

San Alberto Magno 2024

El camino de la Genética a la Epigenética

Francisco Luque Vázquez

Profesor de Genética

El nacimiento de la Genética



Gregor Mendel es considerado como el padre de la Genética

Su gran descubrimiento: **la herencia es particulada (genes)**, 1865

El nacimiento de la Genética



Gregor Mendel



(b) Carl Correns



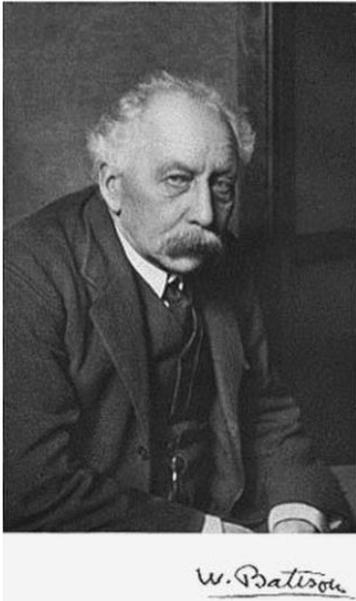
(c) Hugo de Vries



(d) Eric von Tschermak

Sin embargo la **Genética** nació como ciencia 35 años después, justo en **1900**

El nacimiento de la Genética

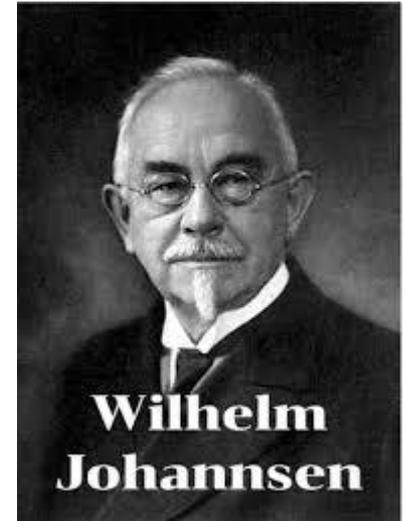


Genética viene de la palabra griega “**genetikos**”, que a su vez deriva de “**genesis**” y significa origen.

En 1905 es William Bateson (1861-1926) quién utiliza por primera vez la palabra **Genética** para definir a esta nueva disciplina científica.

Cuatro años más tarde se acuñó el término **Gen**. Fue el botánico danés Wilhelm Johannsen quien utilizó por primera vez el término gen para describir a los factores Mendelianos.

También hizo distinción entre la apariencia externa (fenotipo) y sus caracteres genéticos (genotipo).

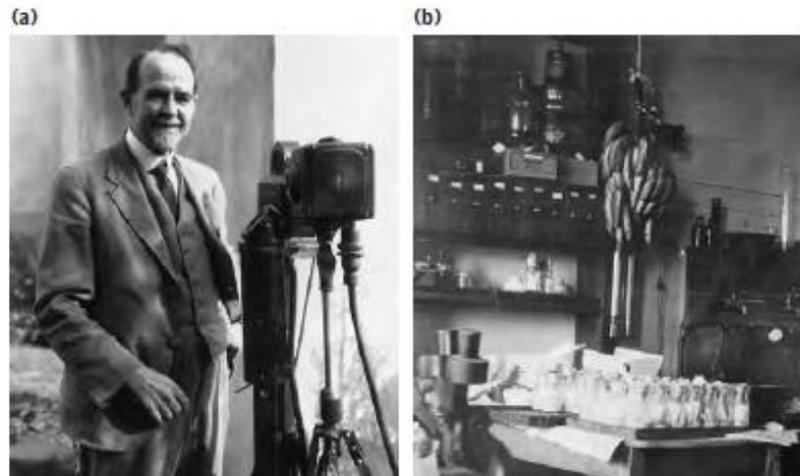


La existencia de los genes permitió tener un objeto de estudio concreto y fue muy útil para el desarrollo de esa nueva ciencia llamada Genética

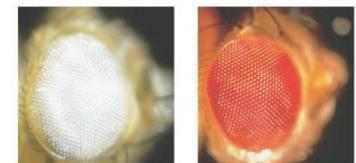
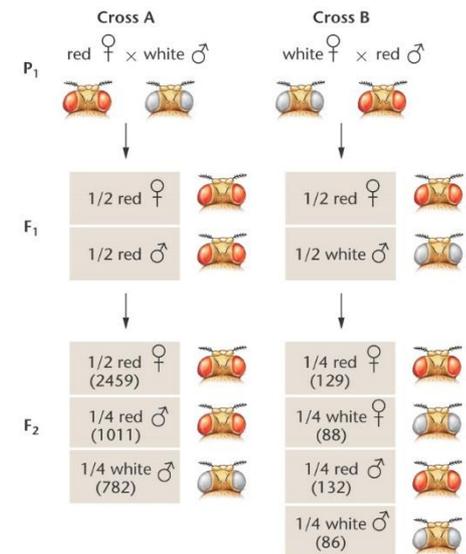
Los genes

Hasta mediados del siglo XX el conocimiento que teníamos de los genes se debía exclusivamente a su efecto fenotípico y por como la aparición de mutaciones alteraba el fenotipo de los portadores.

Muchos genetistas confirmaron y extendieron los principios de la herencia definidos por Mendel. Cabe destacar los trabajos de **Thomas Morgan demostrando que los genes están en los cromosomas** y concretamente la herencia ligada al cromosoma X (herencia ligada al sexo).

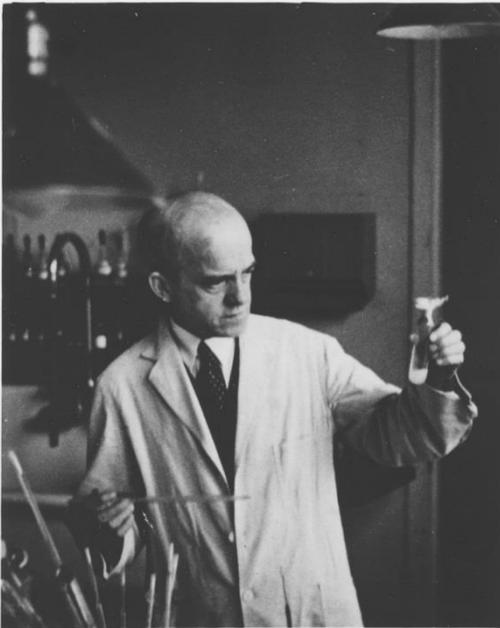


4.11 Thomas Hunt Morgan's work with *Drosophila* helped unravel many basic principles of genetics, including X-linked inheritance. (a) Morgan. (b) The Fly Room, where Morgan and his students conducted genetic research. [Part a: AP/Wide World Photos. Part b: American Philosophical Society.]



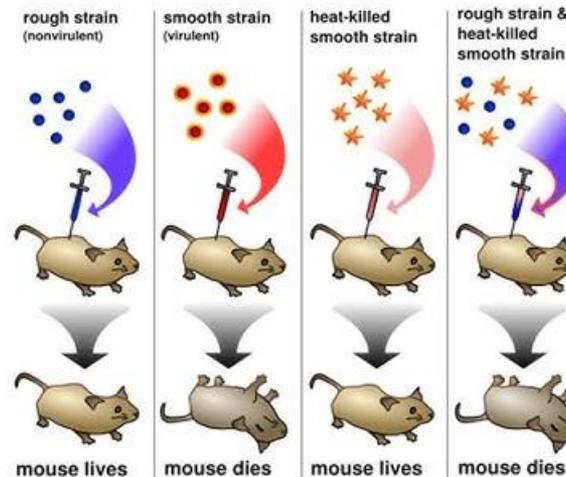
La naturaleza del gen

En ese contexto cabía preguntarse por la naturaleza física de la información genética, es decir de los genes.



