



Introducción a la Genómica

Genómica Estructural y Genómica Funcional

Susana Hospital Marchal

Marzo 2022

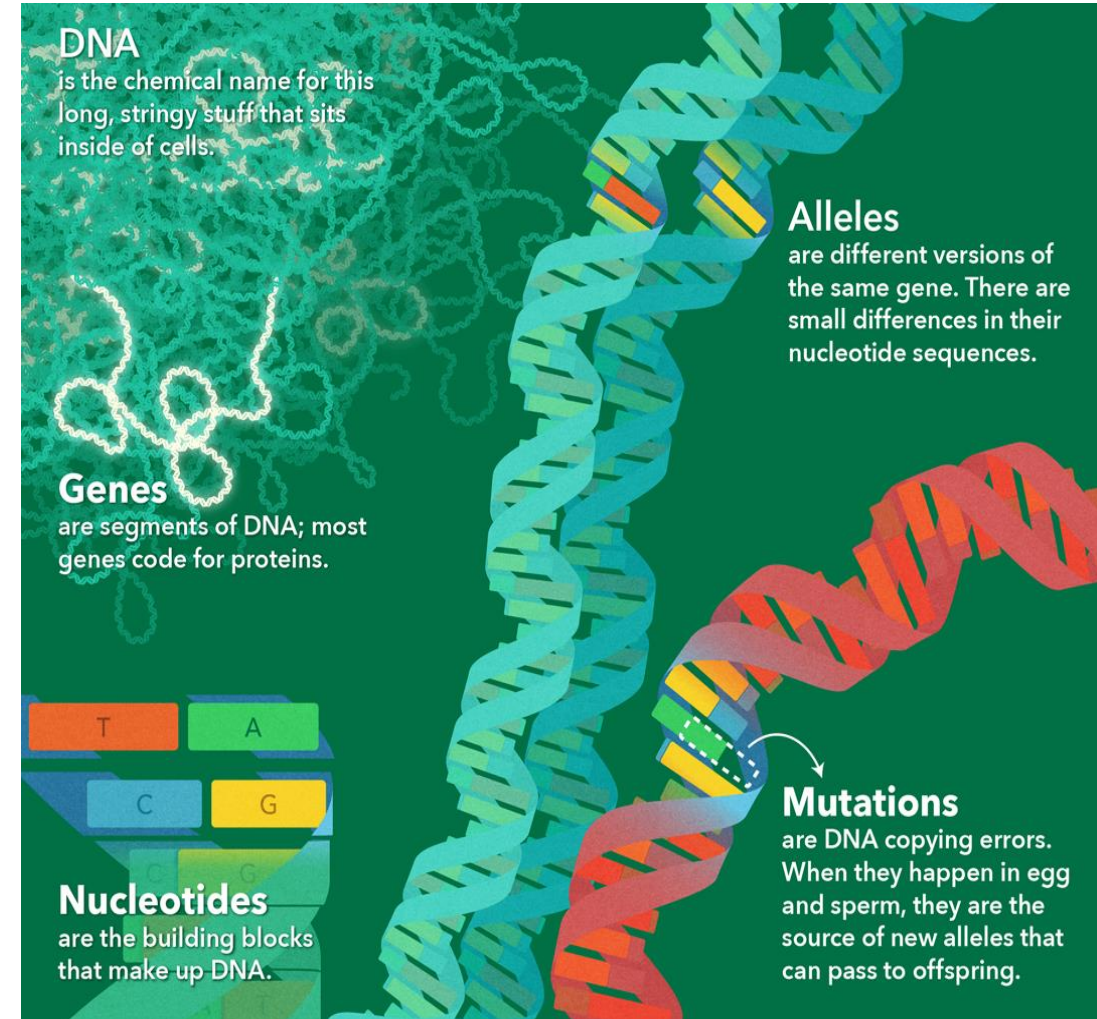


Genómica

Genómica está en la base de la Medicina de las 4 "P": Medicina Personalizada (Estratificada), Preventiva, Predictiva y Participativa.

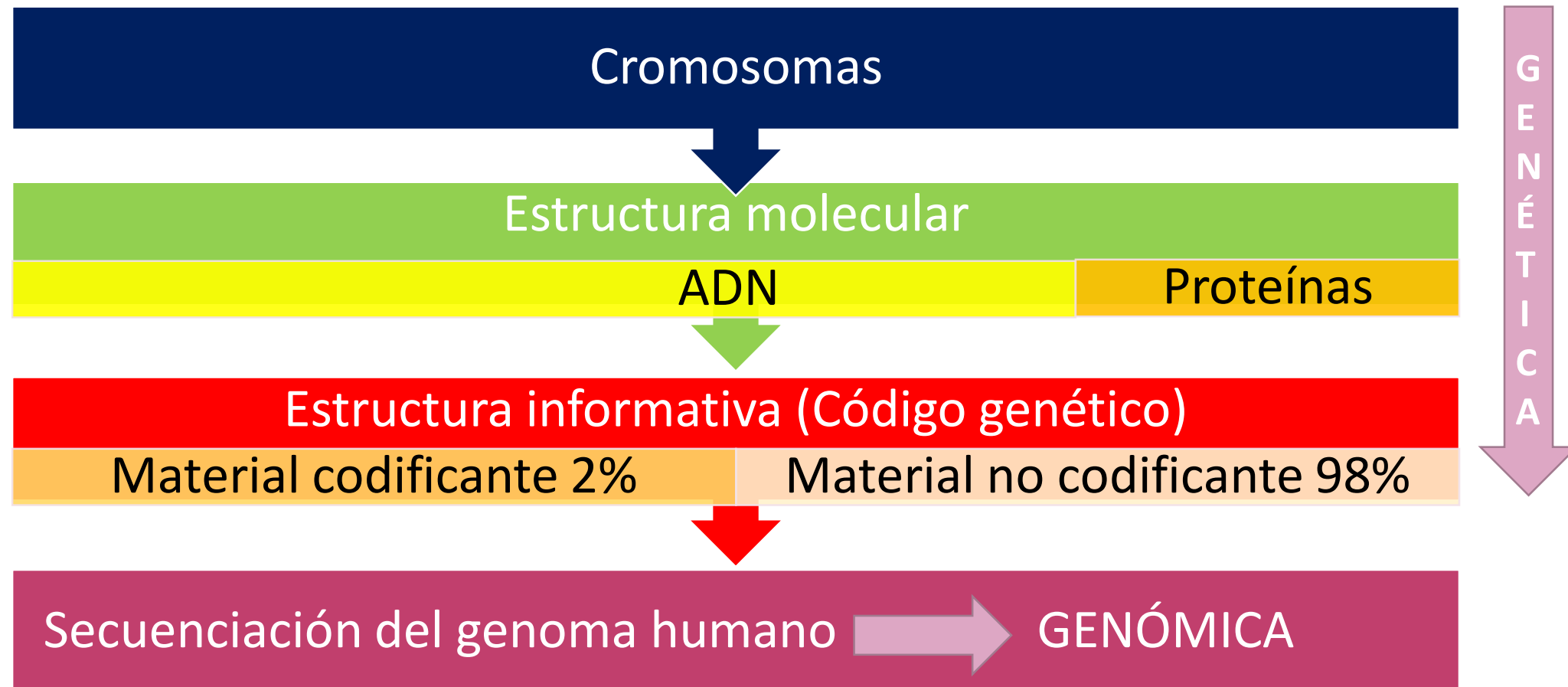
"Es más importante saber qué tipo de persona tiene una enfermedad que el tipo de enfermedad que tiene una persona". Hipócrates

El conocimiento de nuestro material genético nos permitirá construir la arquitectura de nuestro funcionamiento molecular.



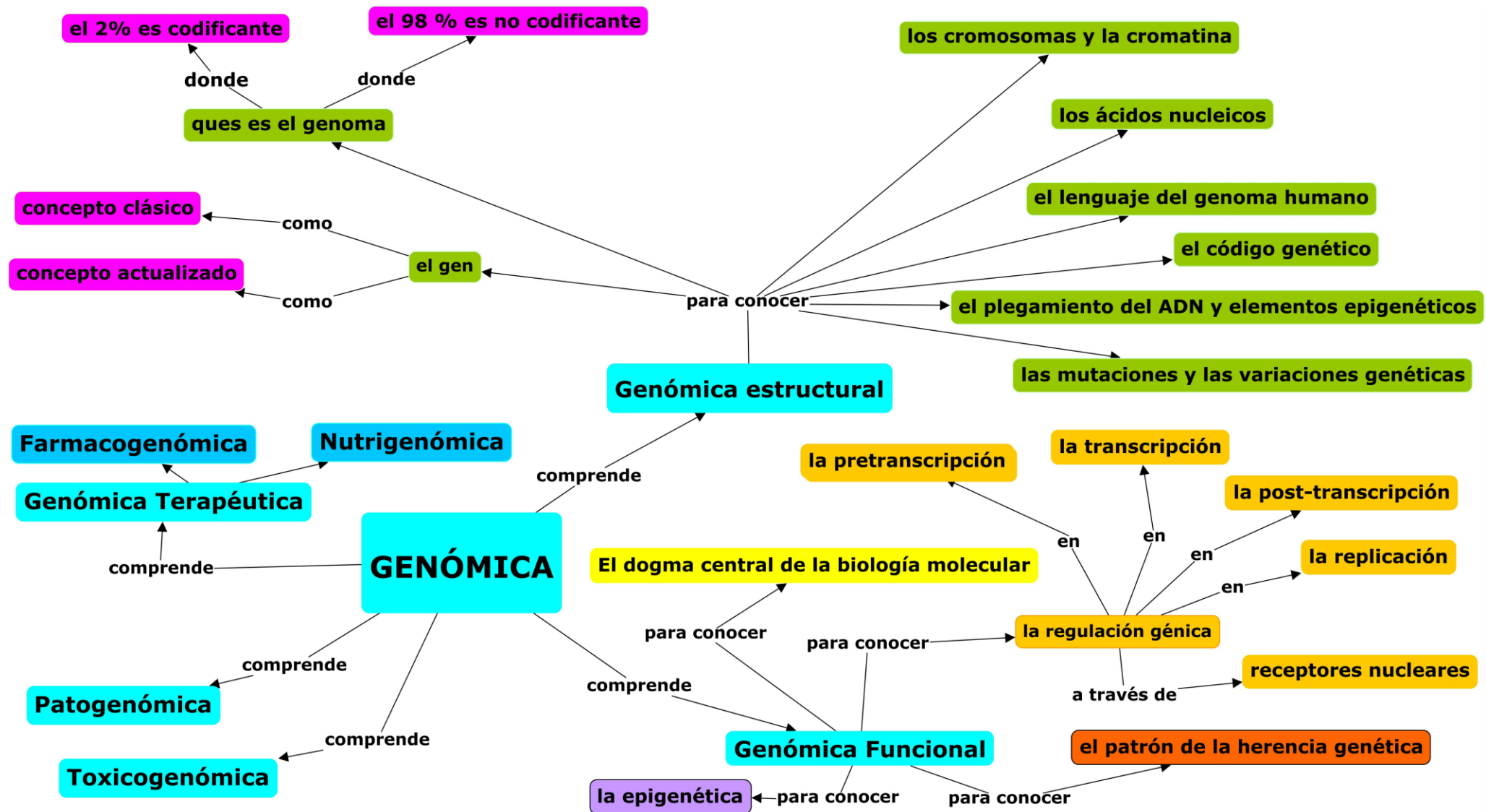


Genética vs Genómica





Genómica Estructural y Genómica Funcional

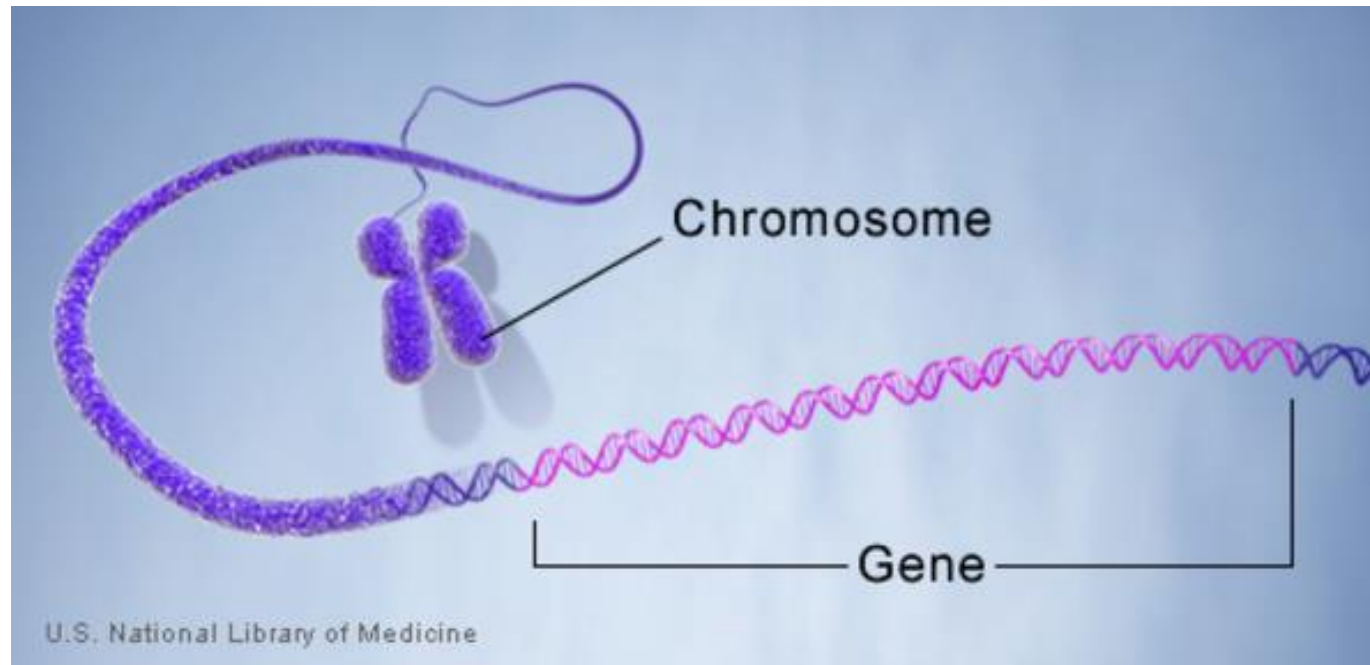




Gen

Es la unidad de la herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (*locus*) y tiene una estructura determinada

- Gen, concepto clásico
- Gen, concepto ampliado

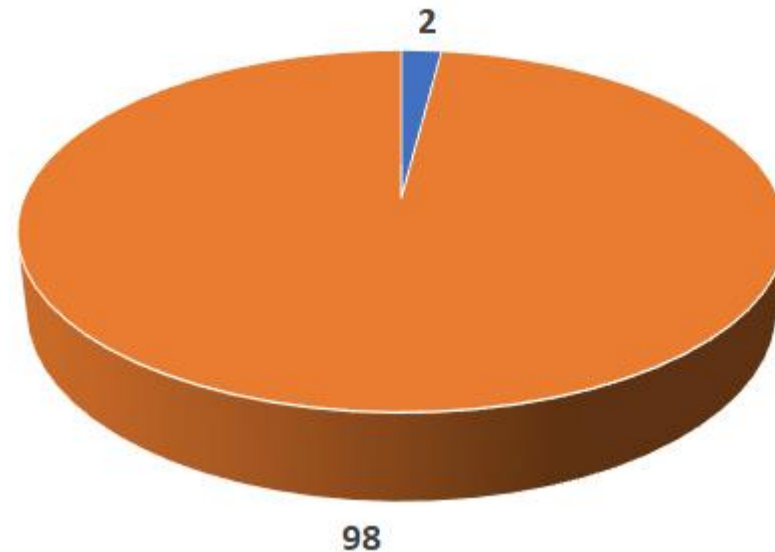


Genoma. GRCh38, genoma de referencia humano Genómica Estructural

GaaTacGTTacTcacaaaGaTcGac
GaTGTaaGaaTTGcaGTcaTccacc
cccGaccccGTGcTcccTGcGGGG
GcaGaccacaaGTaccaGaGTcTGTA
acTGaTaaGaaGTccGcGccGTGaTa

