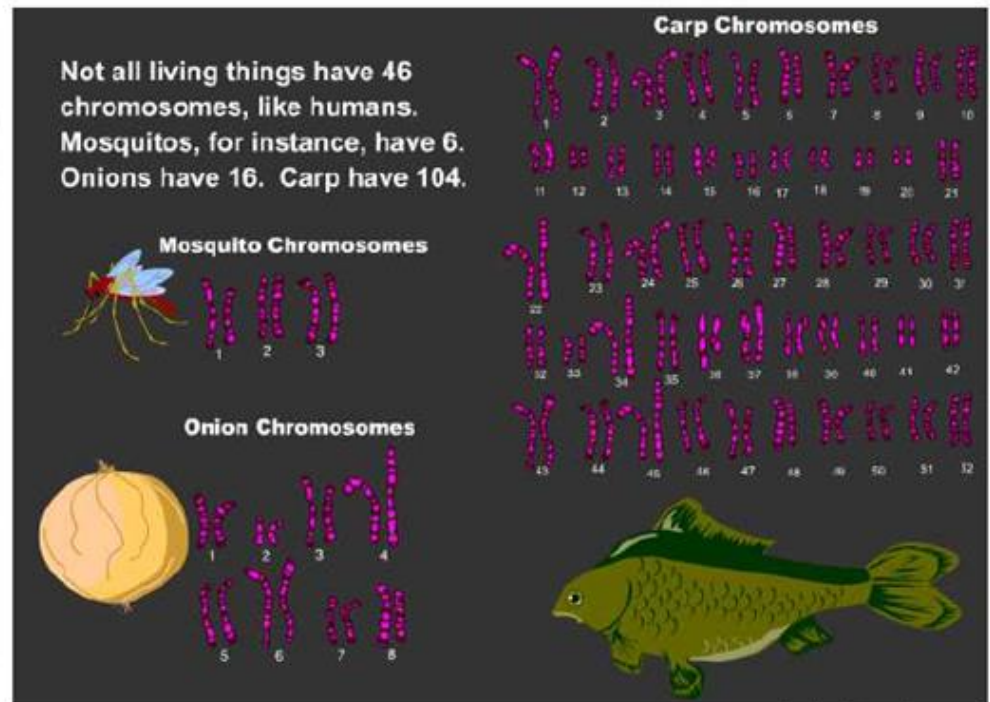
IMAGEN: evolutionaryroutes.files.wordpress.com

IMAGEN: ridge.icu.ac.jp



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.