Oswald Avery 1944

Avery, MacLeod y McCarty demostraron que la información genética residía en el **ADN**, ya que el “**principio transformante**” se destruía con el uso de DNAsa, enzima que destruye el ADN, pero no con proteasas o con RNAsa.



**Transformation:
Robert Griffith (1928)**

El ADN

El siguiente objetivo era conocer mejor el ADN y para ello era esencial determinar su estructura.

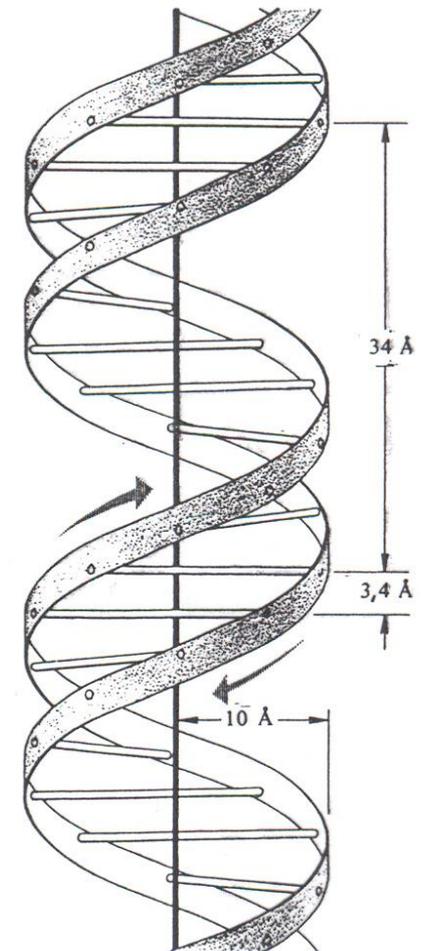
En 1953 Watson y Crick publicaron la estructura de doble hélice del ADN.



J. D. Watson y F. H. Crick



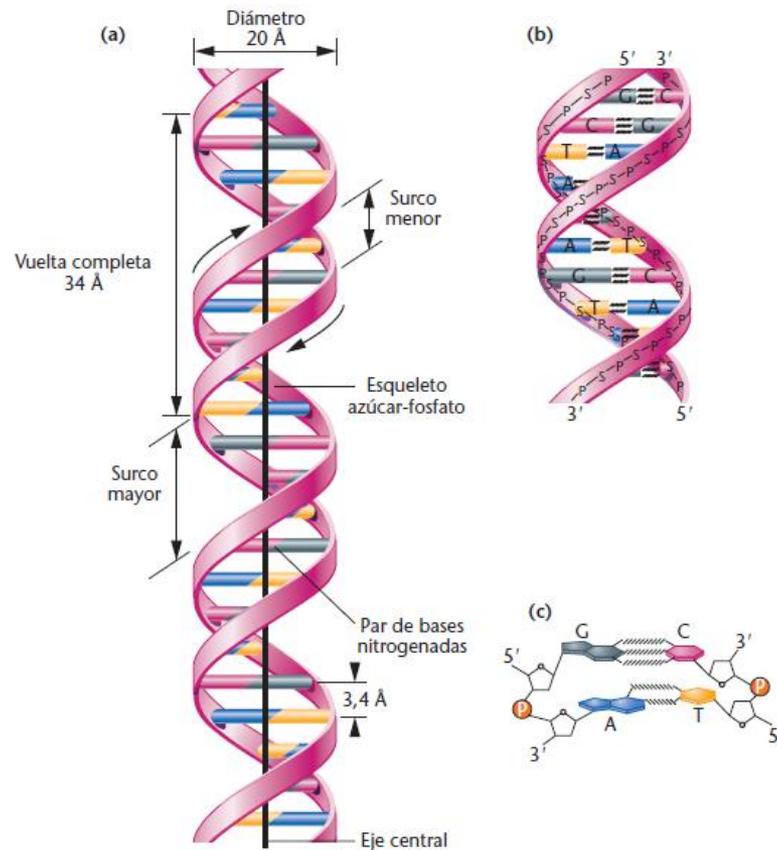
R. Franklin



El ADN

Es clave el emparejamiento de bases complementarias, esto permite a las células hacer copias idénticas de las moléculas del ADN.

La información genética está en forma de **secuencia de bases** en el ADN.



Secuenciación del ADN

El siguiente hito fue ser capaz de leer los genes, es decir obtener la secuencias de bases del ADN.

En 1975, Frederick Sanger publicó un método de secuenciación de ADN que ha resultado tremendamente útil hasta nuestros días.



Frederick Sanger

Método manual usando ³⁵S

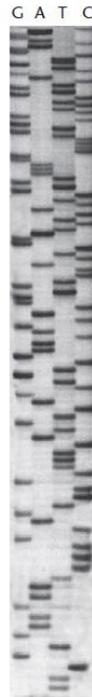
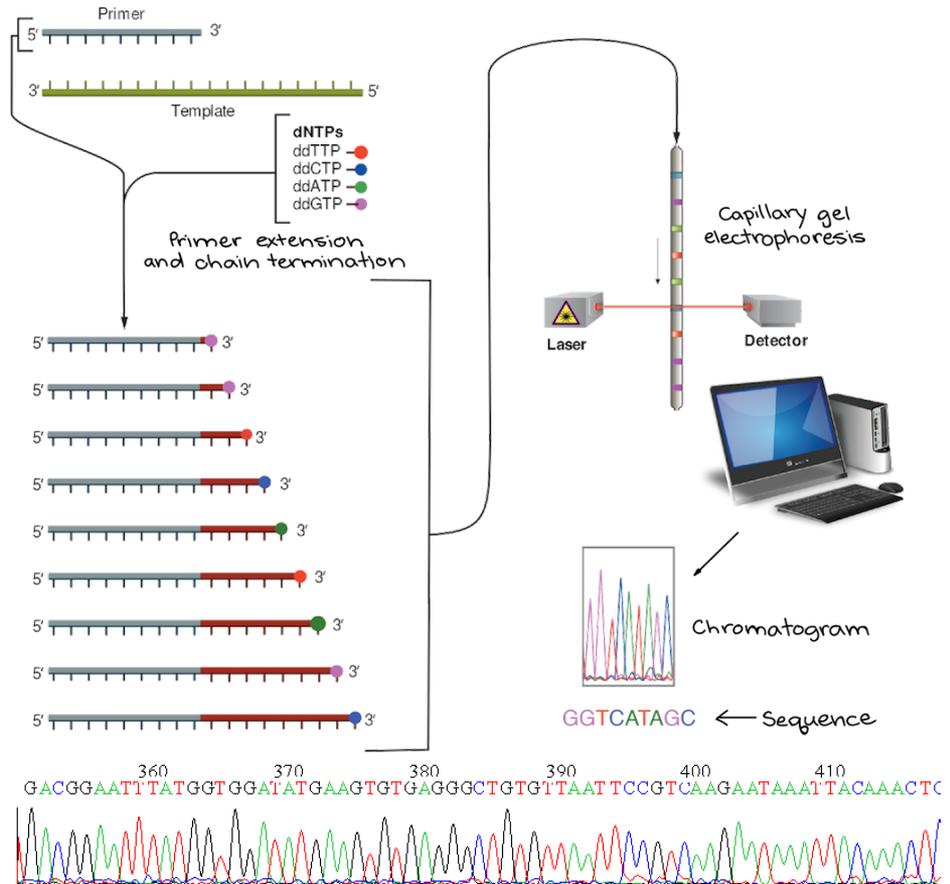


FIGURA 19.27 Gel de secuencia de DNA que muestra la separación de los fragmentos recién sintetizados en las cuatro reacciones de secuenciación (una por carril). Para obtener la secuencia de bases del fragmento de DNA, el gel se lee desde la base, empezando por la banda más baja sea cual fuere su carril, después la siguiente, etcétera.