Es TODO el material genético

Genoma codificante / Genoma no codificante



LA MATERIA OSCURA DEL GENOMA



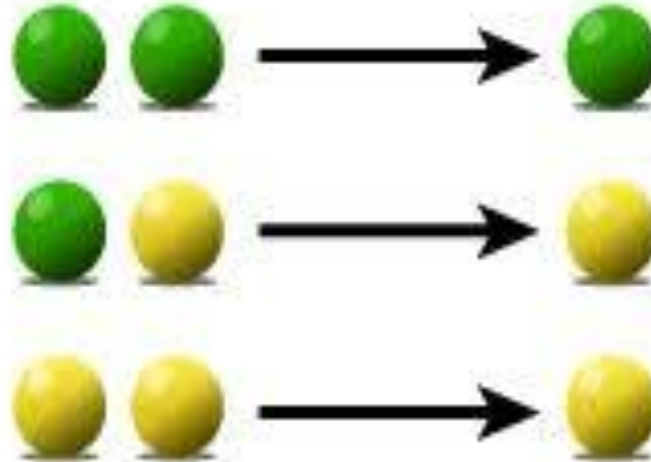
Fenotipo y genotipo

suma de alelos de
un individuo para
una posición
determinada

característica o rasgo
observable

Dentro
Genotipo

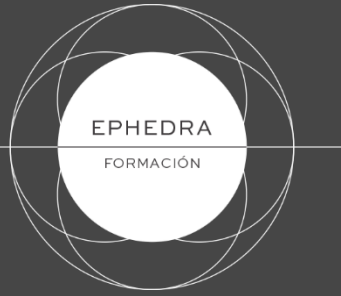
Lo que vemos
Fenotipo



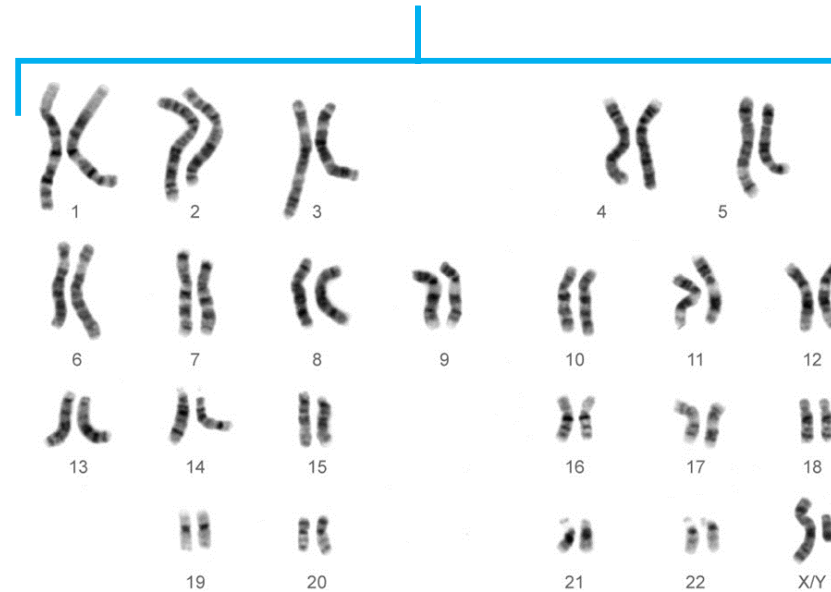
Leyes de Mendel

Genotipo + medio + estímulos + azar = fenotipo

Cromosomas y cromatina

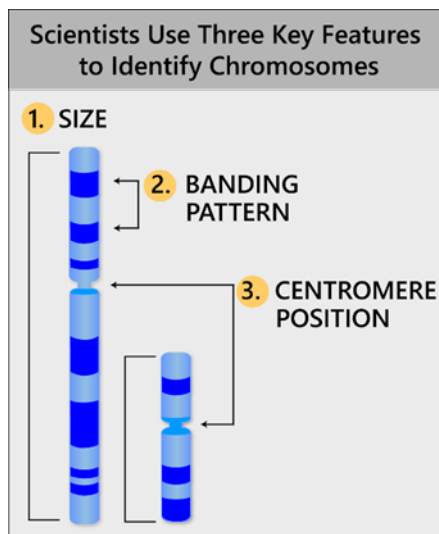


cariotipo



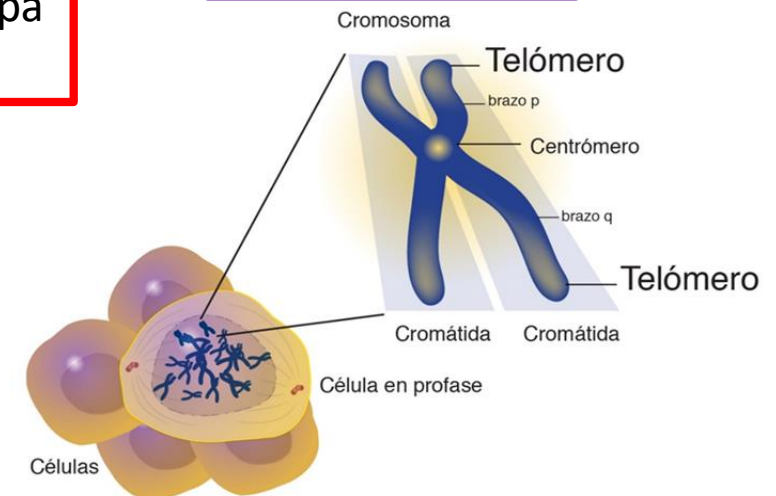
El material genético se agrupa en cromosomas

partes de un cromosoma

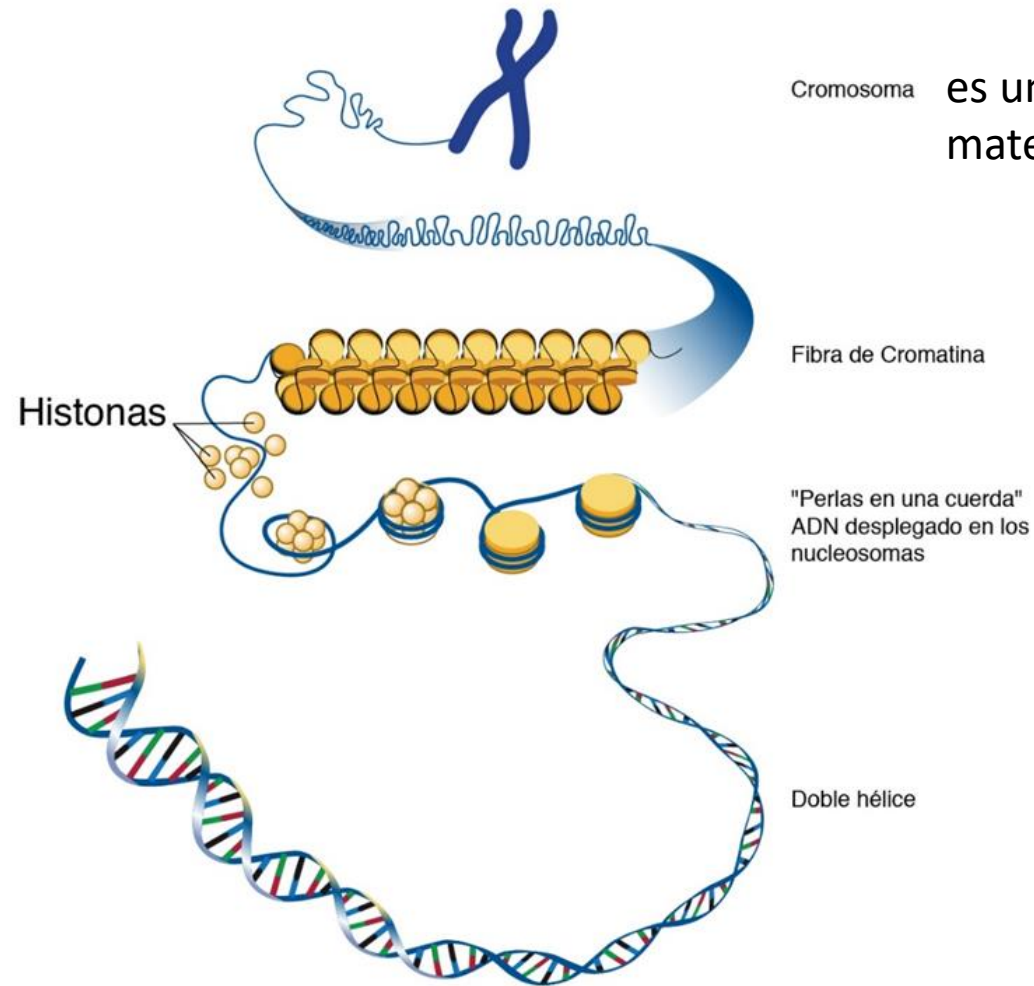


1p36.3

9q34.12



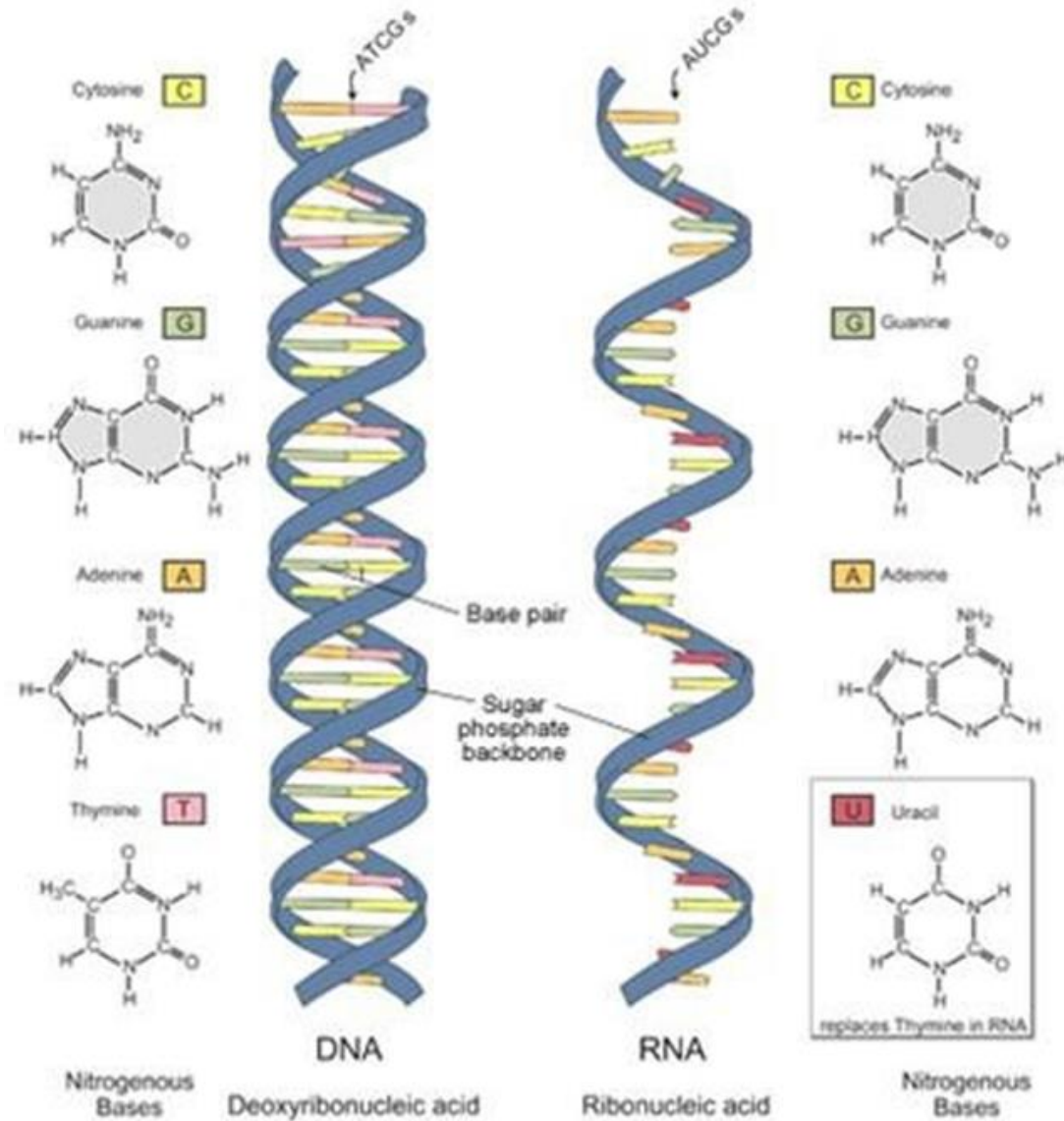
Cromosomas y cromatina



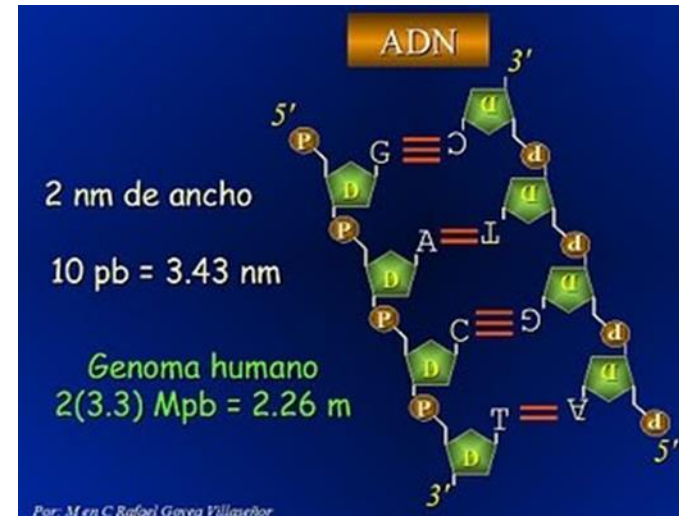
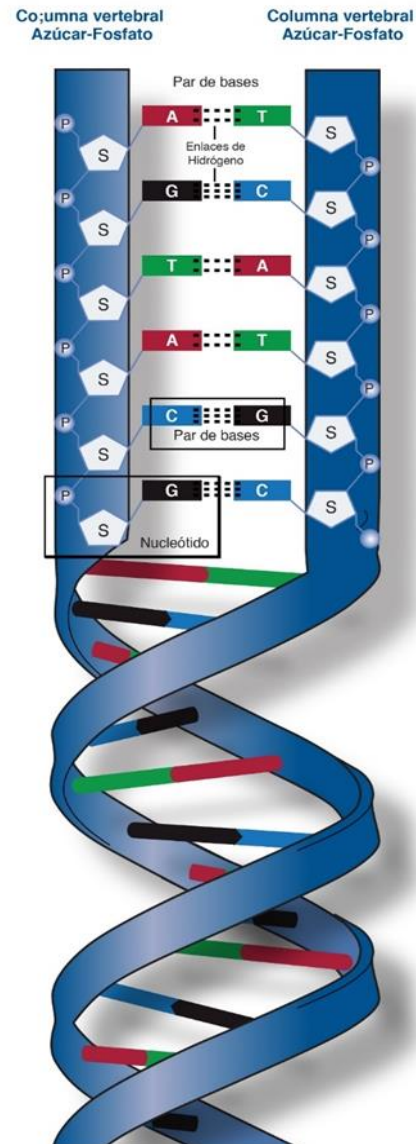
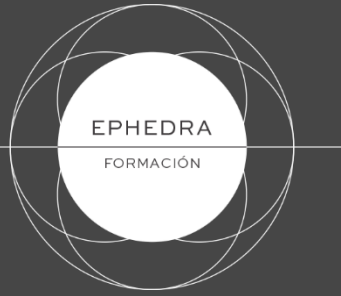
CROMATINA material formado por ácidos nucleicos y proteínas