in Limn
XXXXXX

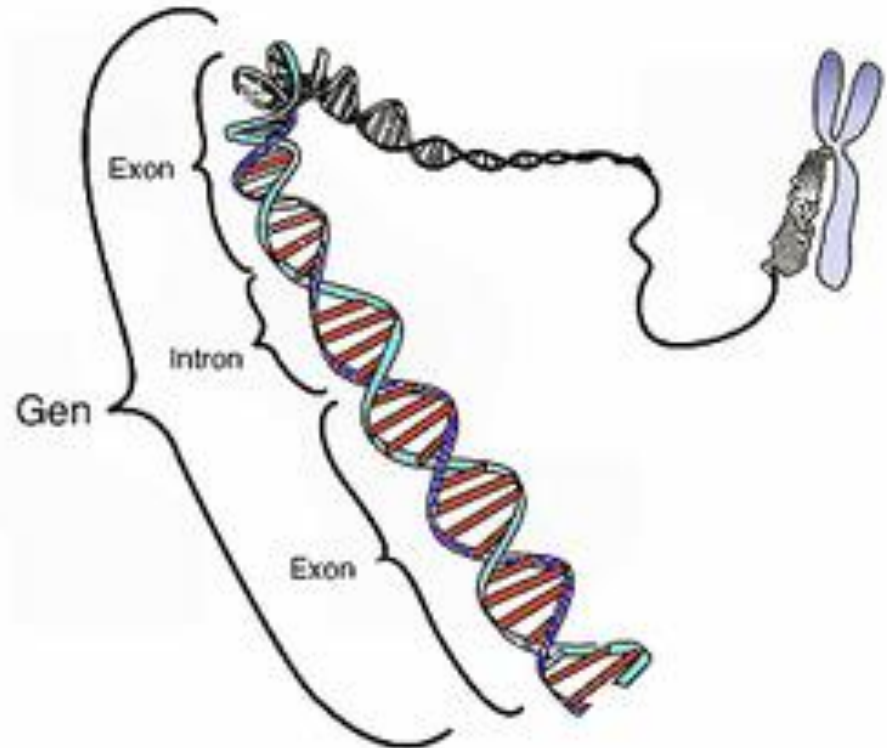


Genomas^{DP/PAU}

- 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.



in Larm
XXXXXX



Genomas^{DP/PAU}

- Secuencias de ADN no codificantes. Aquí se incluyen las **secuencias reguladoras** (promotores, enhancers o potenciadores, 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
Intrones, UTR, etc.	12.406	37,00
Pseudogenes	204	0,60
DNA intergénico		
<i>Repeticiones en tandem</i>		
Microsatélites	202	0,60
Otras	102	0,30
<i>Repeticiones dispersas</i>		
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

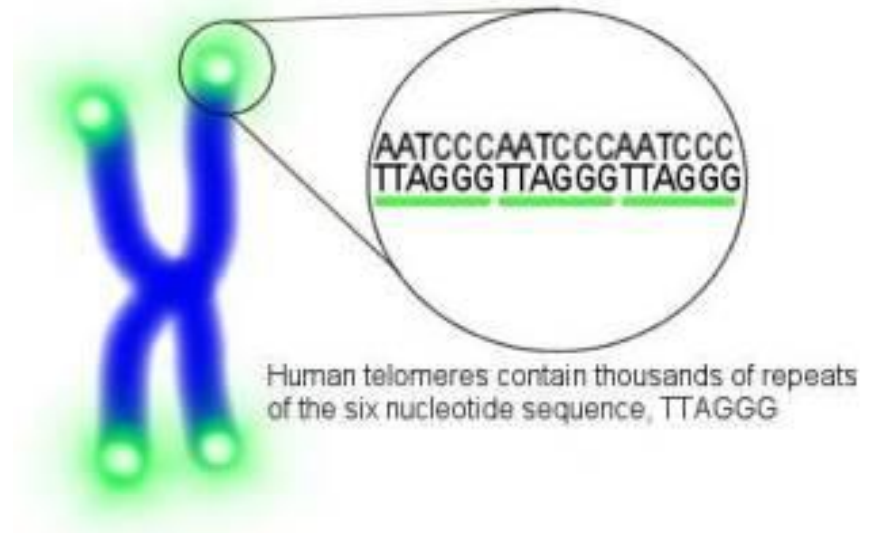
*Datos correspondientes al cromosoma 22 (Dunham, I., et al.; 1999)