Secuenciación automática usando fluorescencia



Secuenciación masiva del ADN (NGS)

Ya en el siglo XXI han surgido nuevas tecnologías de secuenciación del ADN que permite secuenciar genomas enteros, es la Next Generation Sequencing (NGS).

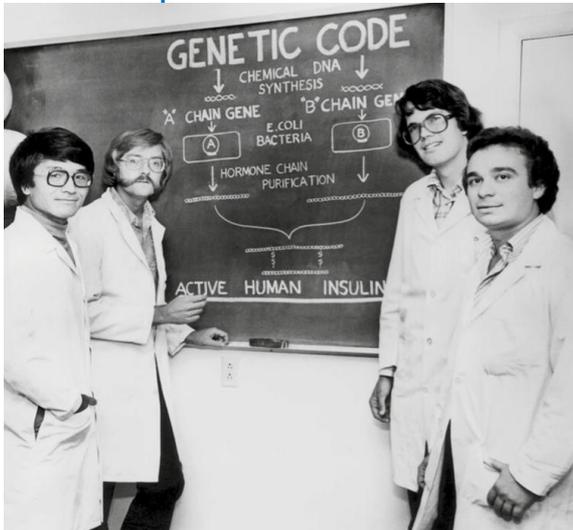
- Una revolución en la capacidad y el coste de la secuenciación.
- Algunos sistemas actualmente disponibles:
 - **NovaSeq X Series:** 8 Tb/run, 2 x 150 pb/sec y 17-48 h/run.
 - **PacBio Sequel II System:** Puede secuenciar moléculas individuales de 30 Kb de media y hasta 20 Gb por SMRT Cell (16 SMRT Cells).
 - **PacBio HiFi:** 99,9% de fidelidad en la secuenciación.
 - **Oxford Nanopore:** Puede secuenciar secuencias de alto peso molecular, es portable, análisis en tiempo real. Alta tasa de error, secuencia las dos cadenas.



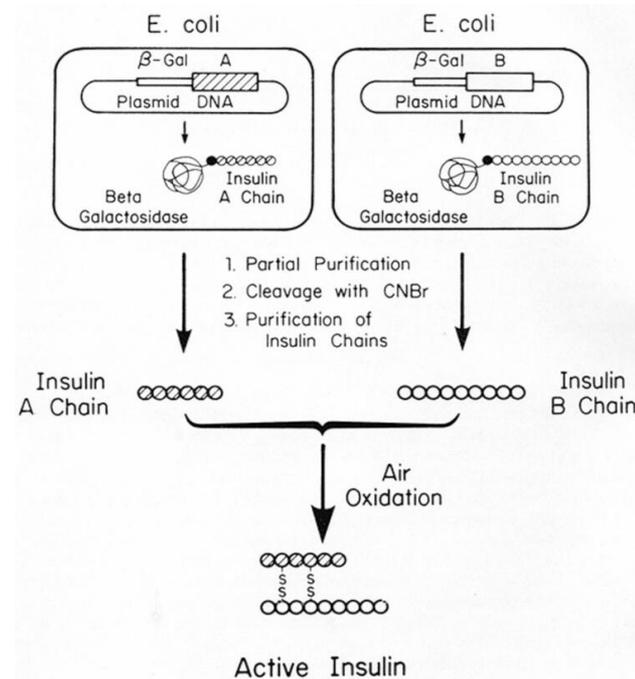
Ingeniería Genética

A mediados de los años 70 del siglo pasado se desarrolló la capacidad de manipular las secuencias de ADN y por consiguiente los genes, se podían clonar, secuenciar e incluso modificar, nació la **Ingeniería Genética**.

En 1978 y 1979 se clonaron satisfactoriamente en *E. coli* las hormonas **somatostatina** y luego la **insulina**. La exitosa producción de insulina humana en bacterias proporcionó, por primera vez, una fuente práctica y escalable de **insulina humana** y resultó en la **aprobación, en 1982, de la insulina humana para el tratamiento de los diabéticos**.



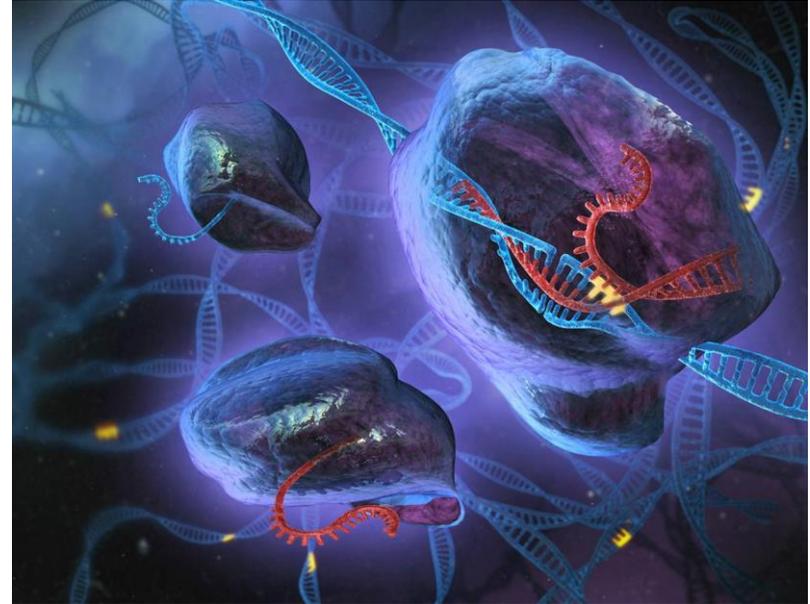
Científicos del proyecto insulina. De izquierda a derecha: K. Itakura, A.D. Riggs, D.V. Goeddel, and R. Crea.



Edición de genes



Francisco J. Martínez Mojica, descubridor del sistema CRISPR-CAS 9



Sistema de edición génica de alta precisión basado de CRISPR-CAS 9



Charpentier y Doudna recogiendo el Premio Princesa de Asturias en 2015.

Junio de 2012

Charpentier, junto con Jennifer Doudna, de la Universidad de California en Berkeley, anuncia la creación de un sistema artificial para dirigir a Cas9 al lugar donde se desea.



Posteriormente recibieron el Premio nobel de química 2020.