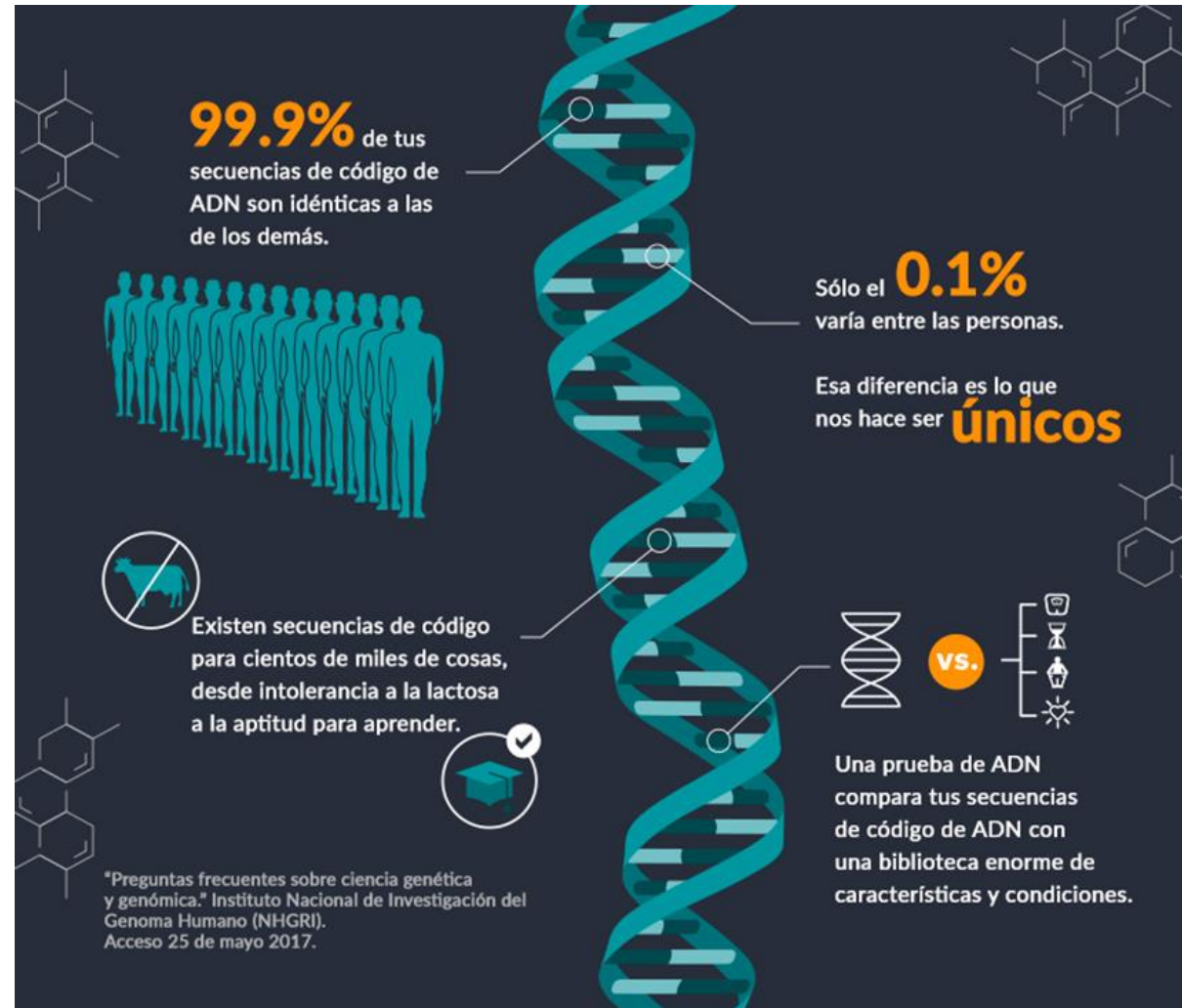
Ácidos nucleicos



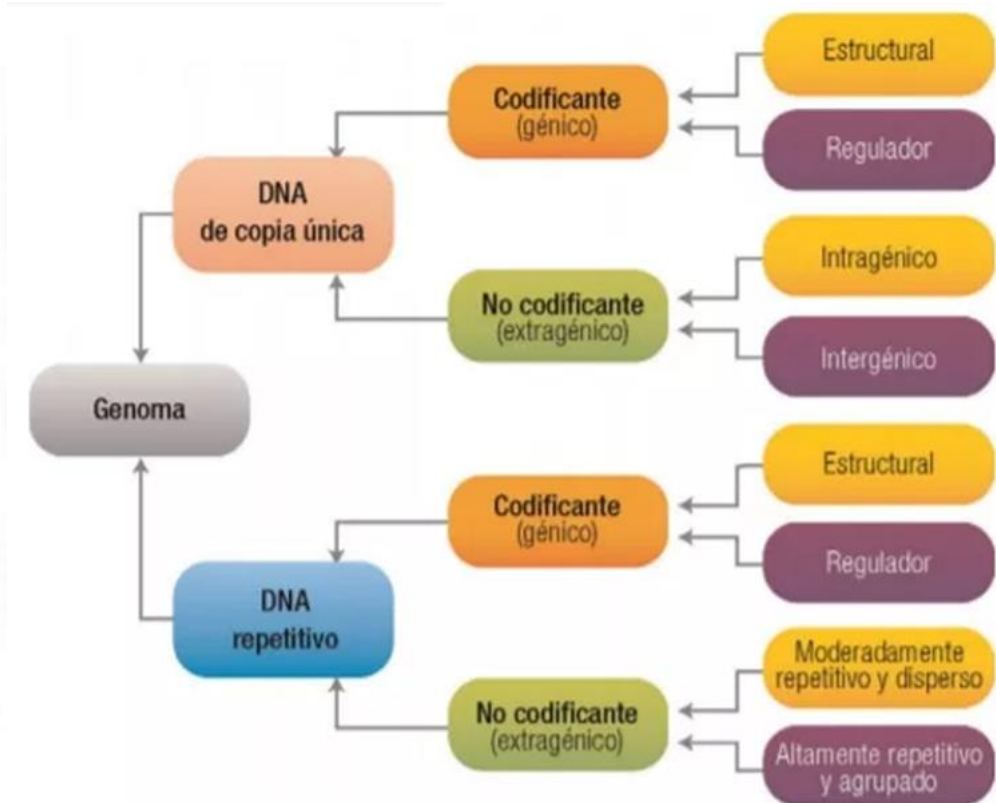
ADN



ADN



DNA de copia única	Codificante: genes	Estructural: exones (codifica proteínas o RNAs) Regulador (controla la expresión del gen)	
	No codificante (función desconocida)	Intrones o DNA intragénico (intercalado dentro de los genes) DNA intergénico (separa los genes)	
DNA repetitivo	Codificante	Agrupado	Genes repetidos en tándem Familias multigénicas agrupadas
		Disperso:	Familias multigénicas dispersas
	No codificante	Agrupado (en regiones heterocromáticas) y Altamente repetitivo	Repeticiones en tándem (DNA satélite)
		Disperso (por todo el genoma) y Moderadamente repetitivo	Bloques dispersos de repeticiones en tándem Repeticiones dispersas
			Minisatélites Microsatélites SINE: secuencias <i>Alu</i> y otras LINE: secuencias <i>Kpn</i> y otras





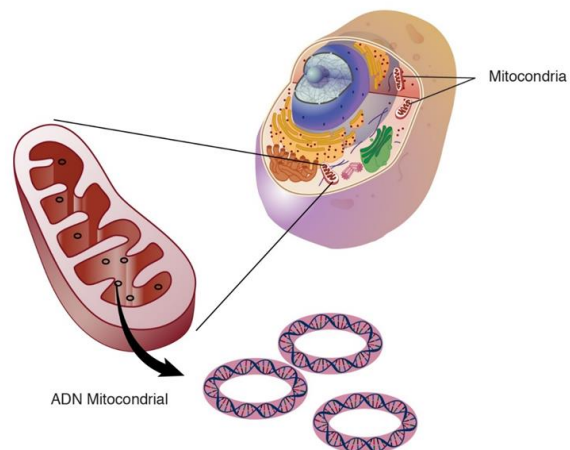
Genoma

Genómica Estructural

Summary	GRCh38p13	CHM13v1.1	±%
Assembled bases (Gbp)	2.92	3.05	+4.5%
Unplaced bases (Mbp)	11.42	0	-100.0%
Gap bases (Mbp)	120.31	0	-100.0%
# Contigs	949	24	-97.5%
Ctg NG50 (Mbp)	56.41	154.26	+173.5%
# Issues	230	46	-80.0%
Issues (Mbp)	230.43	8.18	-96.5%
Gene Annotation			
# Genes	60,090	63,494	+5.7%
protein coding	19,890	19,969	+0.4%
# Exclusive genes	263	3,604	
protein coding	63	140	
# Transcripts	228,597	233,615	+2.2%
protein coding	84,277	86,245	+2.3%
# Exclusive transcripts	1,708	6,693	
protein coding	829	2,780	
Segmental duplications (SDs)			
% SDs	5.00%	6.61%	
SD bases (Mbp)	151.71	201.93	+33.1%
# SDs	24097	41528	+72.3%
RepeatMasker			
% Repeats	50.03%	53.94%	
Repeat bases (Mbp)	1,516.37	1,647.81	+8.7%
LINE	626.33	631.64	+0.8%
SINE	386.48	390.27	+1.0%
LTR	267.52	269.91	+0.9%
Satellite	76.51	150.42	+96.6%
DNA	108.53	109.35	+0.8%
Simple repeat	36.5	77.69	+112.9%
Low complexity	6.16	6.44	+4.6%
Retroposon	4.51	4.65	+3.3%
rRNA	0.21	1.71	+730.4%

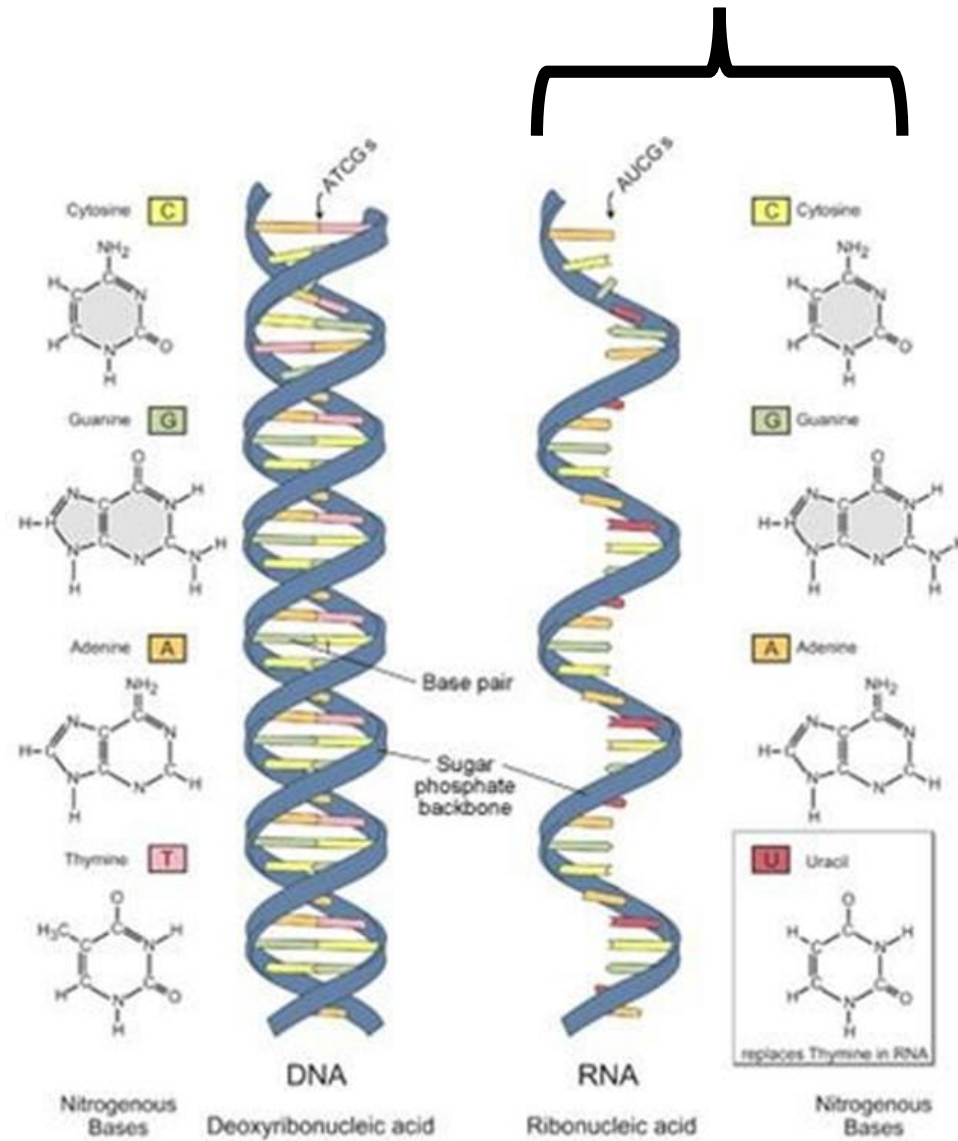
genoma de
referencia
humano
GRCh38 (2000)
vs
genoma de
telómero a
telómero humano
T2T-CHM13
(2022)

ADN mitocondrial



	NUCLEAR	MITOCONDRIAL
Tamaño	6,4 Gb = 6.400 Mb = 6.400.000 kb = $6,4 \cdot 10^9$ pb	16,5 kb $\times m$
Tipo de DNA	Lineal, bicatenario	Circular, bicatenario
Número de cromosomas	23 distintos, 2 copias: 46 en total	Uno, con varias copias en cada mitocondria; entre 200 y 2.000 copias por célula
Presencia de nucleosomas	Si	No
Proteínas asociadas	Alrededor del 50% de la masa, histonas y otras	Poco numerosas o ausentes
DNA codificante	Entre 2 y 5%	~ 93%
DNA repetitivo	Abundante (~ 40%)	Prácticamente nada
Número de genes	~ 25.000	37
Densidad de genes	~ 1 gen cada 128 kb	1 gen cada 0,45 kb
Presencia de intrones en los genes	En la mayoría	Ausentes

ARN



Código genético

		Segunda Letra								
		U		C		A		G		
Primera Letra	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	STOP	UGA	STOP	A
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	STOP	UGG	Try	G
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
	A	AUU	Iso	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
		AUC	Iso	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
		AUA	Iso	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
	G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G
		Tercera Letra								
© BIOINNOVA innovabiologia.com										

©BIOINNOVA
innovabiologia.com

- Universal
- Degenerado





El lenguaje del genoma humano

estructura (bacterias)



es...tru...c...t...ur...a (eucariotas)