Genomas^{DP/PAU}

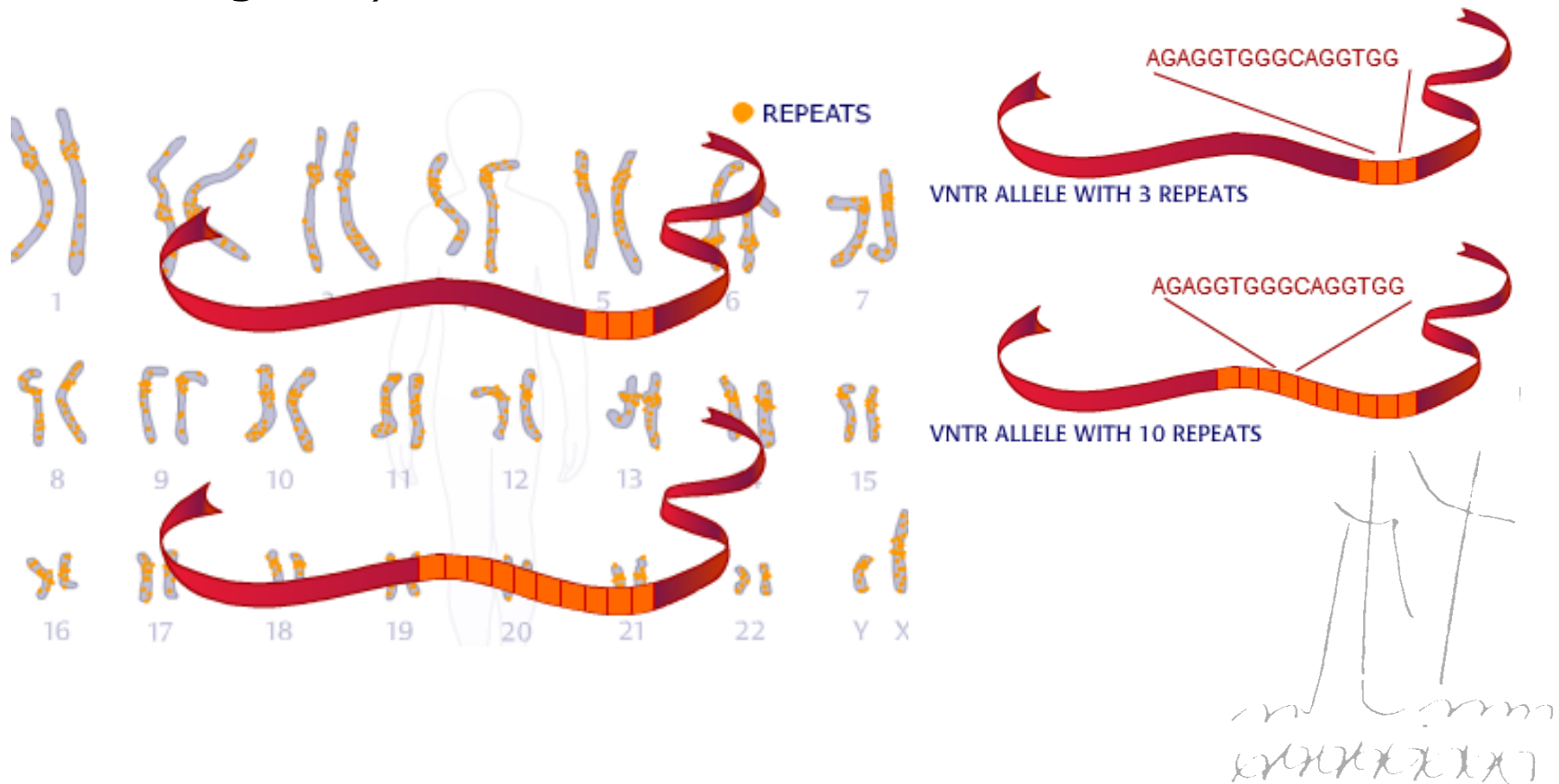
- 2) Secuencias de ADN intergénico.** Representan la mayor parte del genoma y su función es prácticamente desconocida. Una parte son secuencias de ADN no génico y no repetitivo, no se sabe su función, y otra parte la forman **secuencias de ADN repetitivas**, que pueden ser:
- **Secuencias cortas muy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