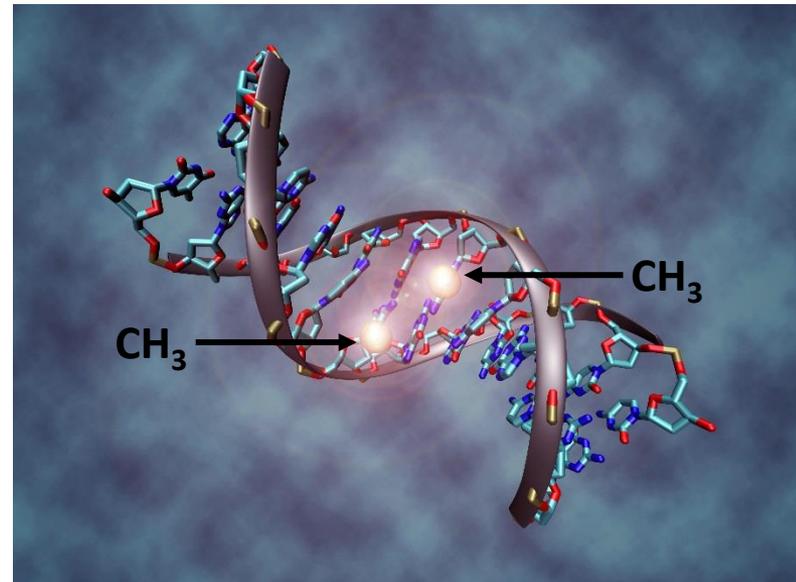
El genoma

Desde Mendel sabemos que los genes son para toda la vida, las células de un ser vivo tienen una información genética que se mantiene estable para toda la vida.

El genoma es la secuencia total de ADN que posee un organismo en particular

Eventualmente puede surgir alguna mutación, pero eso solo afecta a esa célula y el resto del organismo permanece con el genoma intacto.

Sin embargo, hoy sabemos que **el genoma en cierto modo está influido por factores externos**. Es lo que actualmente llamamos **Epigenética**.



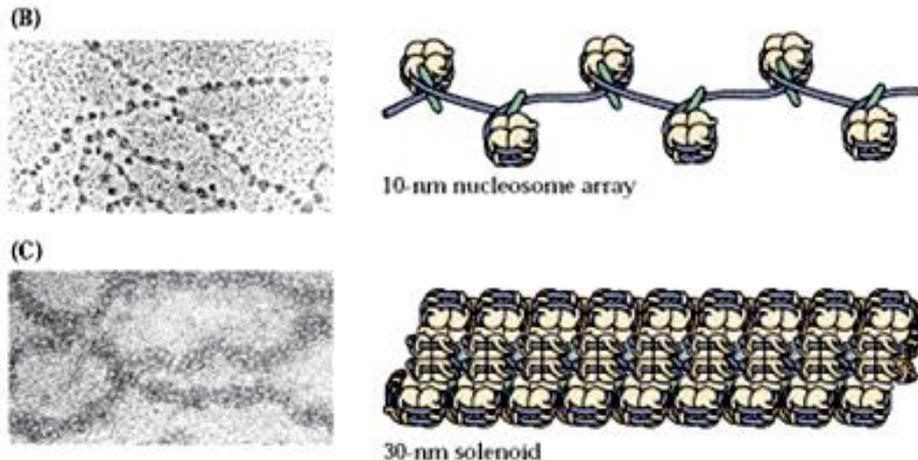
La Epigenética

El término "**epigenética**" fue introducido en 1942 por el embriólogo Conrad Waddington, quien, lo relacionó con el concepto de "epigénesis" del siglo XVII, lo definió como el complejo de procesos de desarrollo entre el genotipo y el fenotipo.

Sin embargo la **Epigenética** no se ha desarrollado hasta el siglo XXI.

¿Qué nos enseña la Epigenética?

- El ADN unido a nucleosomas se llama **cromatina**.
- La cromatina puede tener diferentes estados de compactación.
- Cuando está **muy compactada** los **genes** no son accesibles y **no se pueden expresar**.
- Cuando está **poco compactada** los **genes** son accesibles y **se pueden expresar**.

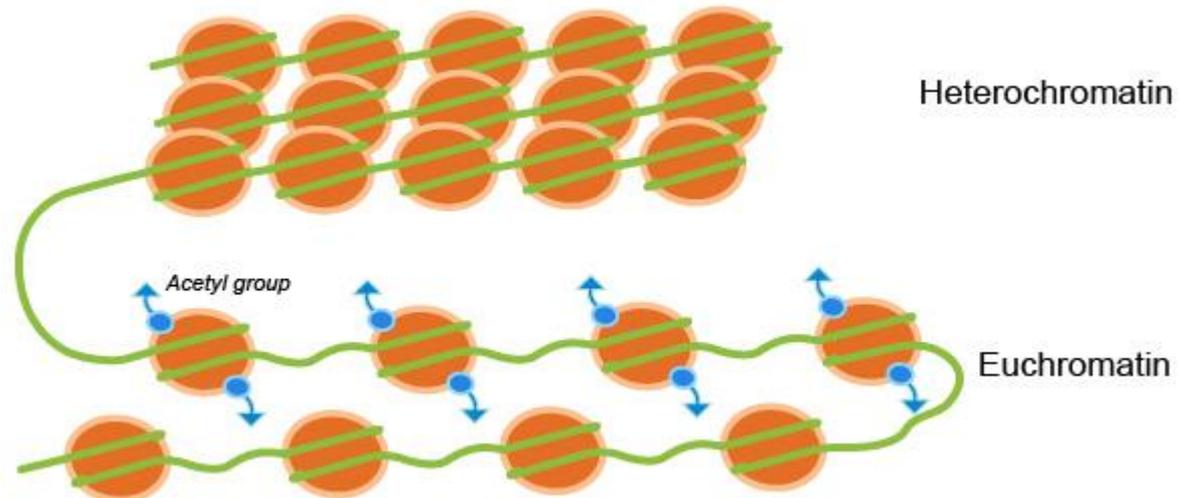


La Epigenética

¿Qué determina que la cromatina esté más o menos compactada?

Hay diferentes señales que influyen en el estado de compactación de la cromatina, pero vamos a señalar los dos más relevantes:

- **Acetilación de histonas.**
- Metilación del ADN.