"Splicing" o empalme

estructura

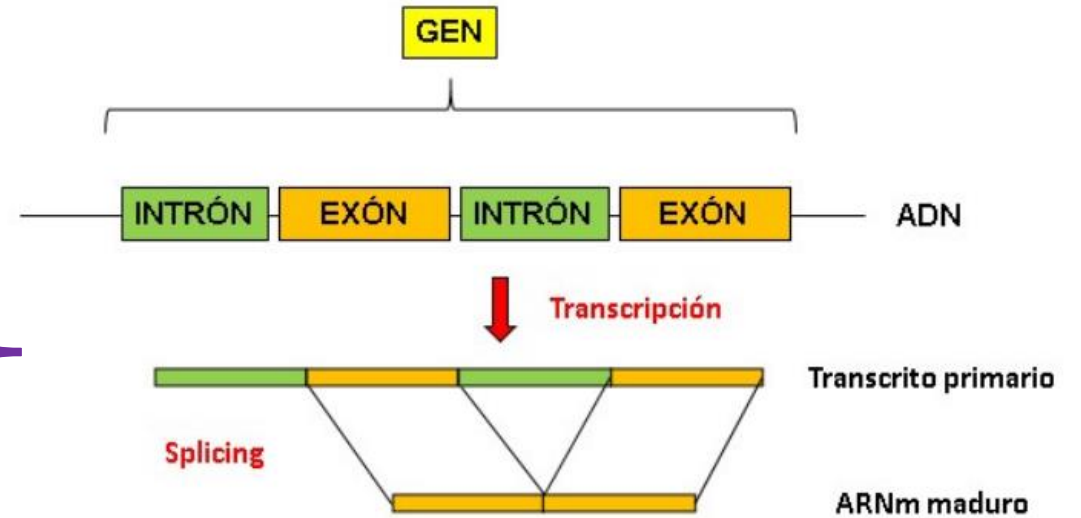
es...tru...c...t...ur...a



Empalme alternativo

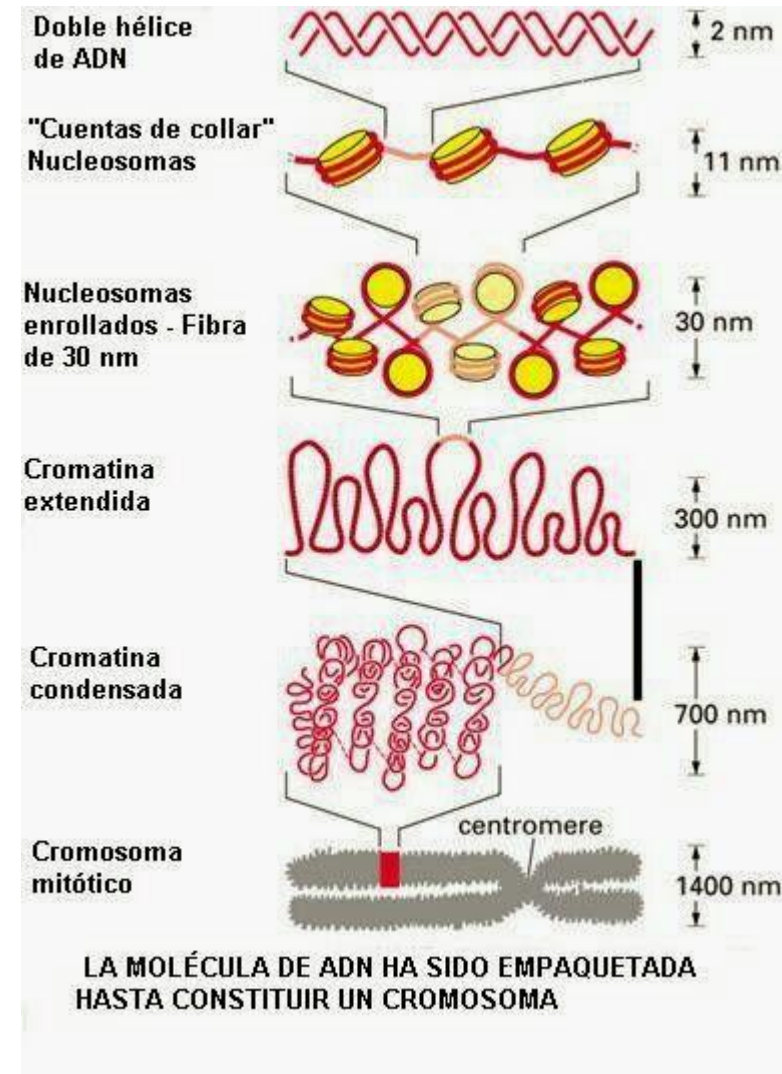
cura

truca



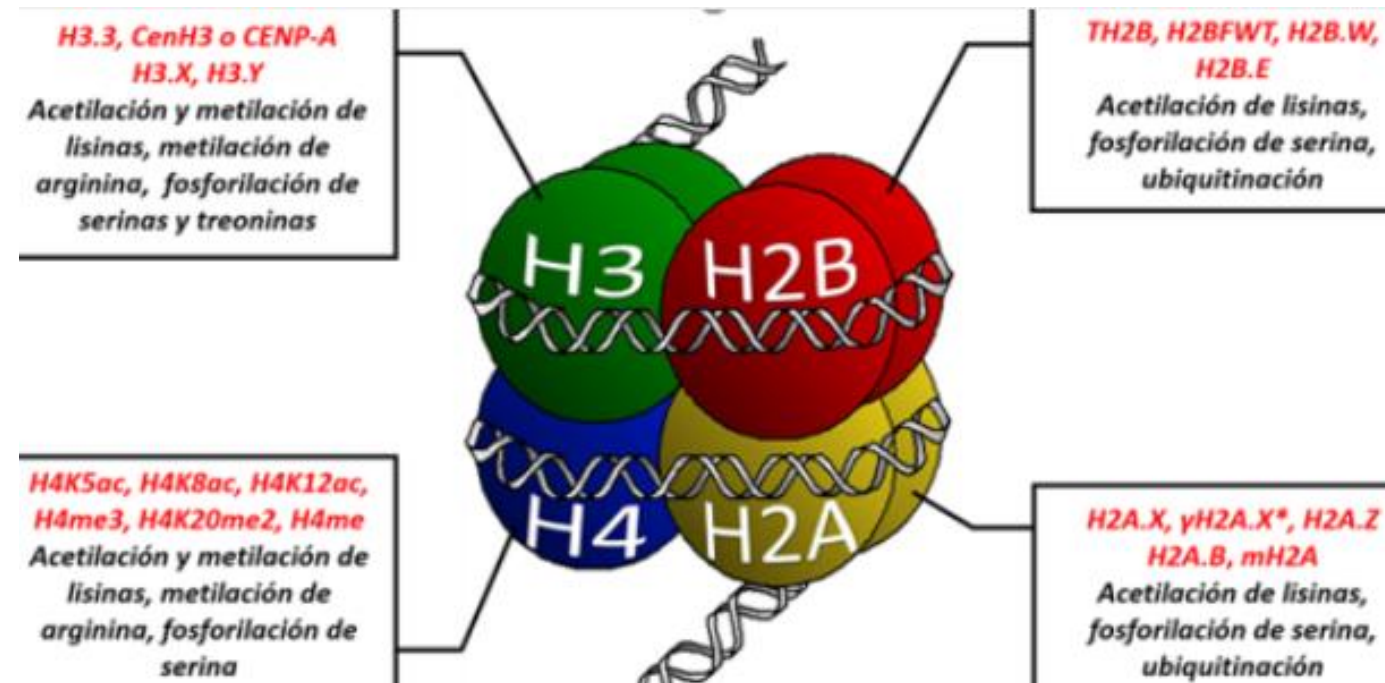
Plegamientos del ADN y elementos estructurales adicionales (epigenéticos)

Tipo de plegamiento de la cromatina



Plegamientos del ADN y elementos estructurales adicionales (epigenéticos)

Tipos de histonas de la cromatina



Plegamientos del ADN y elementos estructurales adicionales (epigenéticos)

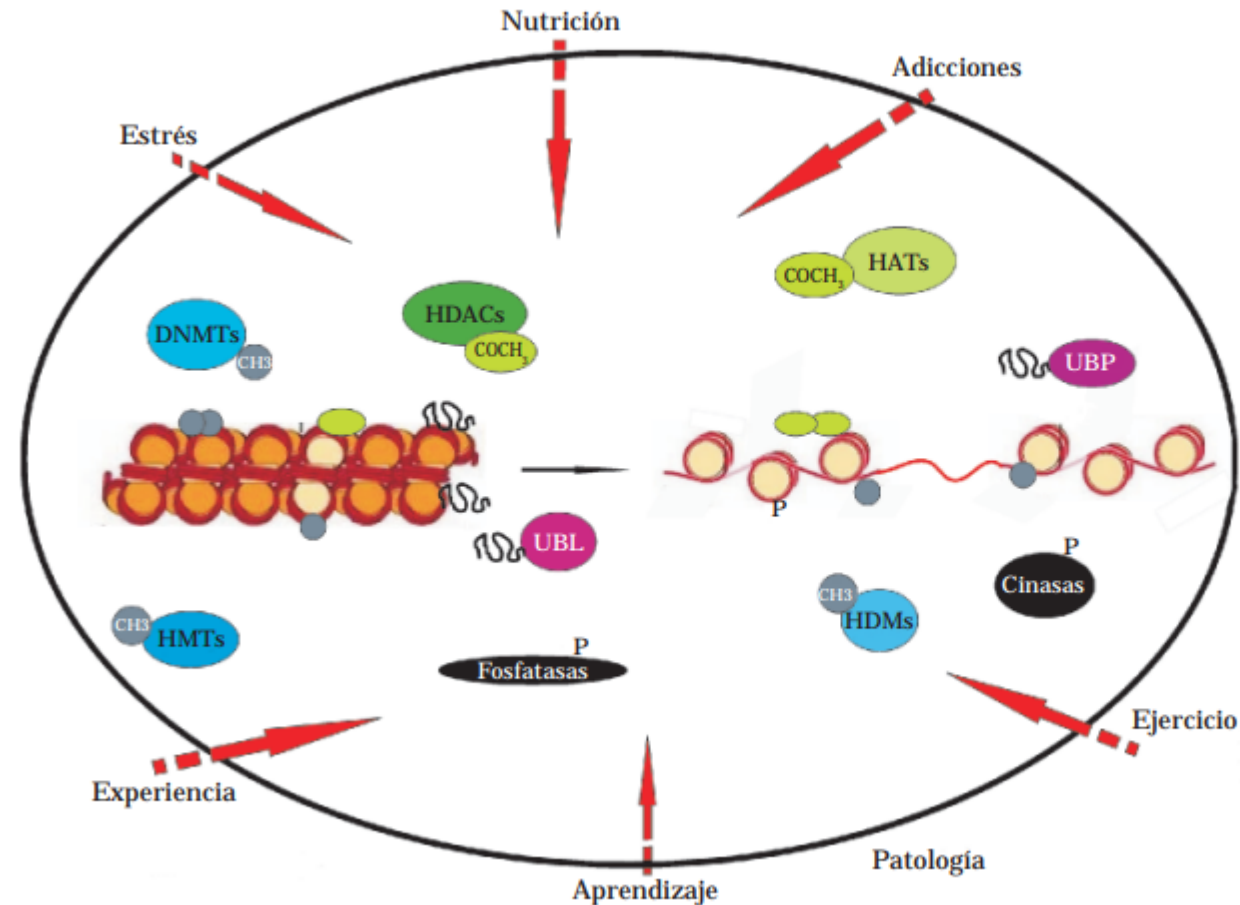


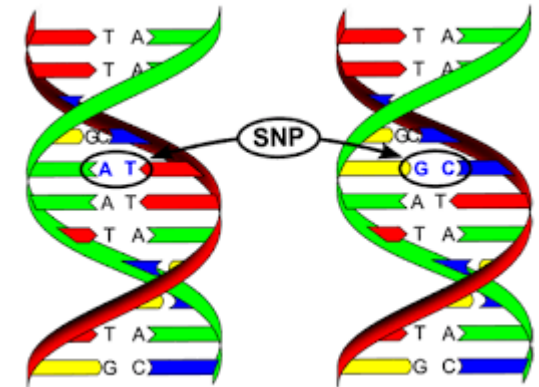
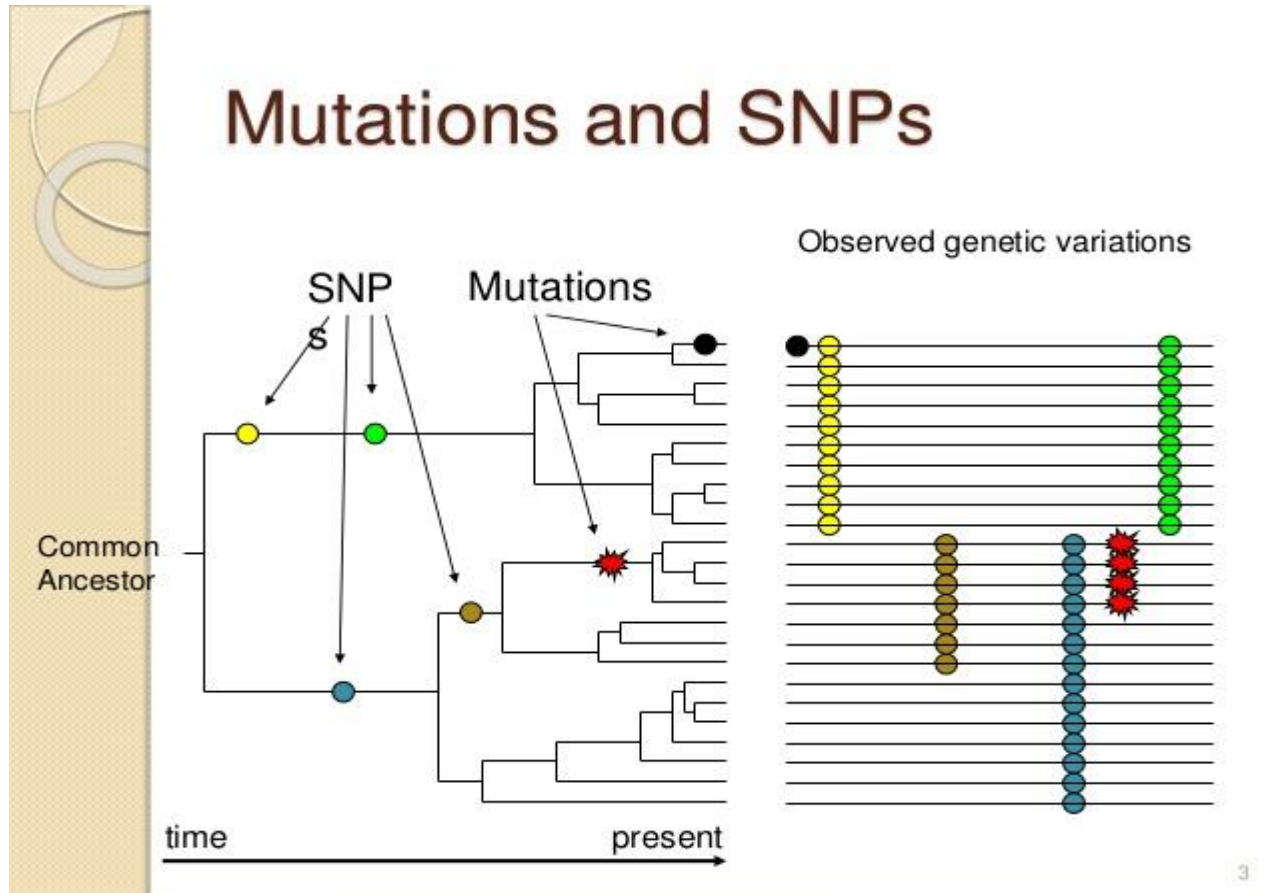
Figura 1. Modificaciones epigenéticas de la cromatina inducidas por estímulos ambientales.³

DNMTs, DNA metil-transferasas; HMTs, histona metil transferasas; HDMs, histona desmetilasas; HATs, histona acetil-transferasas; HDACs, histona deacetilasas; UBL, ubiquitina ligasas; UBP, ubiquitina proteasas. CH₃, grupo metilo; CO-CH₃, grupo acetilo; P, grupo fosfato.³

Mutaciones genéticas



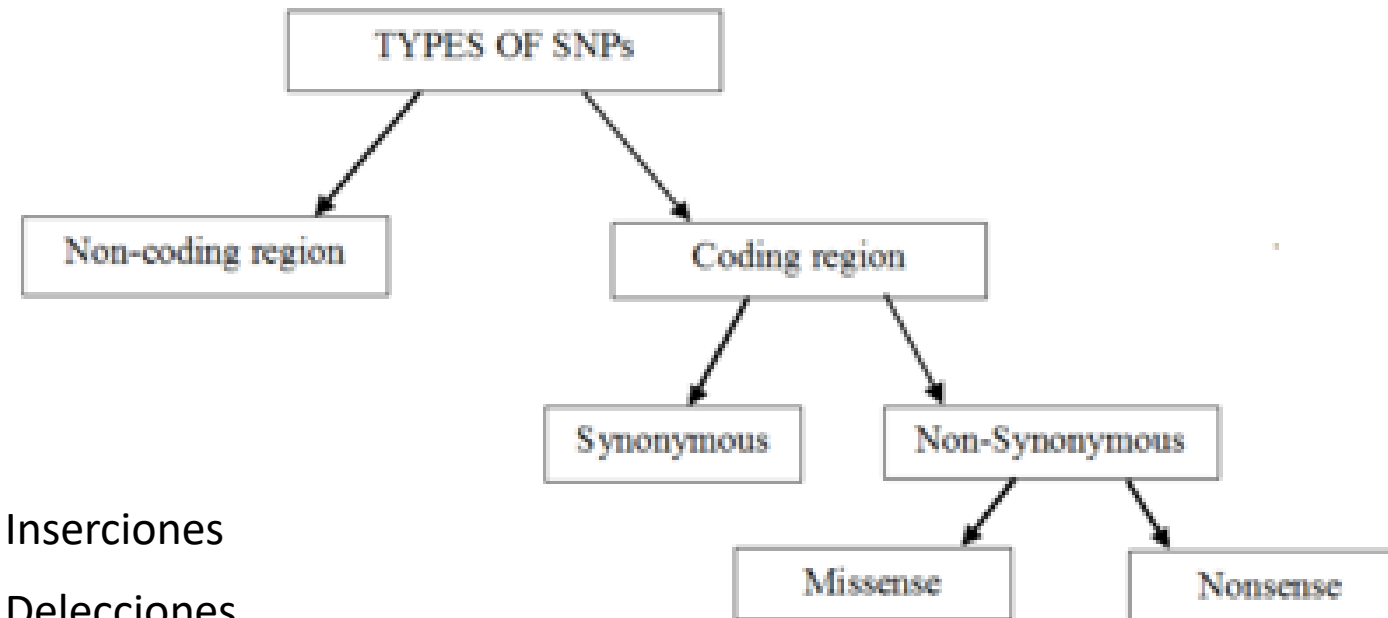
Mutations and SNPs



Posición sustituida Nucleótido de referencia
Prefijo **c.5410A>C** Nuevo nucleótido
Tipo de cambio

MDR1 (C3435T) rs1045642

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y otras variaciones genéticas



- Inserciones
- Delecciones
- Repeticiones
- ...



Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y otras variaciones genéticas

Table 1.2 Common types of DNA sequence variation

Type of variation	Example DNA sequences – chromosome copy 1 and copy 2 ^a	Alleles	Possible genotypes
Single nucleotide polymorphism (SNP)	ACT GGT CAT G <u>C</u> A ATT CCT GAT ACT GGT CAT G <u>A</u> A ATT CCT GAT	C and A	C/C; C/A; A/A
Insertion/deletion polymorphism	ACT GGT CAT G <u>C</u> A ATT CCT GAT ACT GGT CAT G <u>-</u> ATT CCT GAT	Insertion (I) and deletion (D)	I/I; I/D; D/D
Variable nucleotide tandem repeat (VNTR)	ACT GGT CAT GCA <u>CAG CAG</u> ATT CCT GAT ACT GGT CAT GCA <u>CAG CAG CAG</u> <u>CAG CAG</u> ATT CCT GAT	Number of CAG sequences (2 and 5 shown); variable number across many individuals	Many possible, reflecting the many possible numbers of repeats
Copy number variation (CNV)	ACT GGT CAT (<u>GCA ... AAA</u>) (<u>GCA ... AAA</u>) ATT CCT GAT ACT GGT CAT (<u>GCA ... AAA</u>) - - - <u>...</u> - - - ATT CCT GAT	Large sequences (1,000 bp up to 5 Mb) can occur in multiple copies, or be deleted	Multiple possible, reflecting the number of duplicates or loss (deletion)

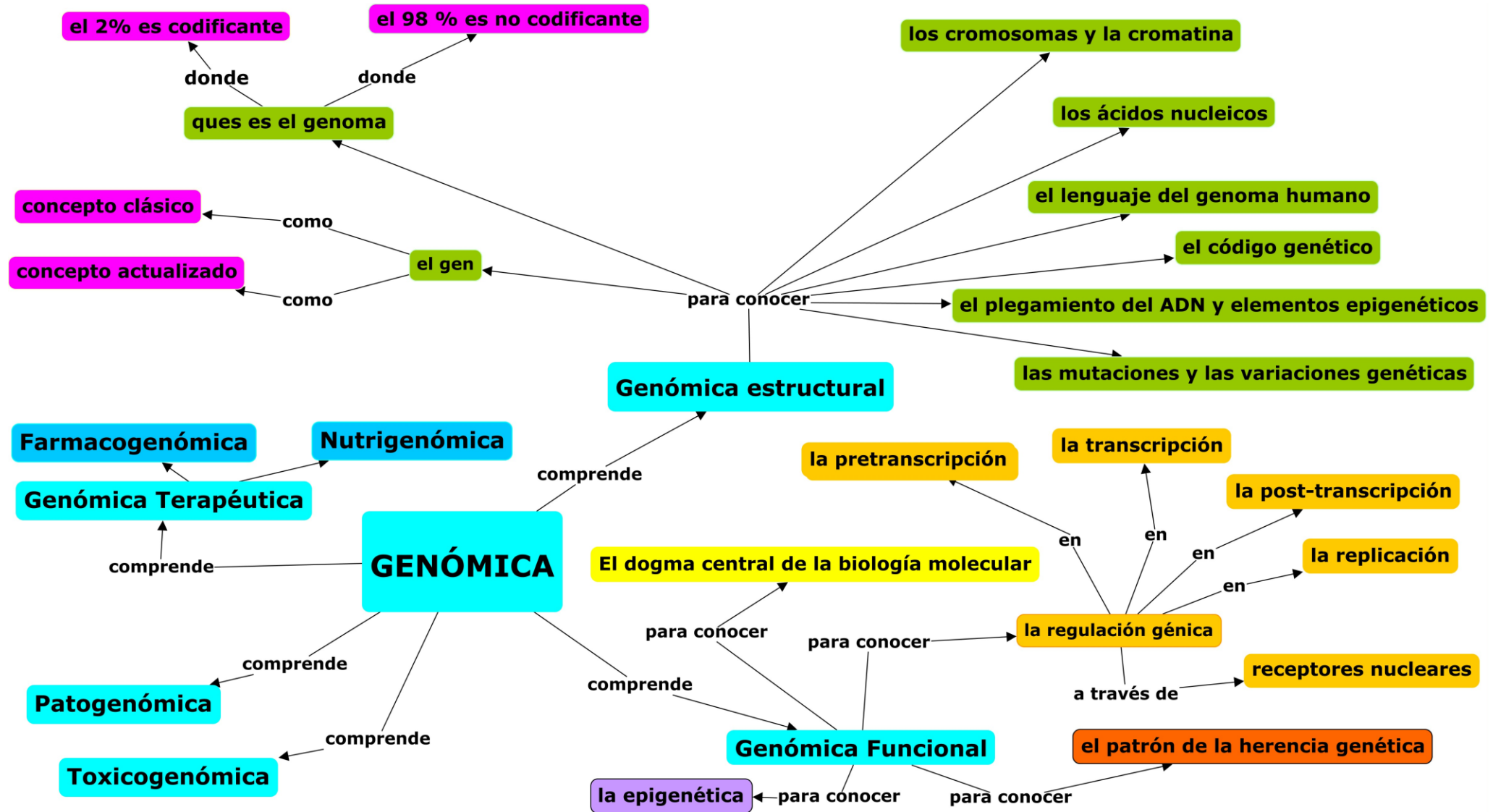
^aOnly one strand of DNA double helix is shown



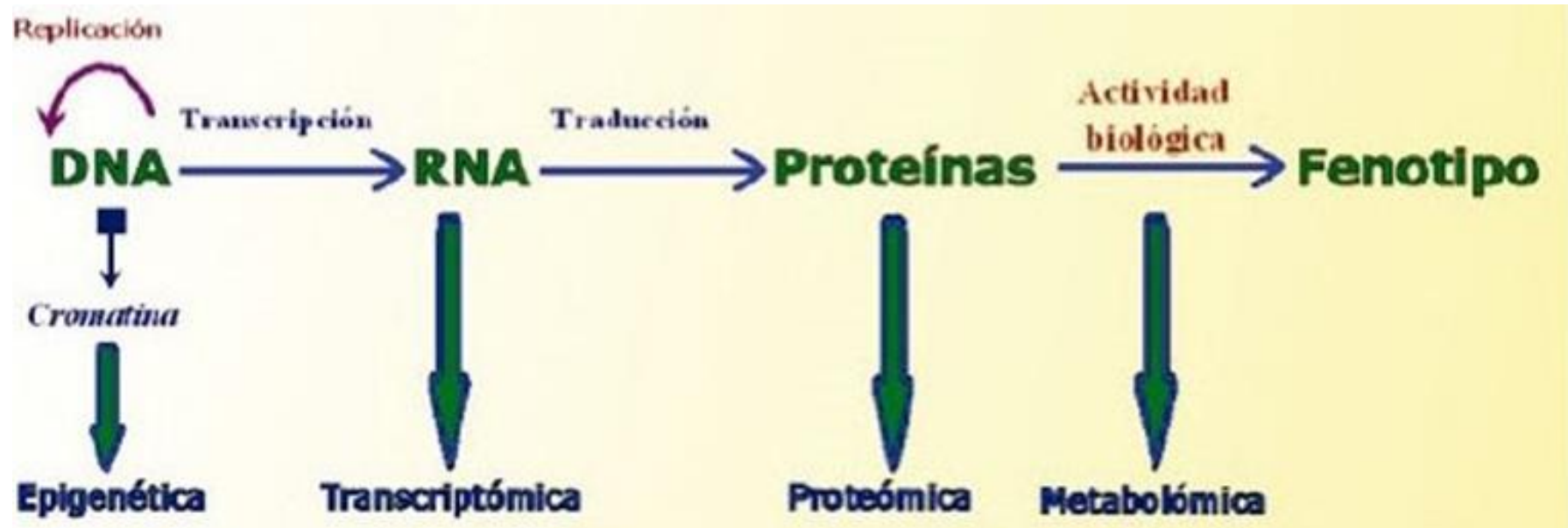


Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y otras variaciones genéticas

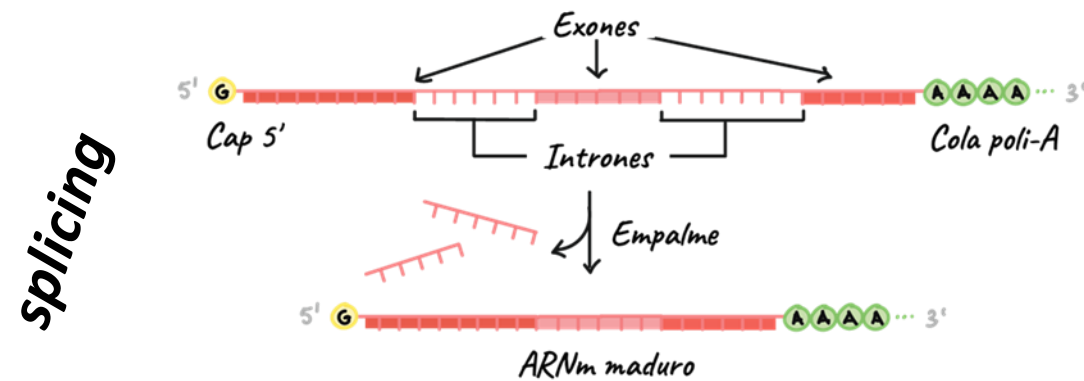
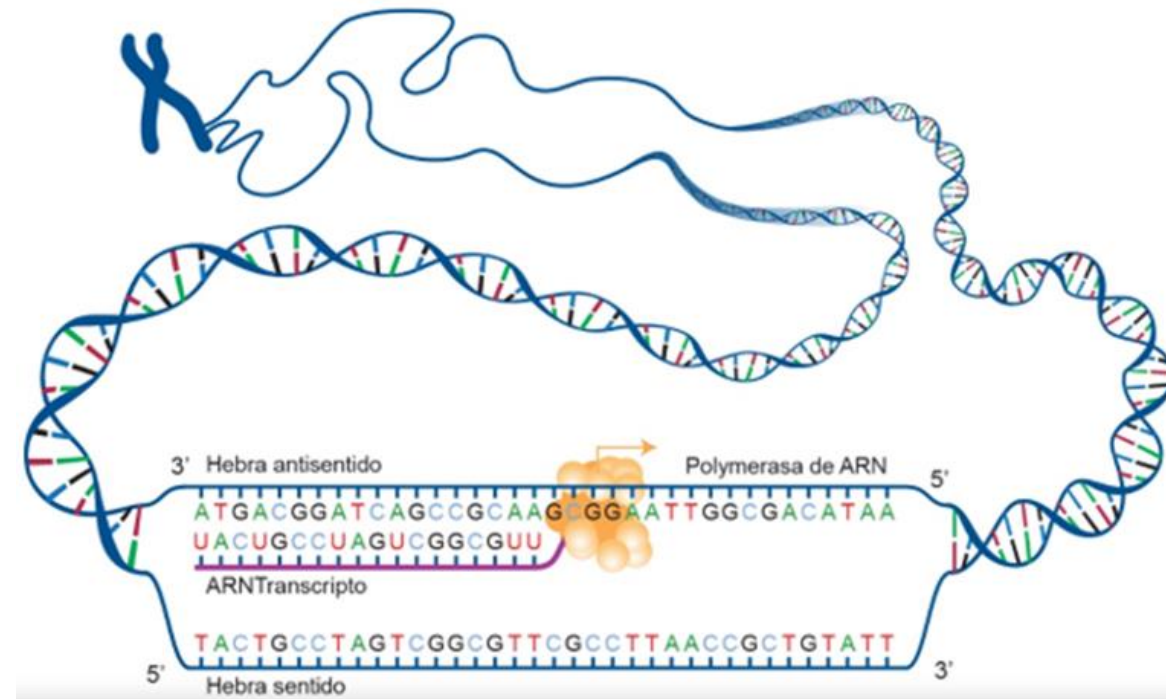
- SNP: variación de una sola base nitrogenada entre las secuencias de varios individuos
- Haplotipo: conjunto de alelos de SNP asociados en una región de un cromosoma. Al encontrarse próximos entre ellos tienen tendencia a transmitirse juntos.
- Diplotipo: dos alelos de un SNP
- Alelo: cada una de las versiones de un polimorfismo o gen. Un individuo hereda 2 alelos para cada polimorfismo, 1 de cada progenitor. Si los dos alelos son iguales, el individuo es homocigótico para ese polimorfismo. Si son diferentes, es heterocigótico