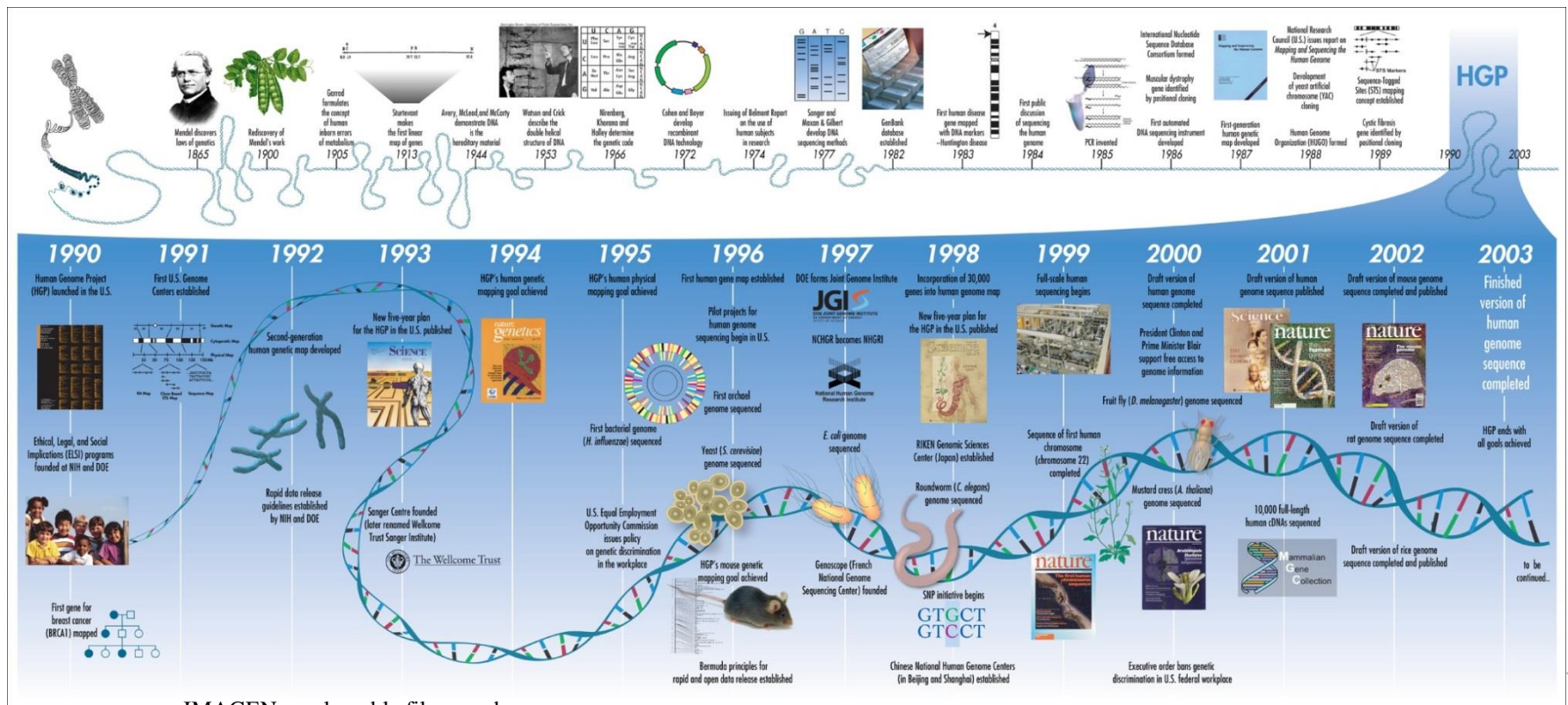
- Las secuencias repetidas dan lugar a **polimorfismos**, ya que existen grandes variaciones de unos individuos a otros (es casi imposible que haya dos individuos con secuencias idénticas, por lo que se usan como **huella genica**).





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.





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**.