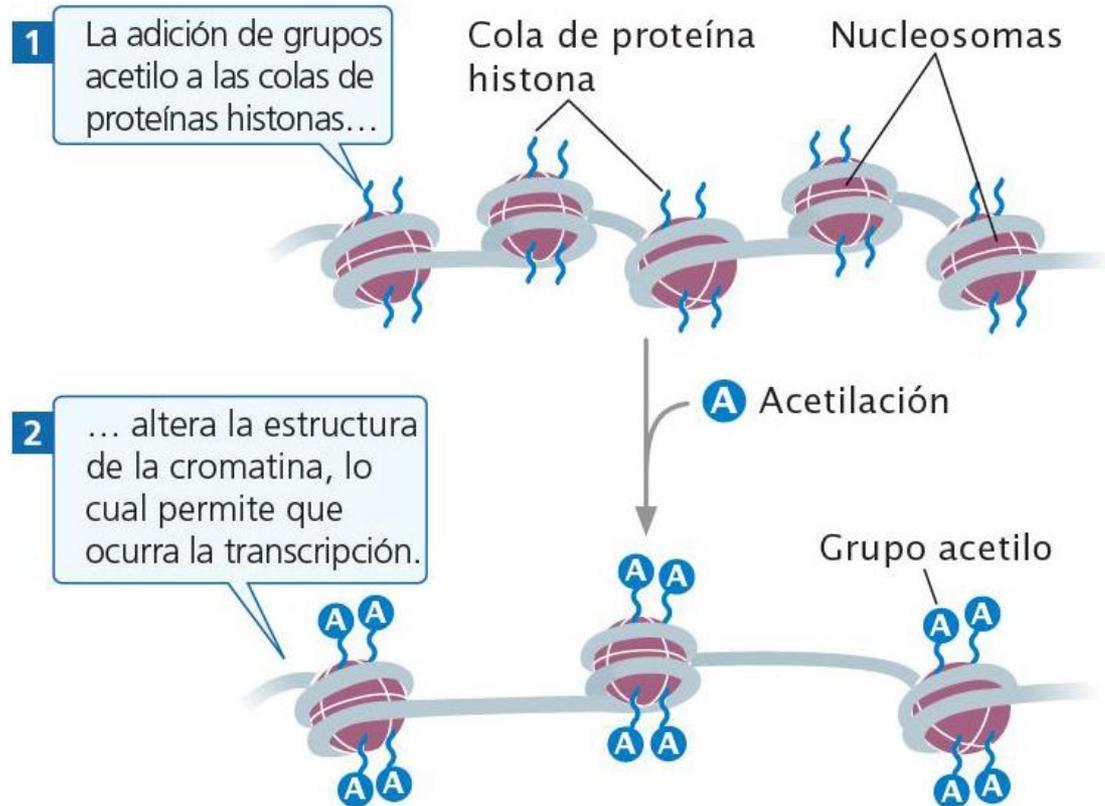


La Epigenética

¿Qué determina que la cromatina esté más o menos compactada?

Hay diferentes señales que influyen en el estado de compactación de la cromatina, pero vamos a señalar los dos más relevantes:

- **Acetilación de histonas.**
- Metilación del ADN.



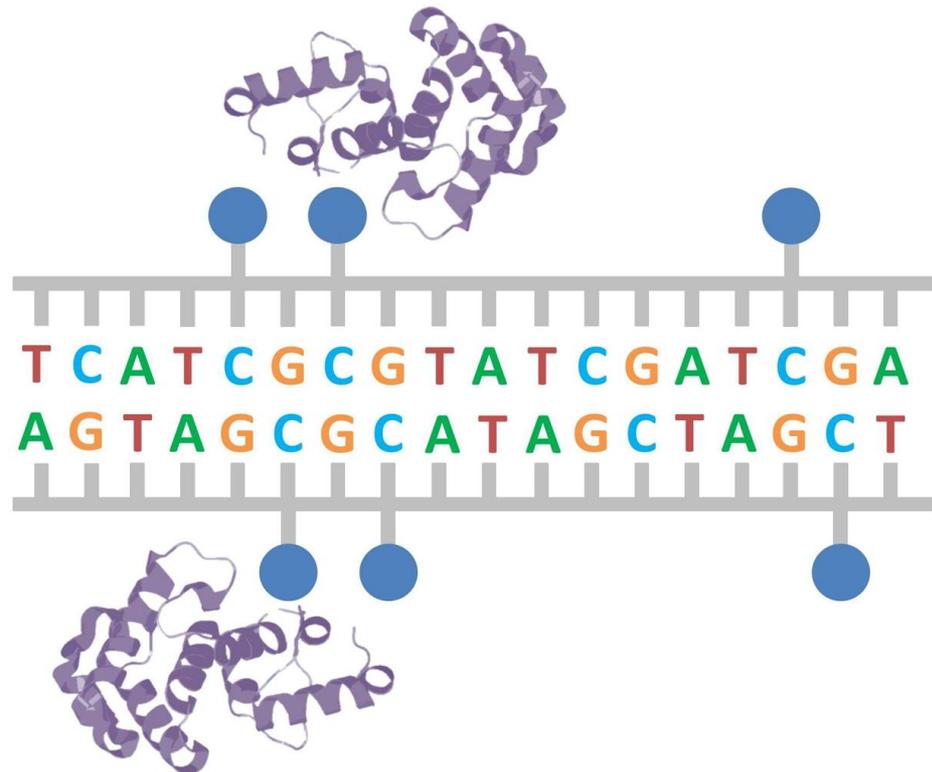
La Epigenética

¿Qué determina que la cromatina esté más o menos compactada?

Hay diferentes señales que influyen en el estado de compactación de la cromatina, pero vamos a señalar los dos más relevantes:

- Acetilación de histonas.
- **Metilación del ADN.**

La metilación de secuencias **CG** es una potente señal epigenética

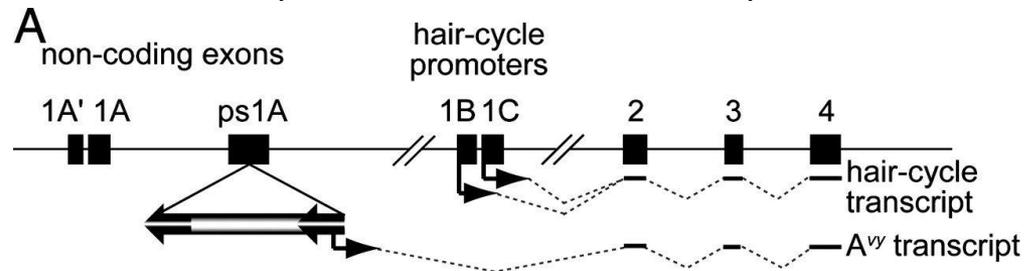


La Epigenética

¿Qué determina que la cromatina esté más o menos compactada?

Hay diferentes señales que influyen en el estado de compactación de la cromatina, pero vamos a señalar los dos más relevantes:

- Acetilación de histonas.
- **Metilación del ADN.**



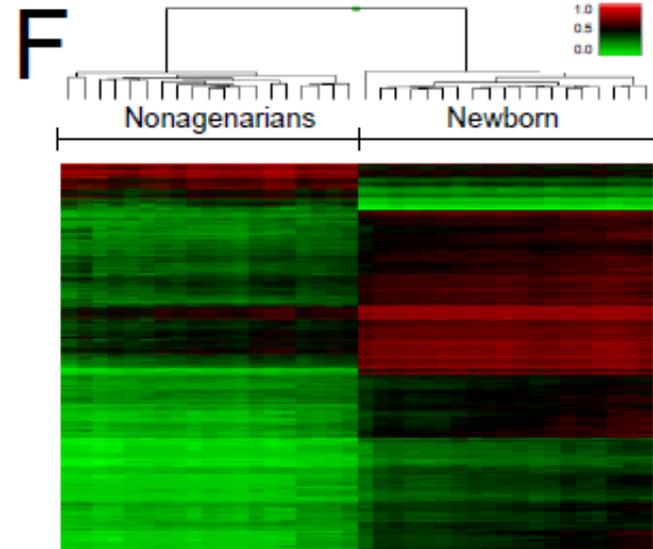
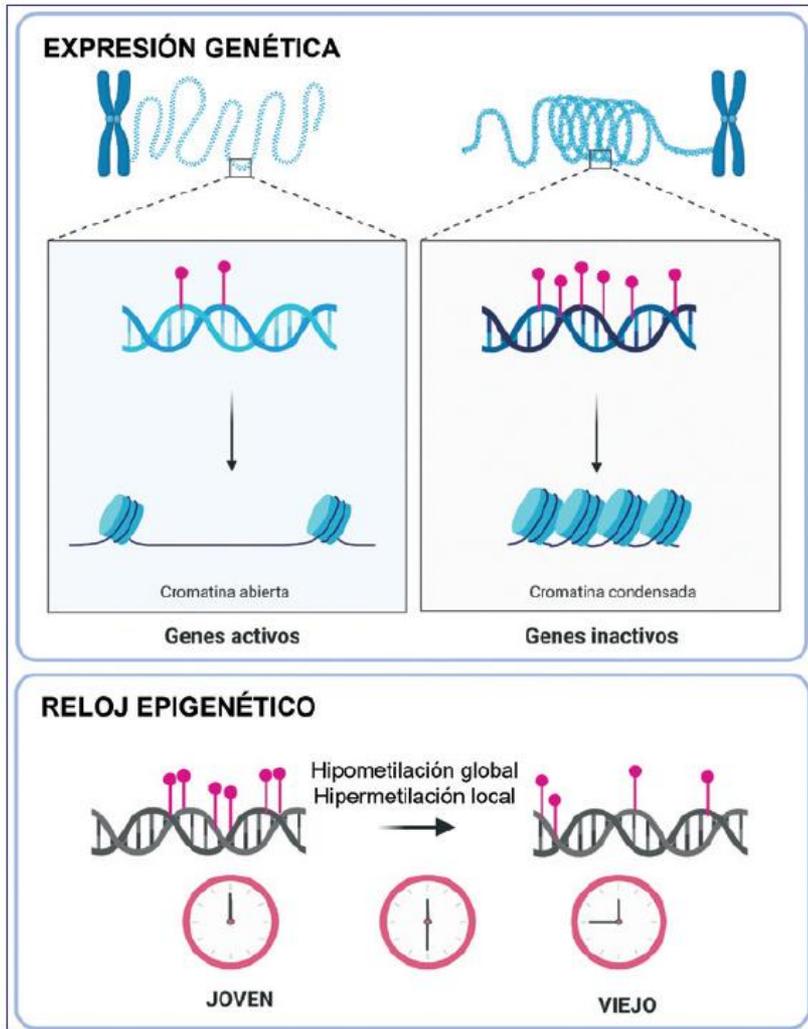
La variación de la metilación del ADN en el locus agouti produce diferentes colores de pelaje en los ratones. Este color es estable durante toda la vida del ratón.