El dogma central de la biología molecular

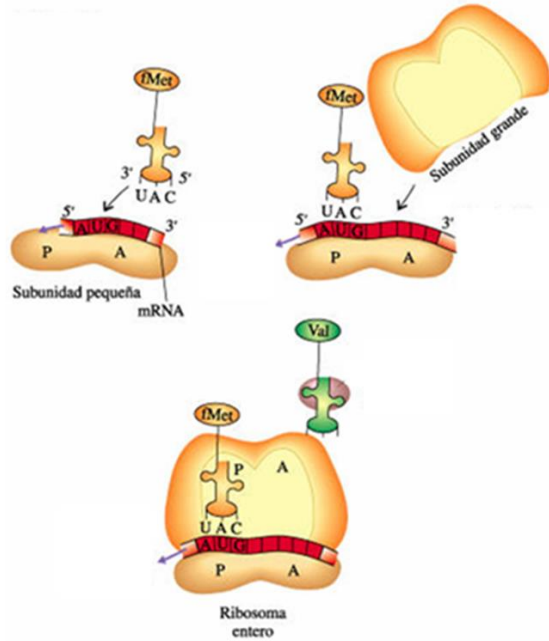


Transcripción

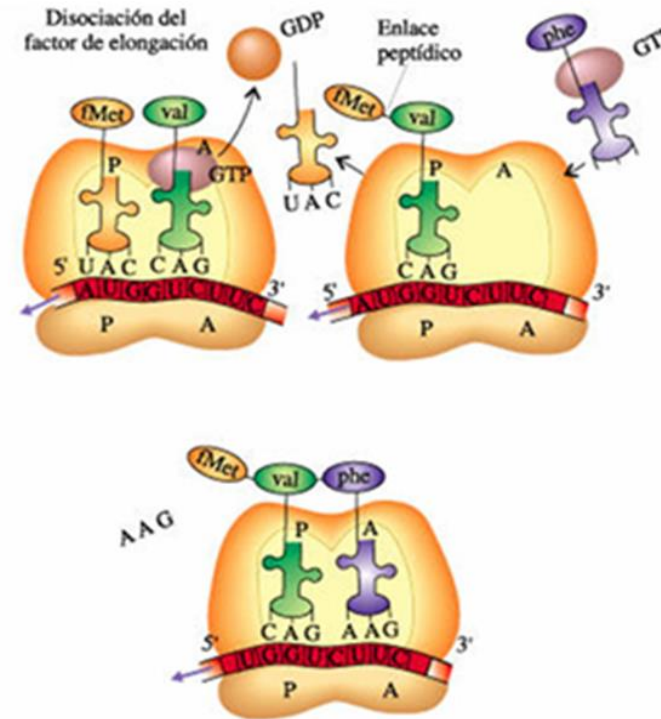


splicing

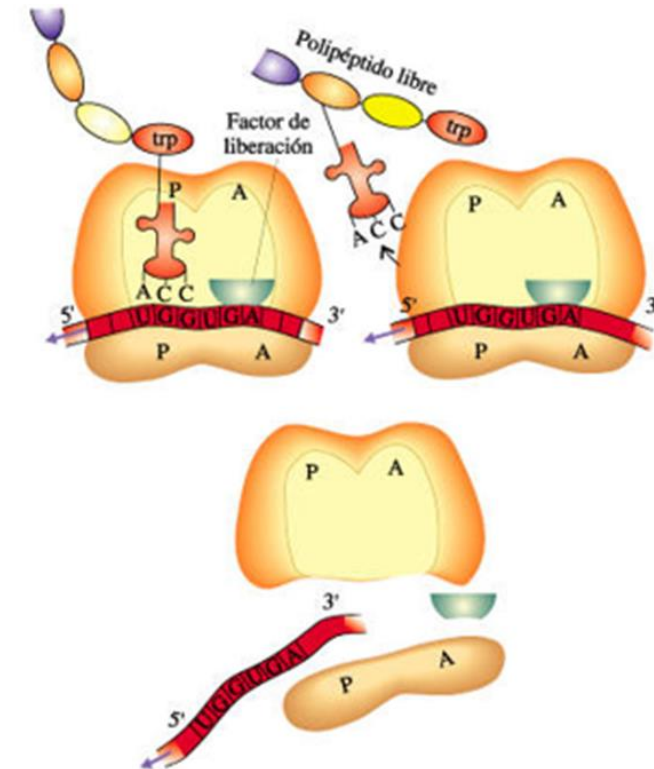
Traducción



Iniciación

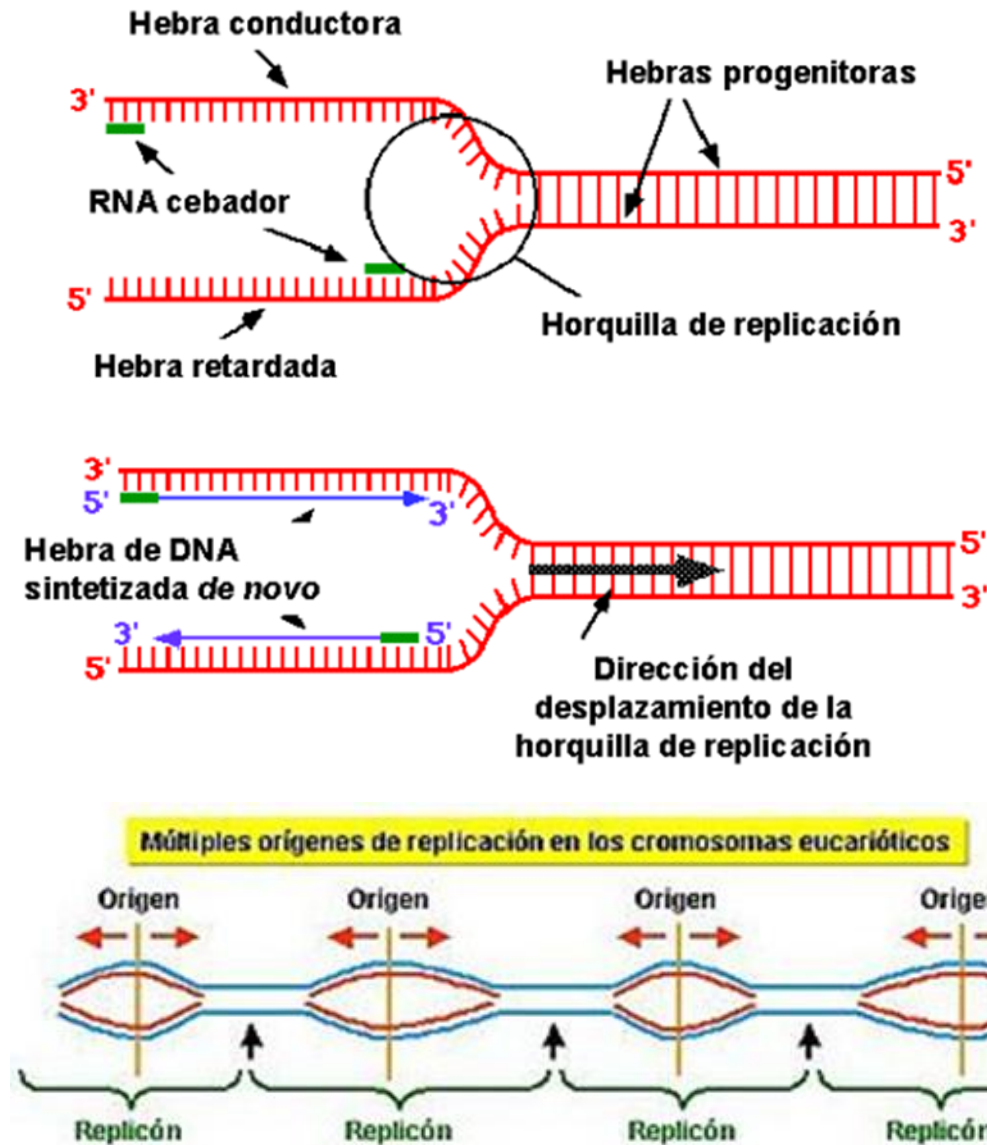
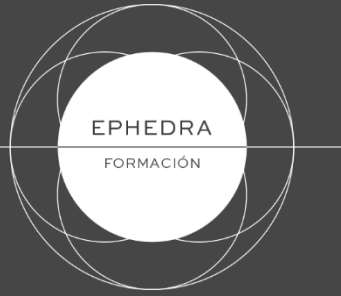


Elongación

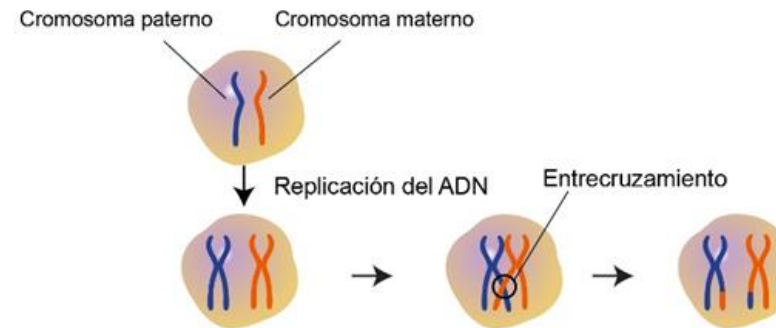


Terminación

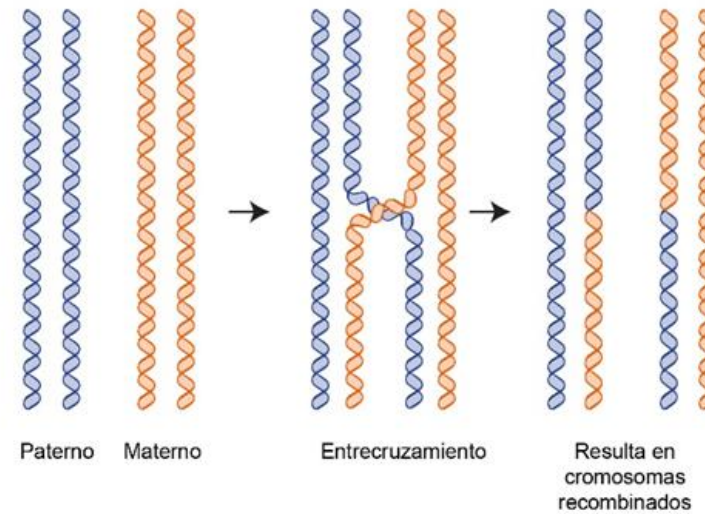
Replicación



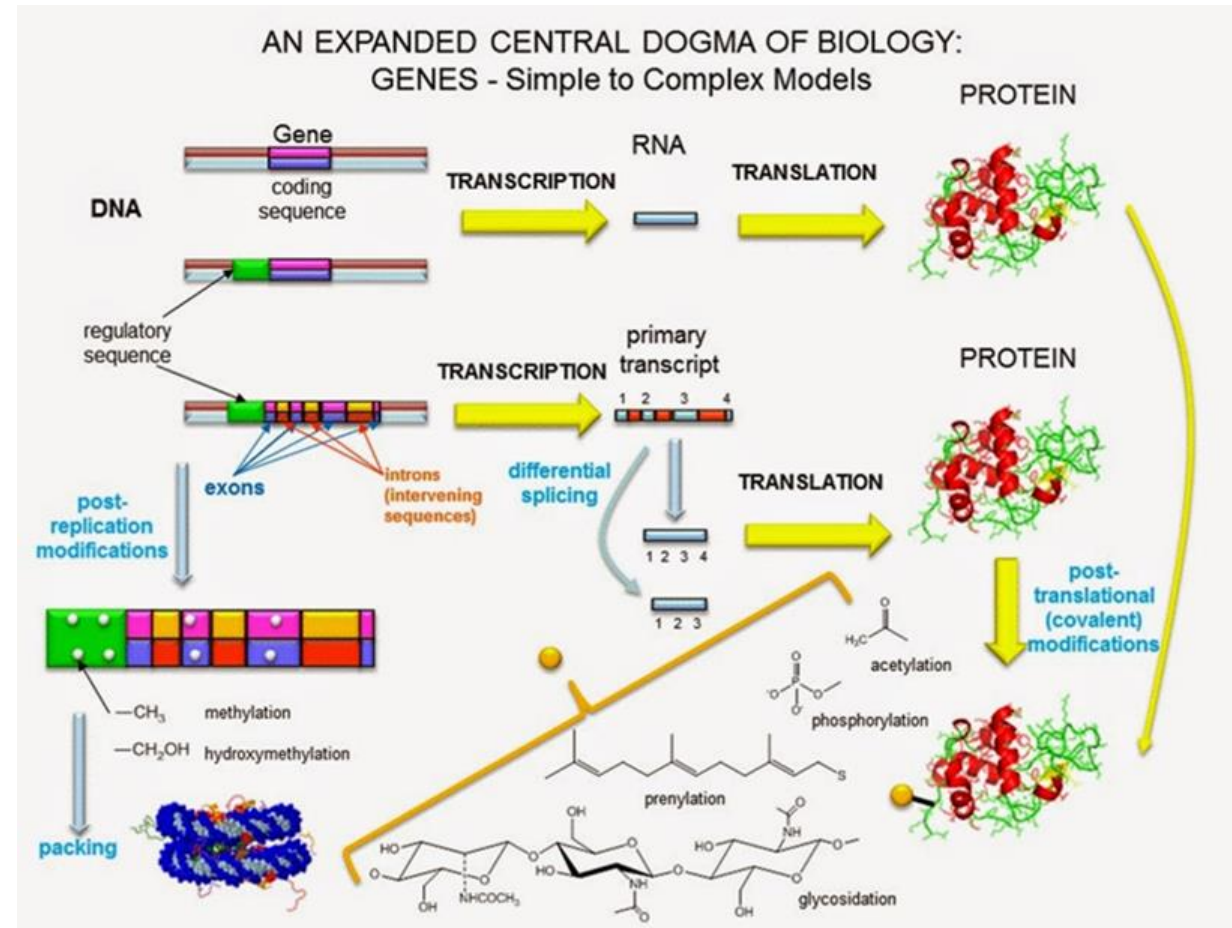
Recombinación

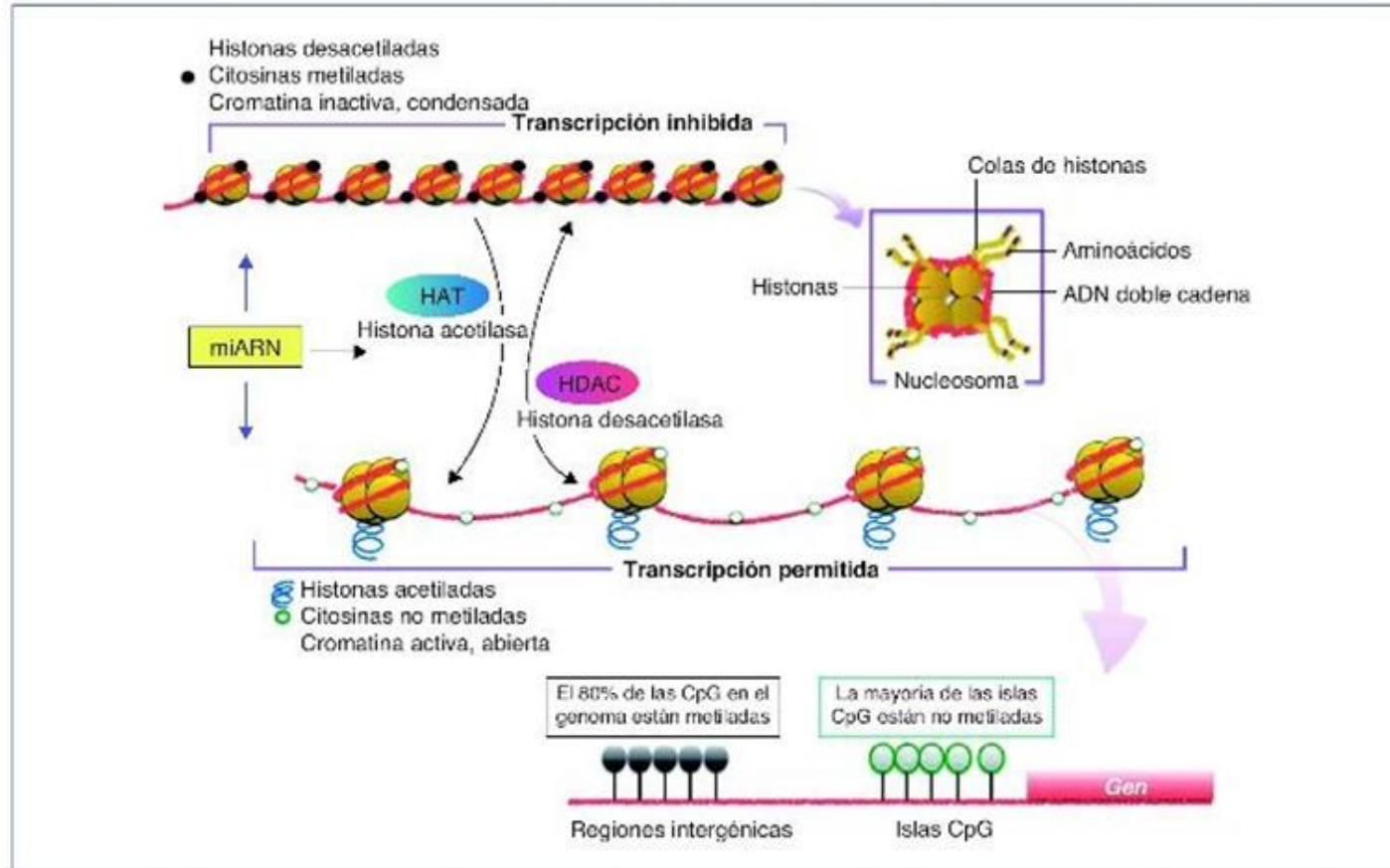


Recombinación entre 2 cromosomas homólogos



Regulación génica





Mecanismos epigenéticos

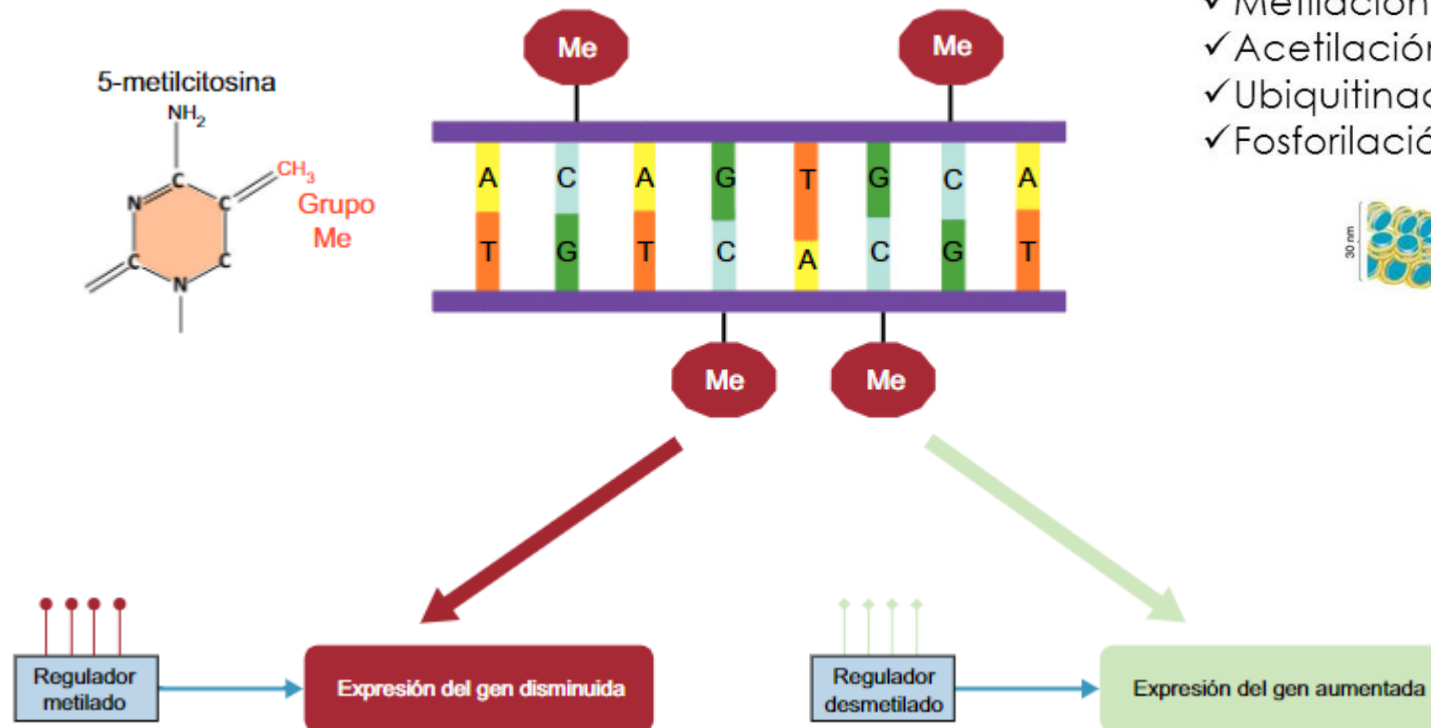
Acetilación de histonas



Metilación ADN

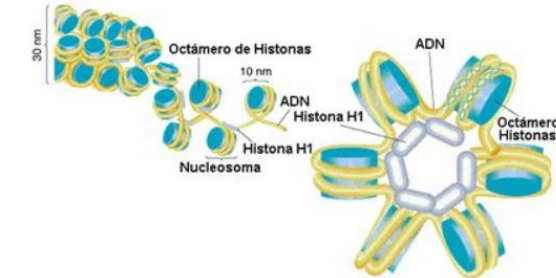


Metilación del ADN



Modificación de histonas

- ✓ Metilación de residuos de lisina y arginina
- ✓ Acetilación de residuos de lisina
- ✓ Ubiquitinación y sumoilación de lisina
- ✓ Fosforilación de serinas y treoninas