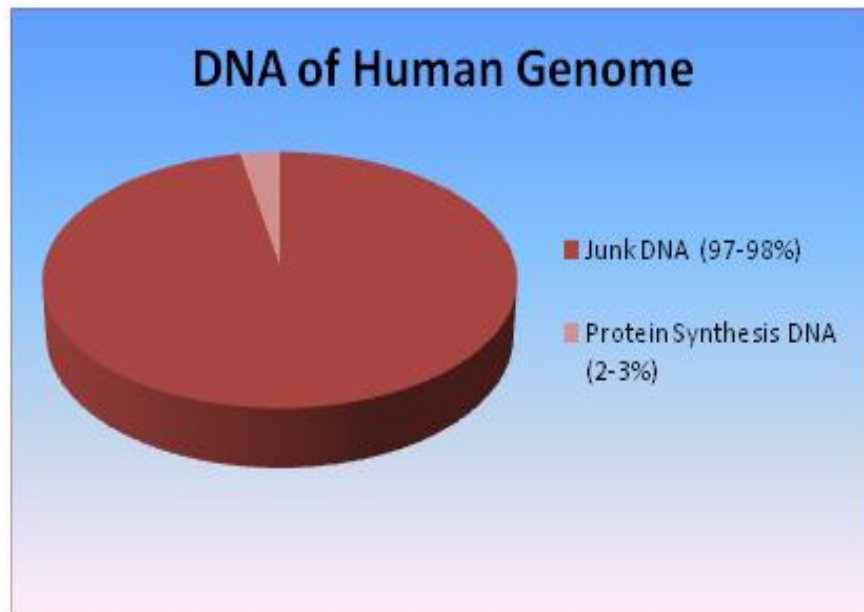


IMAGEN: whygenomics.ca

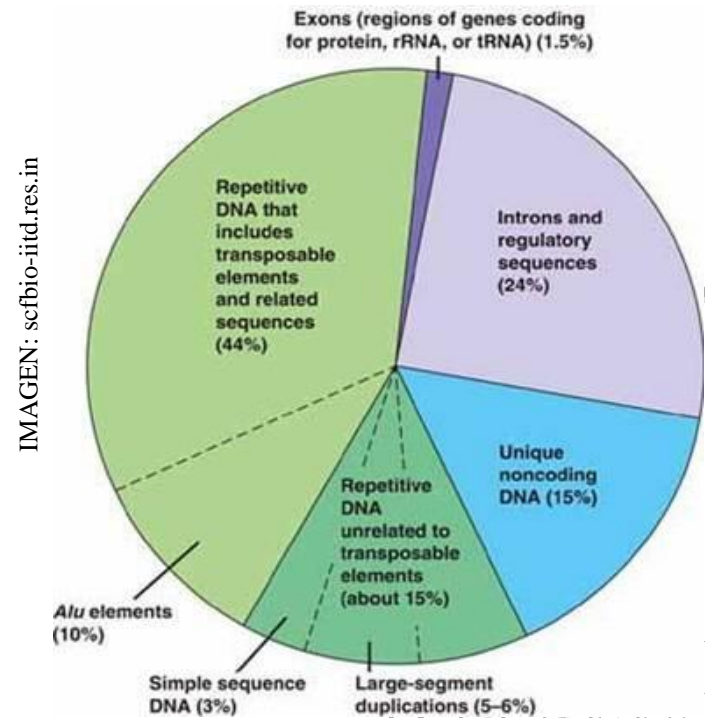


IMAGEN: scfbio-iitd.res.in



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**.