Cropley et al, "Germ-line epigenetic modification fo the murine Avy allele by nutritionalsupplementation", PNAS 103:17308-17312, 2006. National Academy of Sciences, USA.

Si durante la gestación se suplementa la alimentación con un donador de grupos metilo se llega a conseguir la coloración agouti (normal) del ratón.

El reloj epigenético



The Distinct DNA Methylomes of Newborns and Nonagenarians (M. Esteller)

Figura 3. El nivel de la metilación del ADN regula la expresión genética. Así, un bajo nivel de metilación conduce a una cromatina abierta y a una activa expresión de genes, mientras que una alta metilación conduce a una cromatina condensada y a la inactivación de genes específicos. Con el envejecimiento, el grado de metilación disminuye (hipometilación global) y sitios específicos del ADN presentan altos niveles de metilación (hipermetilación local). Estos cambios en los patrones de metilación del ADN se usan como un reloj epigenético para estimar y predecir la edad biológica de un individuo.

Epigenética y cáncer

Normal cell

Active transcription

TSG expressed

Tumor cell

DNMT

Blocked transcription

TSG silencing

Focal hypermethylation

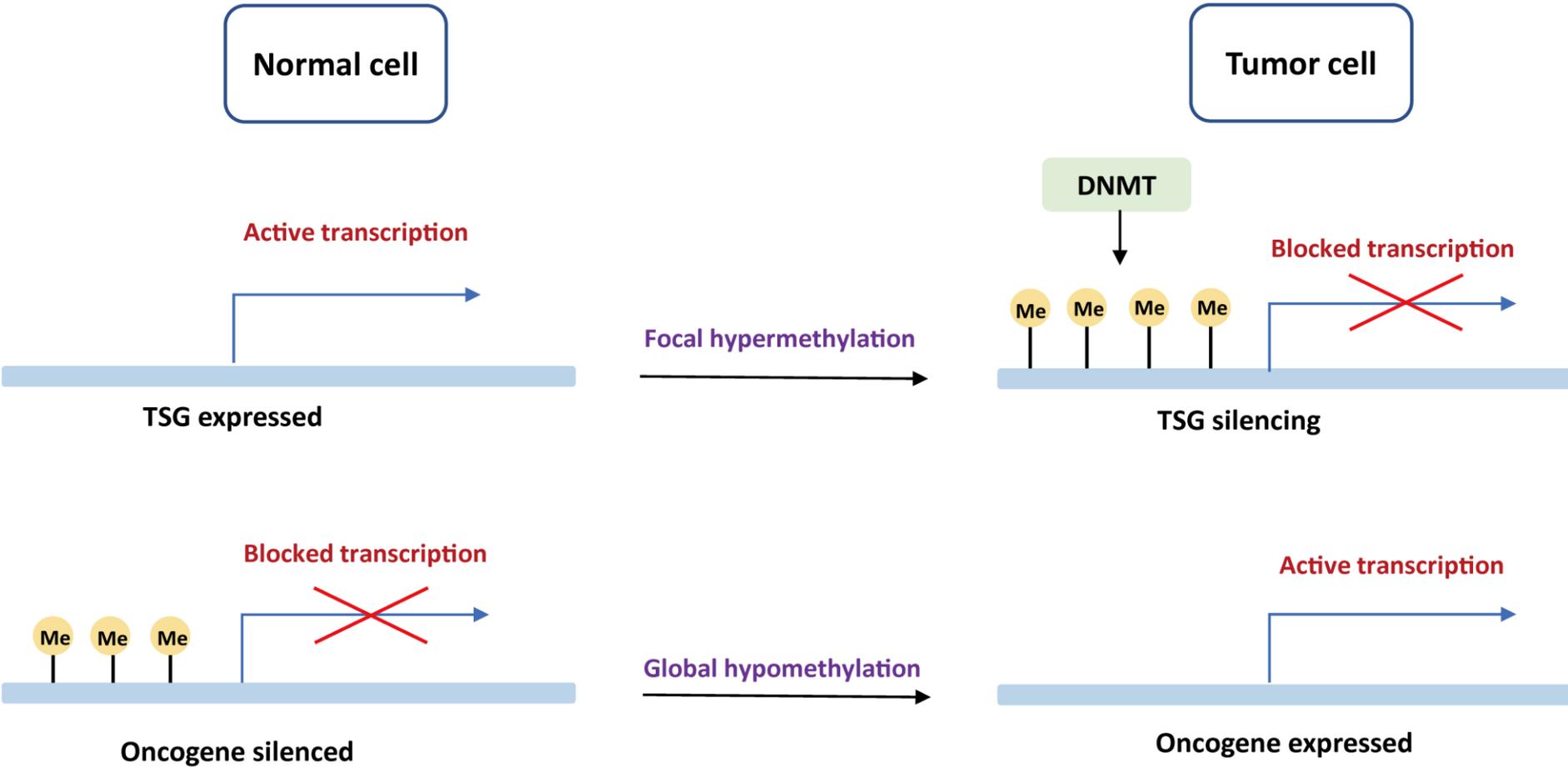
Blocked transcription

Oncogene silenced

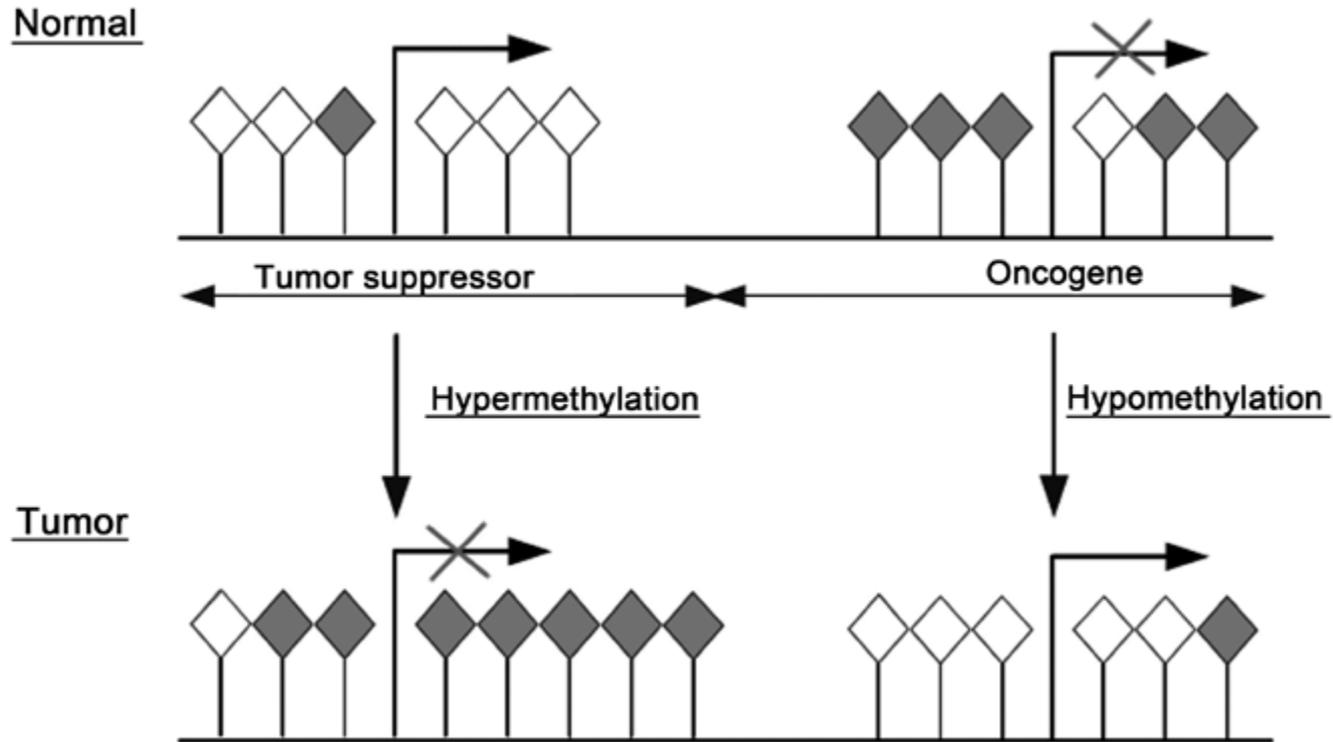
Global hypomethylation

Active transcription

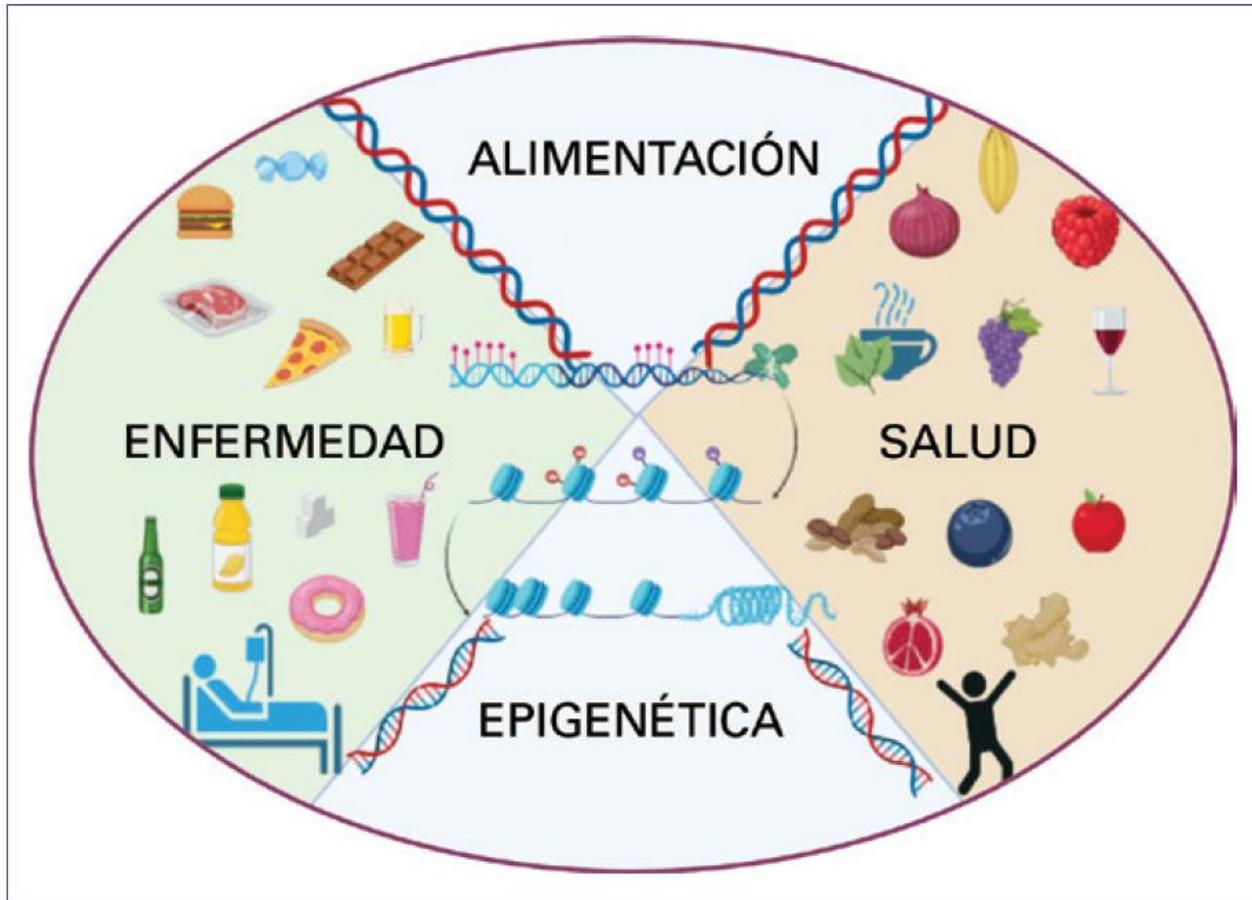
Oncogene expressed



Epigenética y cáncer

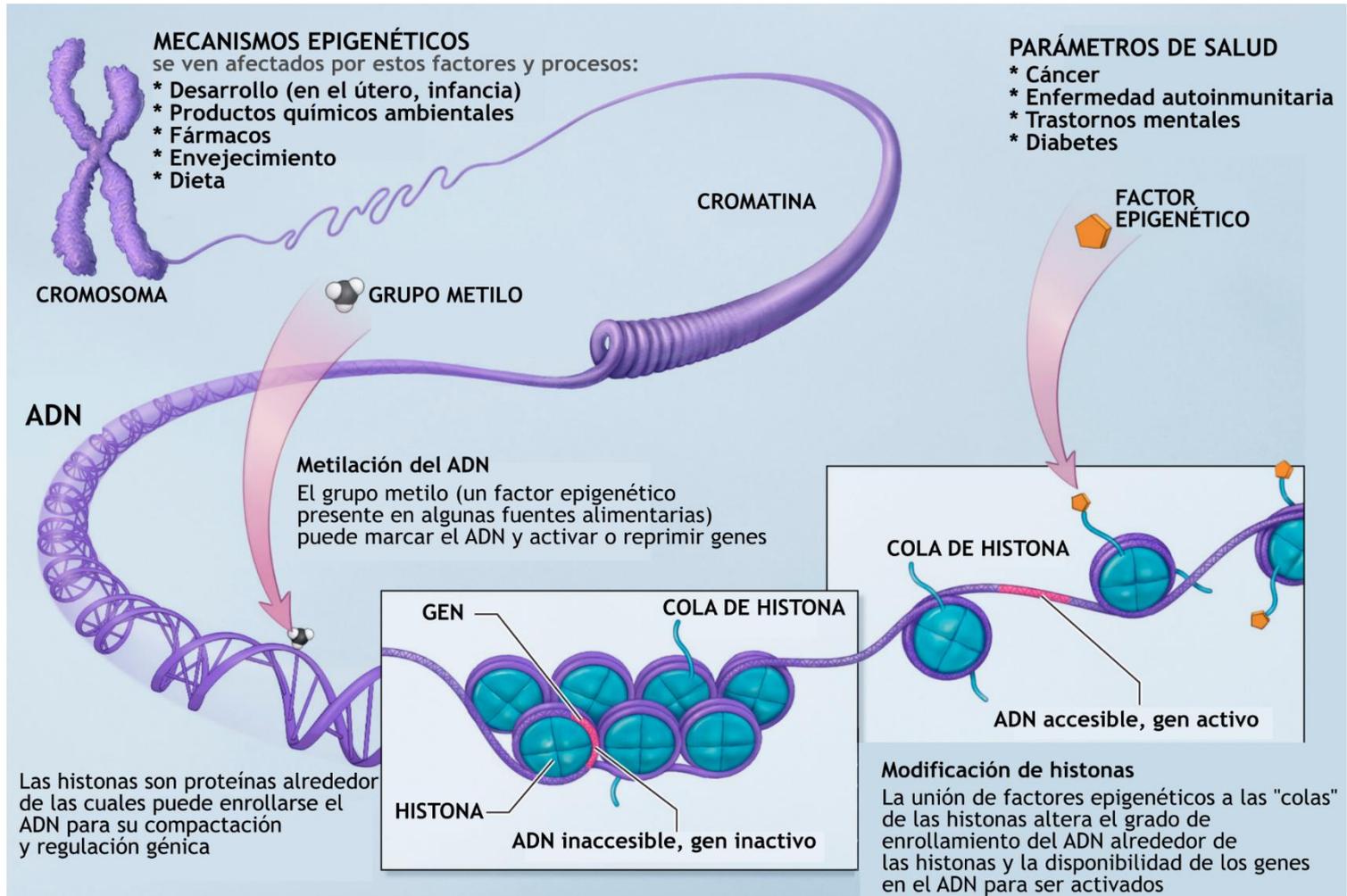


Epigenética y salud



La decisión de llevar una dieta saludable o no saludable tiene un efecto directo en el estado de salud/enfermedad. Se sabe que **una dieta rica en compuestos naturales benéficos puede provocar modificaciones epigenéticas** que nos ayudan a **prevenir enfermedades como el cáncer**. En el caso contrario, una dieta deficiente en nutrientes también puede ocasionar cambios epigenéticos que favorecen el desarrollo de enfermedades.