Regulación génica: Regulación pretranscripcional

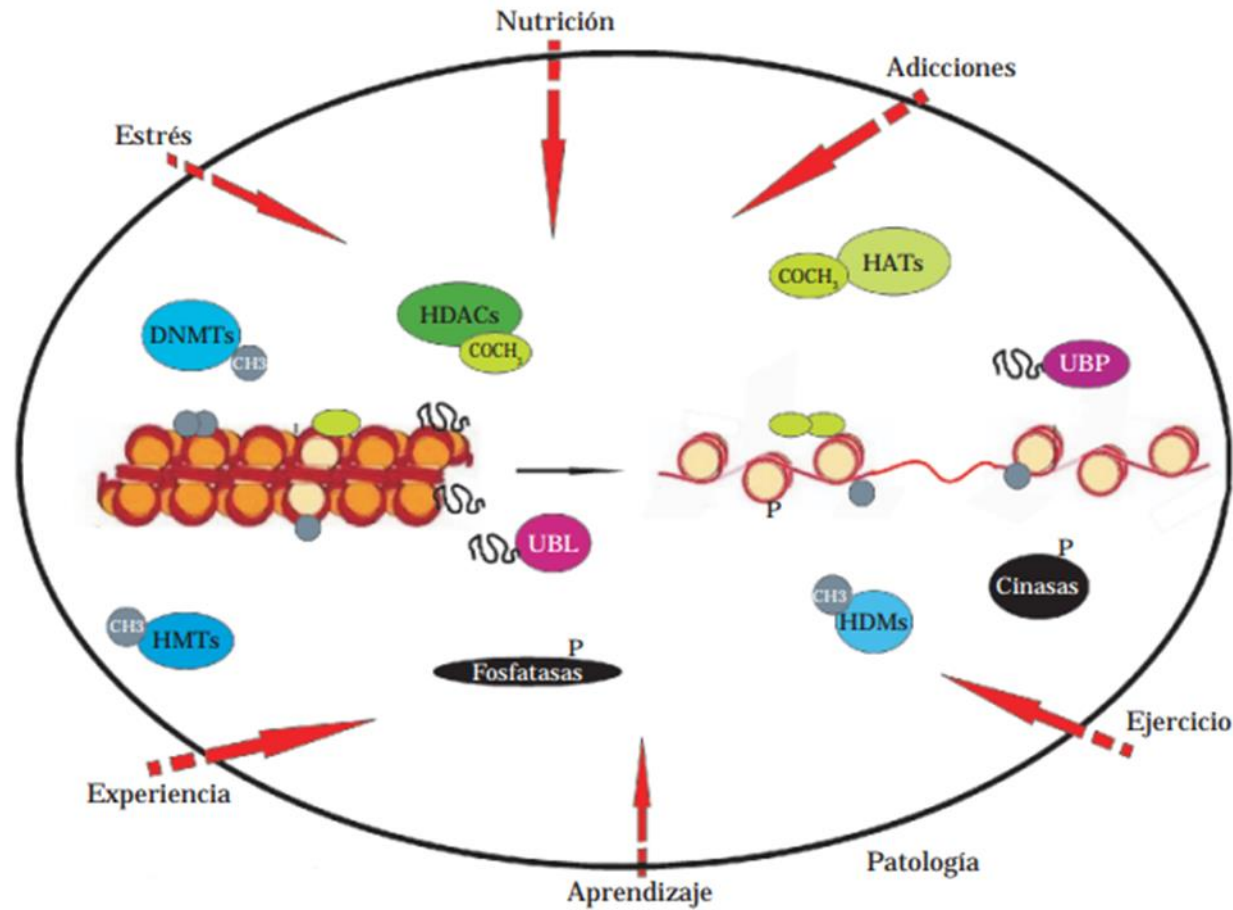
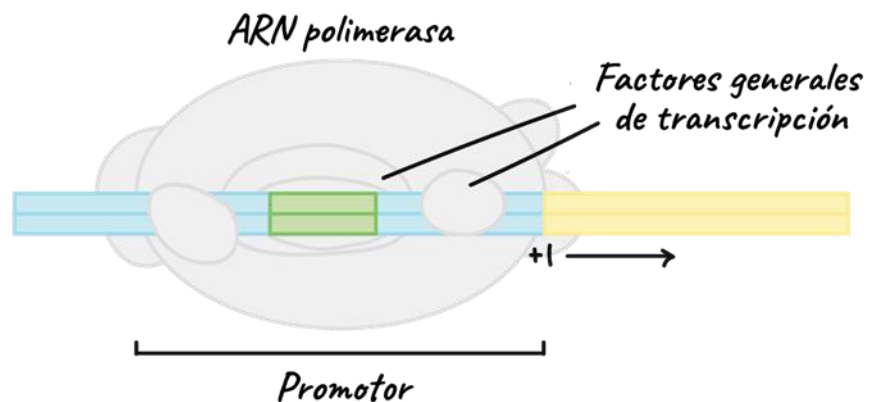


Figura 1. Modificaciones epigenéticas de la cromatina inducidas por estímulos ambientales.³

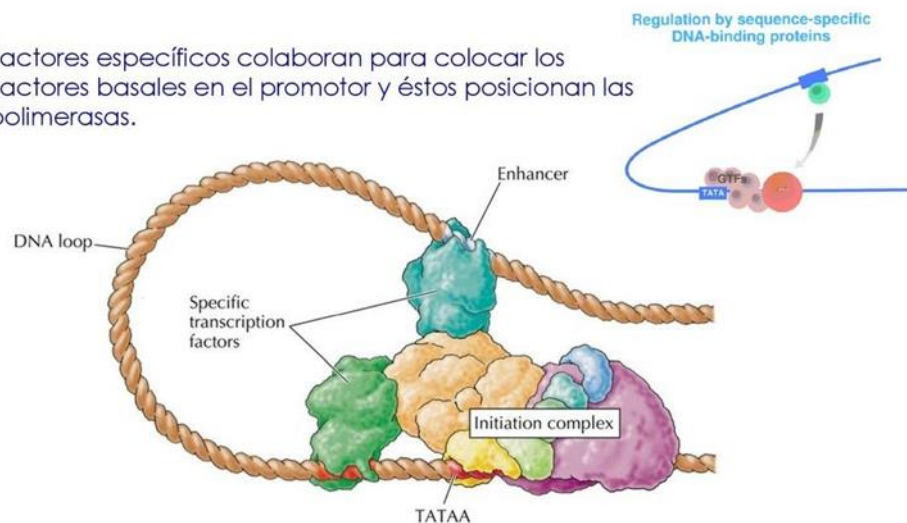
DNMTs, DNA metil-transferasas; HMTs, histona metil transferasas; HDMs, histona desmetilasas; HATs, histona acetil-transferasas; HDACs, histona deacetilasas; UBL, ubiquitina ligasas; UBP, ubiquitina proteasas. CH₃, grupo metilo; CO-CH₃, grupo acetilo; P, grupo fosfato.³

Regulación génica: Regulación transcripcional

Factores de transcripción

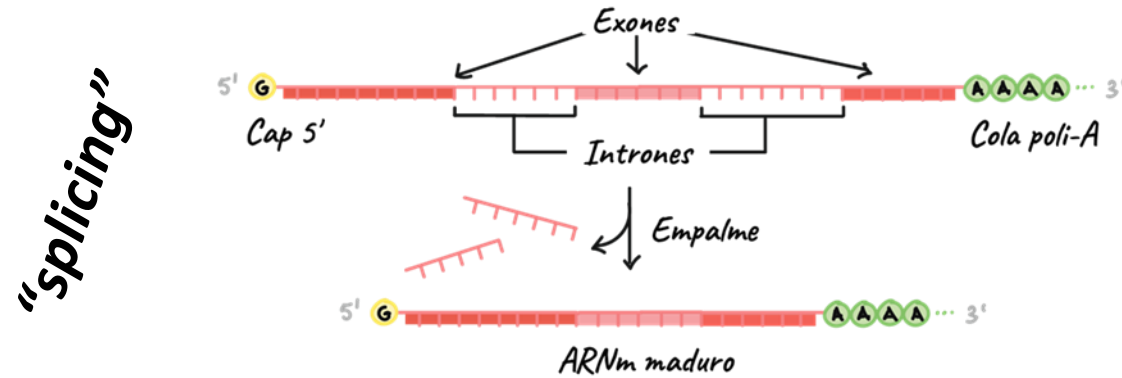


Factores específicos colaboran para colocar los Factores basales en el promotor y éstos posicionan las polimerasas.



Regulación génica: Regulación transcripcional

Procesamiento ARNm



"splicing" alternativo

es...tru...c...t...ur...a

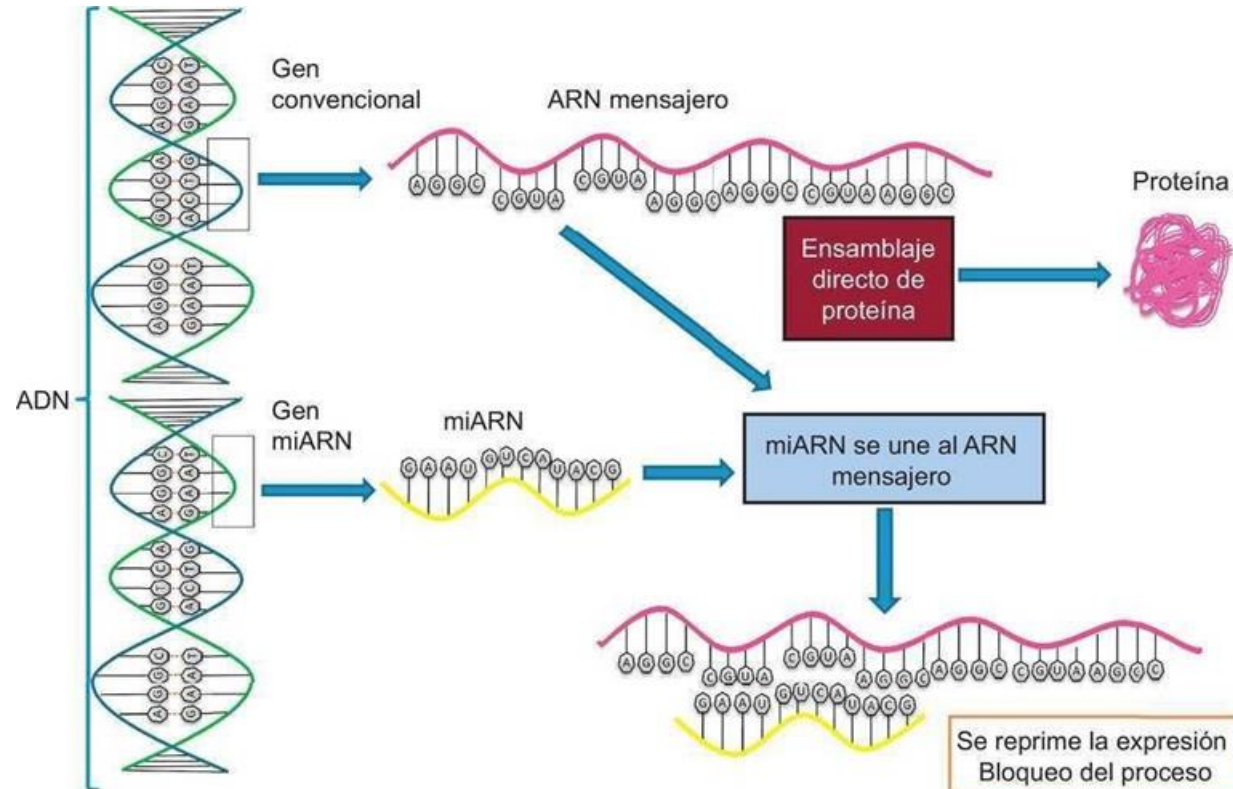


cura

truca

Regulación génica: Regulación transcripcional

Participación de los microARN

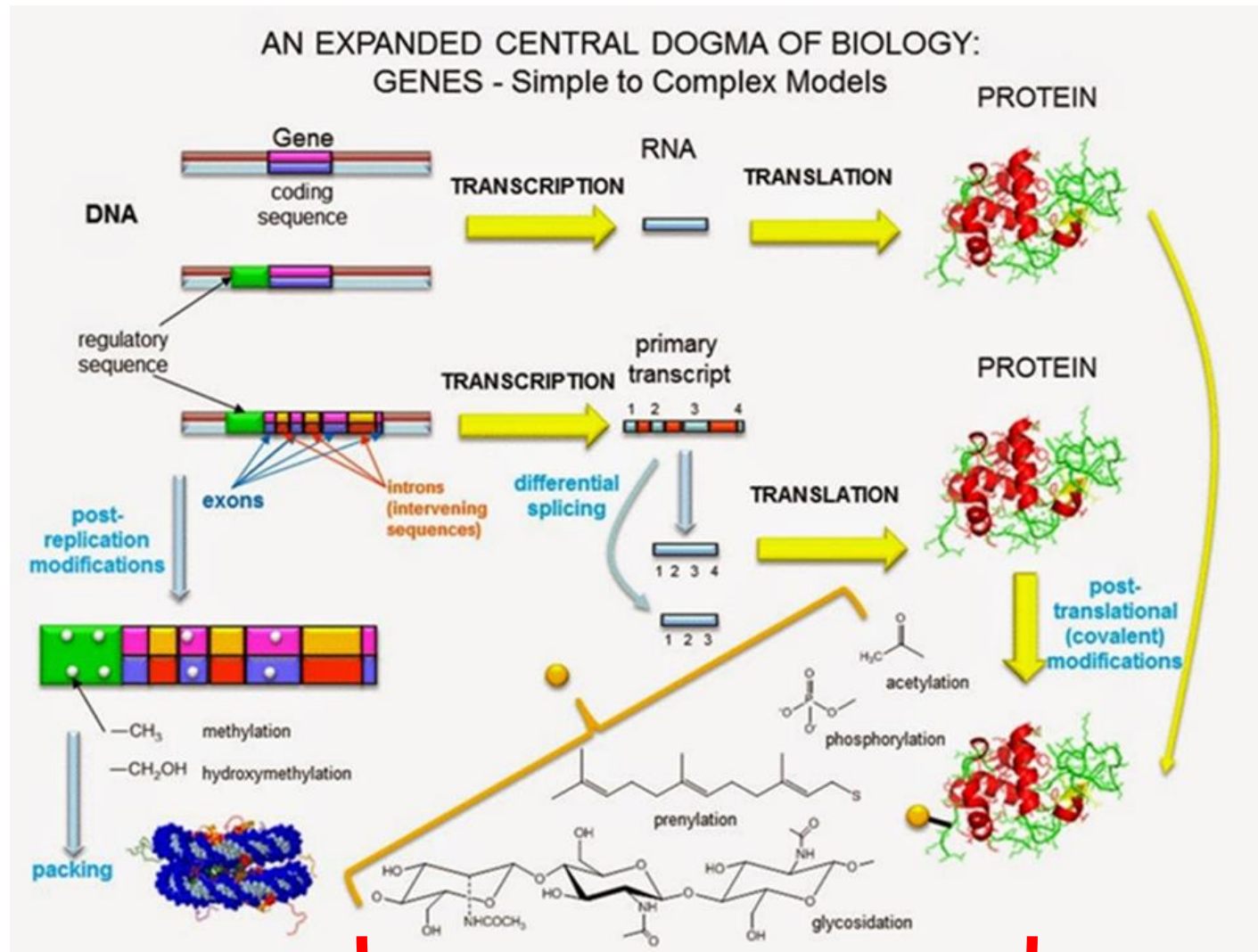


Rev Esp Cardiol. 2017;70:744-53

Núcleo

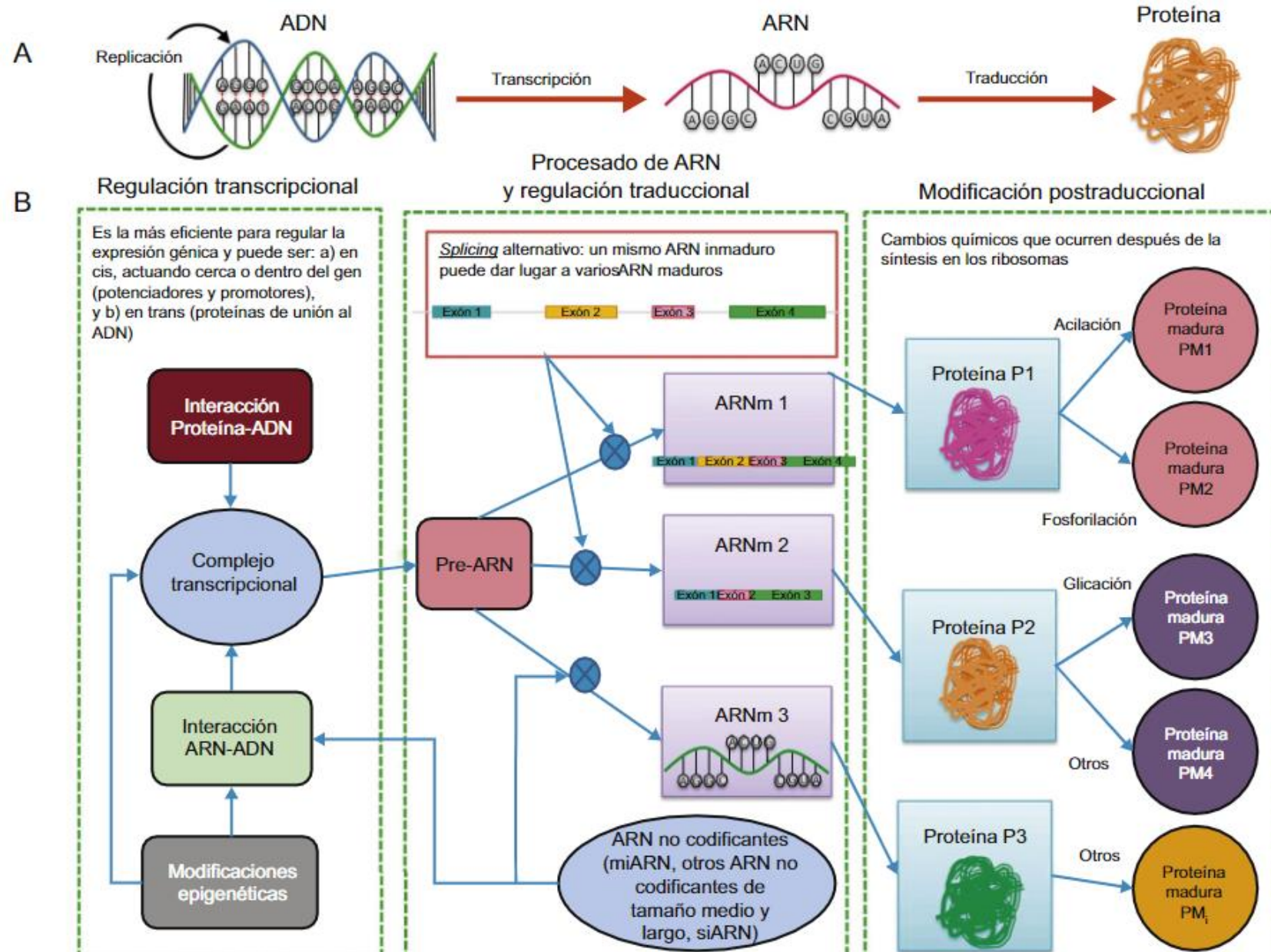
Citoplasma

Regulación génica: Regulación postranscripcional



Modificaciones de las proteínas

Regulación génica:



Regulación génica: A través de receptores nucleares

La superfamilia de los receptores nucleares y sus ligandos

Receptores Clásicos

ER estrógenos
PR progesterona
AR andrógenos
GR glucocorticoides
MR mineralocorticoides

TR hormonas tiroideas

RAR vitamina A

VDR vitamina D

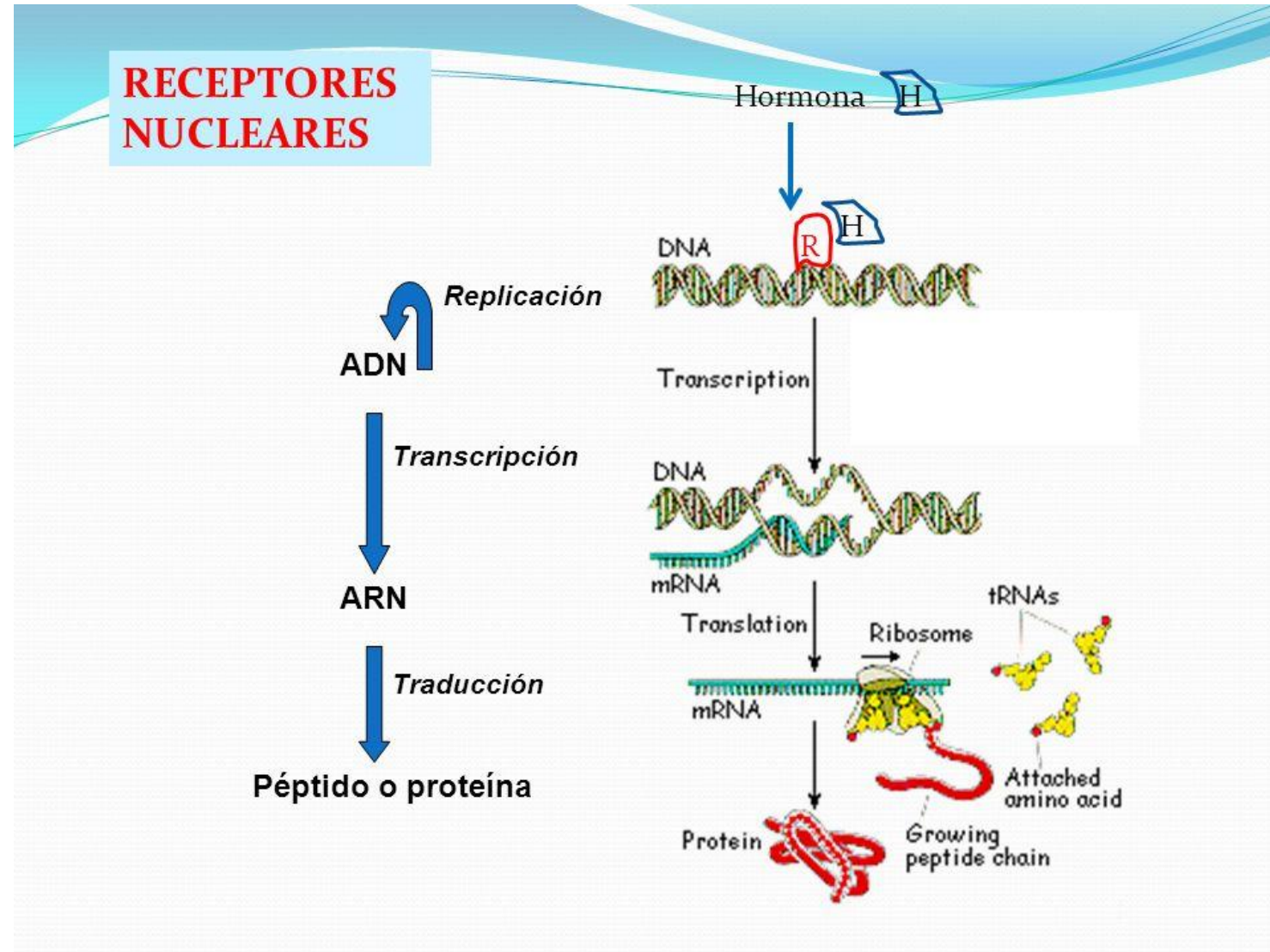
Receptores Huérfanos

RevErbA
COUP-TF
EAR2
ERR
NGF1-B
Nurr1
TLX
PNR
GCNF
DAX1
SHP

Receptores Adoptados

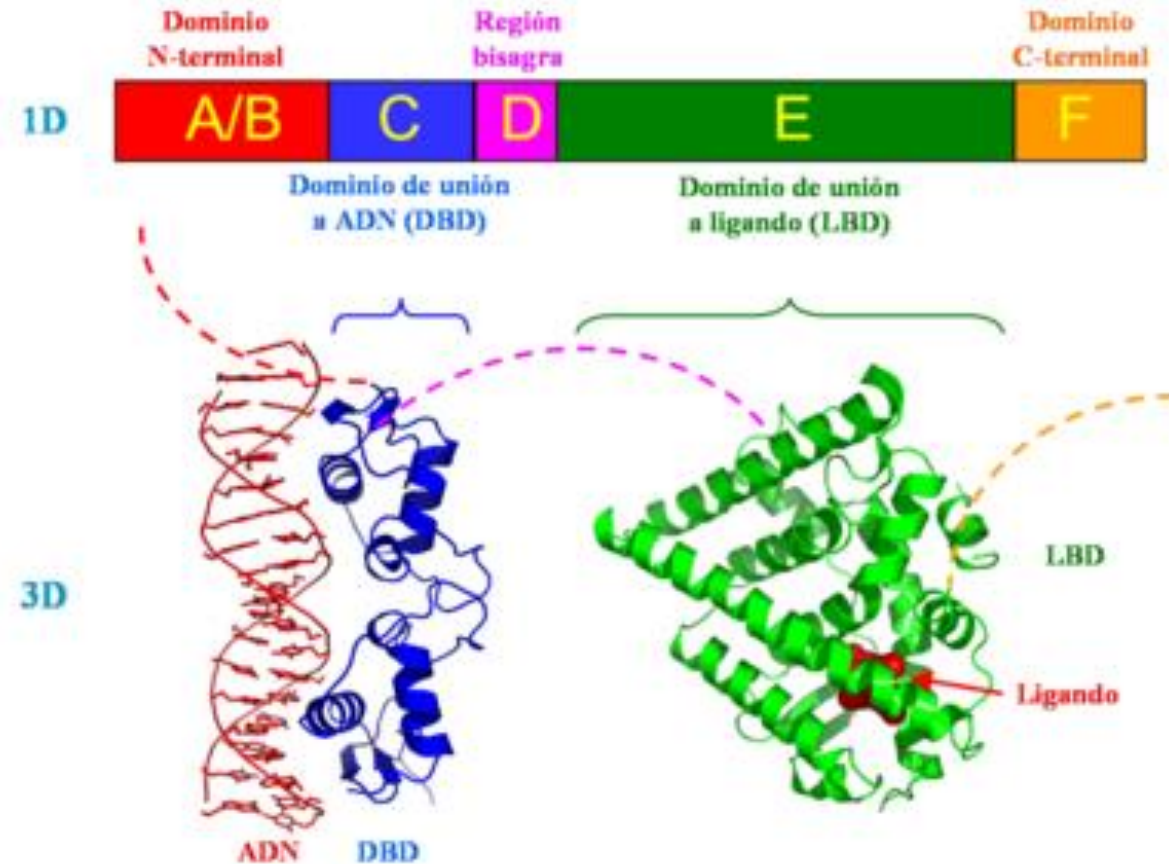
RXR 9-cis-RA
PPAR FA, prostag, leucotrienos
LXR oxisteroles
FXR ácidos biliares
PXR pregnanos
CAR androstanos
HNF4 ácidos grasos?
SF1 fosfolípidos?
LRH1 fosfolípidos?
ROR esteroides?

Regulación génica: A través de receptores nucleares

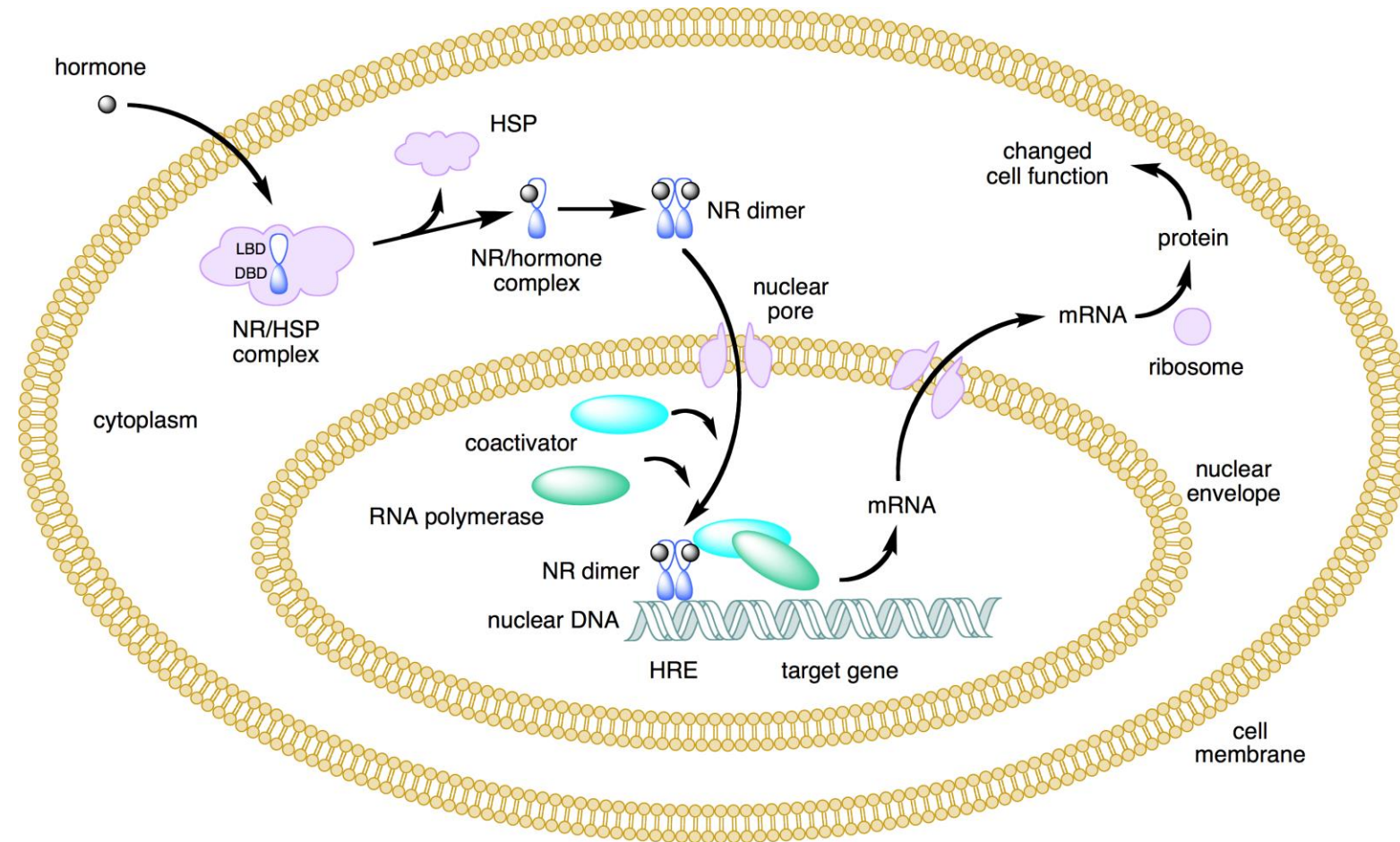


Regulación génica: A través de receptores nucleares

Organización estructural de los receptores nucleares



Regulación génica: A través de receptores nucleares

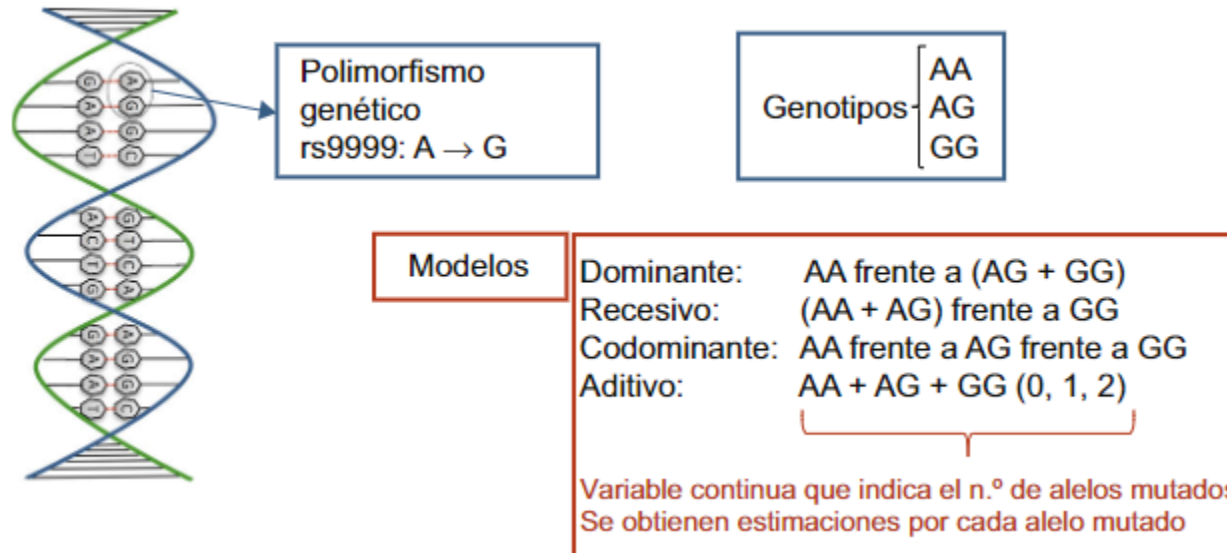


El patrón de la herencia genética

- Herencia mendeliana monogénica
 - Herencia autosómica dominante
 - Herencia autosómica recesiva
 - Herencia ligada al cromosoma X dominante
 - Herencia ligada al cromosoma X recesiva
- Herencia multifactorial
- Herencia mitocondrial



El patrón de la herencia genética



Epigenética

- Cambios en la estructura del material genético sin cambiar la secuencia de bases
- Característica de un mismo tipo celular, que se hereda de células madres a células hijas en células somáticas. En células germinales pueden heredarse a la siguiente generación.
- Puede explicar cómo los factores ambientales pueden influir en la función genómica
- Confieren estabilidad al material genético
- Las marca epigenéticas más estudiadas son:
 - La metilación del ADN
 - La acetilación de histonas
 - La formación de microARN





Gracias ;)

Susana Hospital Marchal