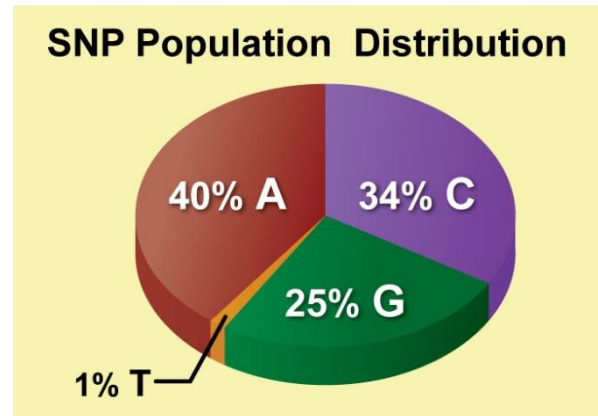
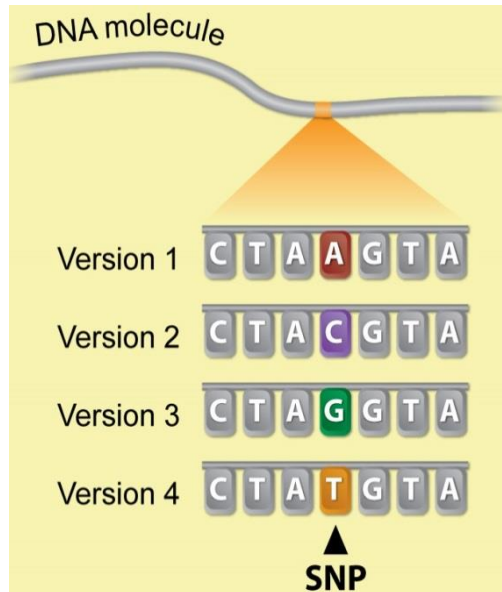
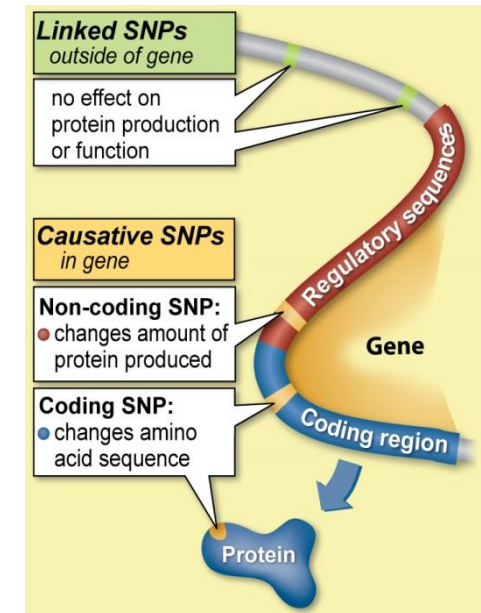


IMAGEN: learn.genetics.utah.edu

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
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	517
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6,275
	<i>Arabidopsis thaliana</i>	~ 20,000
	<i>Caenorhabditis elegans</i>	19,099
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,743
	<i>Drosophila melanogaster</i>	13,601
	<i>Neisseria meningitidis</i>	2,158
	<i>Homo sapiens</i>	20,000–25,000



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.

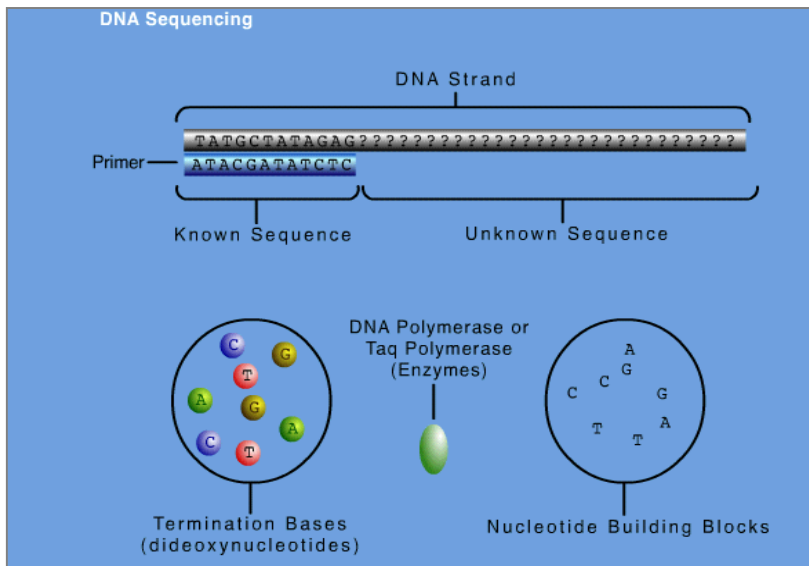
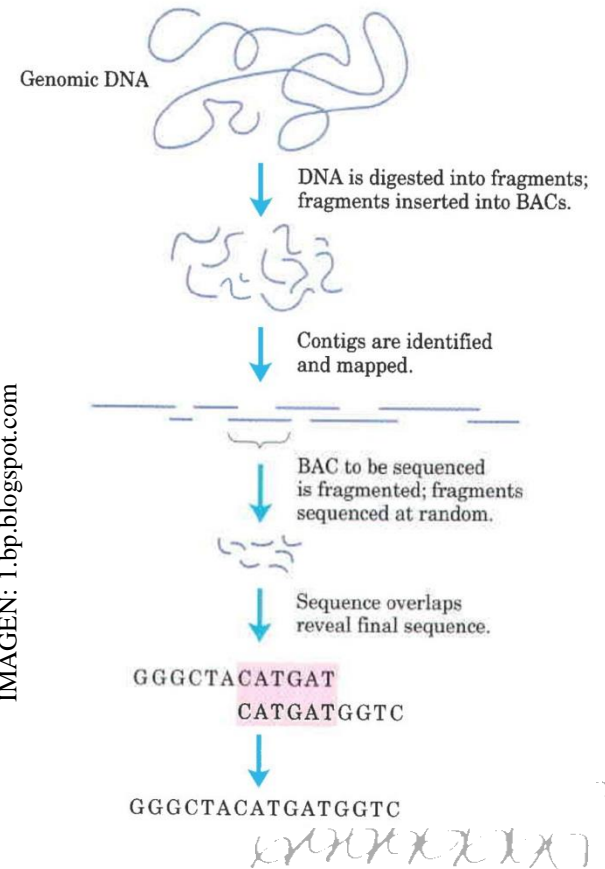