La Epigenética

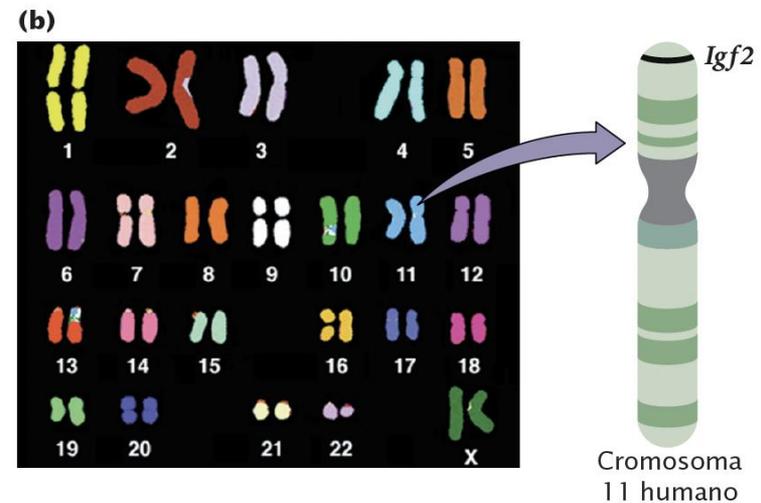
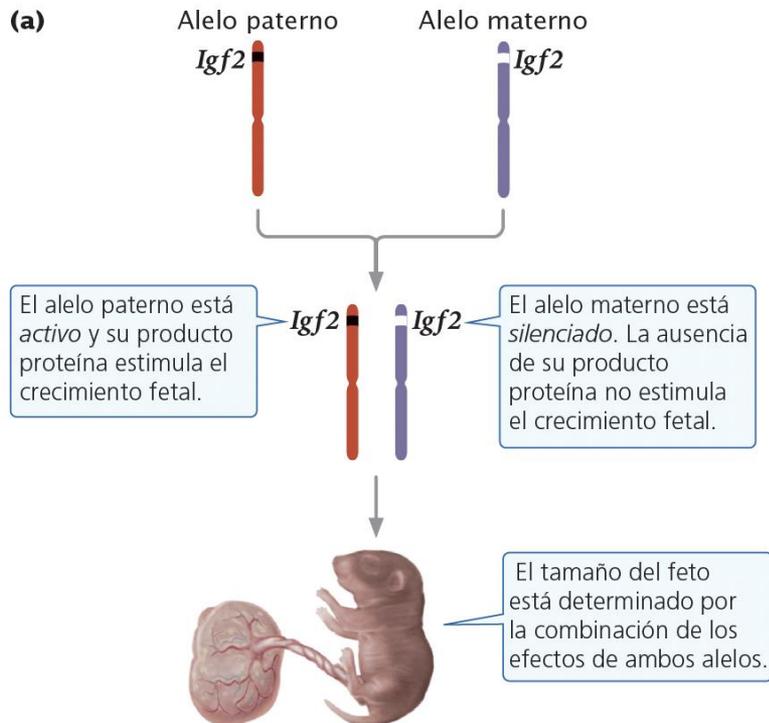


Transmisión a la descendencia de las señales epigenéticas

Impronta genómica

Durante el desarrollo embrionario se produce primero un borrado masivo de las señales epigenéticas y después se van silenciando genes mediante oleadas de metilación de genes.

Sin embargo, hay **algunos genes que escapan de este borrado** y mantienen señales epigenéticas presentes en el espermatozoide o en el ovulo.



La impronta genómica del gen *Igf2* en ratones y seres humanos afecta el crecimiento fetal.

(a) El alelo paterno *Igf2* está activo en el feto y la placenta, mientras que el alelo materno está silenciado. (b) El locus *Igf2* humano se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11; el locus *Igf2* en los ratones se encuentra en el cromosoma 7.

San Alberto Magno 2024

**Muchas gracias por vuestra
atención**