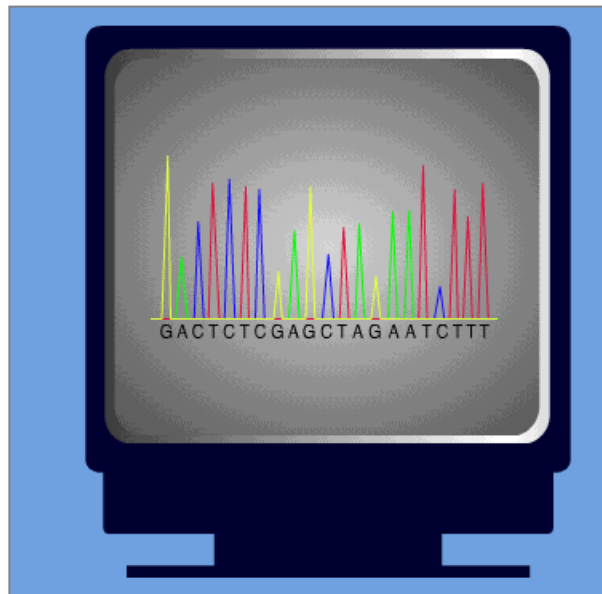
IMAGEN: 1.bp.blogspot.com



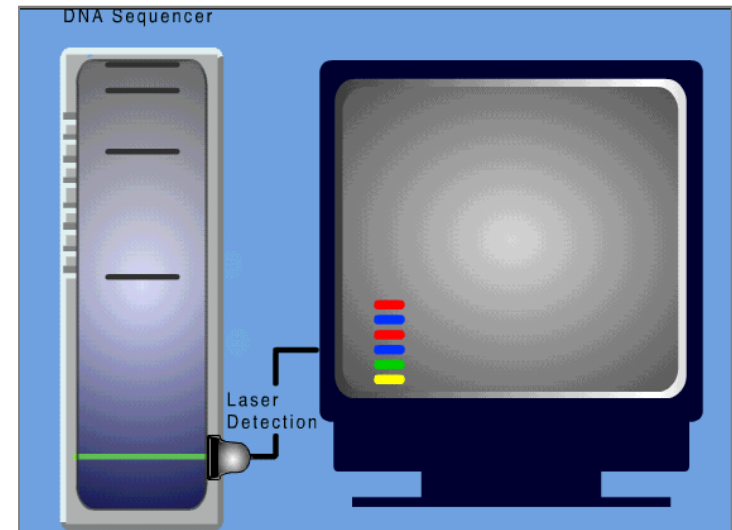


NATURALEZA CIENCIAS: Las mejoras tecnológicas conllevan avances en la investigación científica

- 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.