

XENOMA. PROXECTO XENOMA



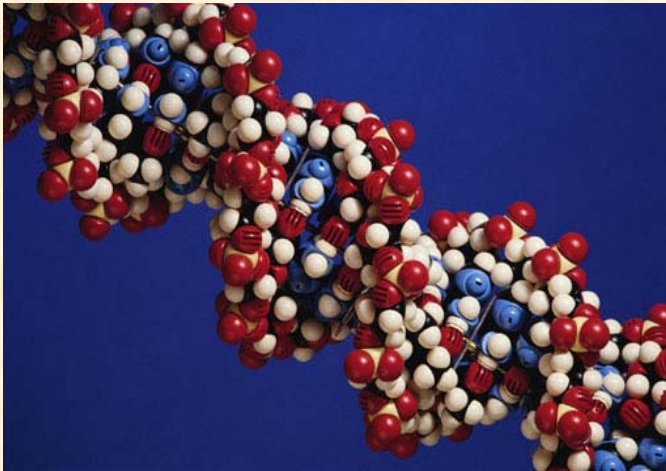
Carmen Cid Manzano

I.E.S. Otero Pedrayo. Ourense. Departamento Bioloxía e Xeoloxía.

O xenoma é...

o conxunto completo de información xenética dun organismo.

- Herdase de xeración en xeración
- Codificado en secuencias de ácidos nucleicos
- Organizado en cromosomas (cada cromosoma ten unha molécula de ADN).



“Os antigos, para coñecer o seu destino, consultaban ós deuses. Nós, modernos, aprendemos dos xenes”.

*F. Jacob
Premio Nóbel de Medicina 1965*

Os xenomas diferéncianse polo seu tamaño e complexidade

-En virus

- Xenoma de DNA ou RNA, de cadea simple ou dobre, circular ou lineal.

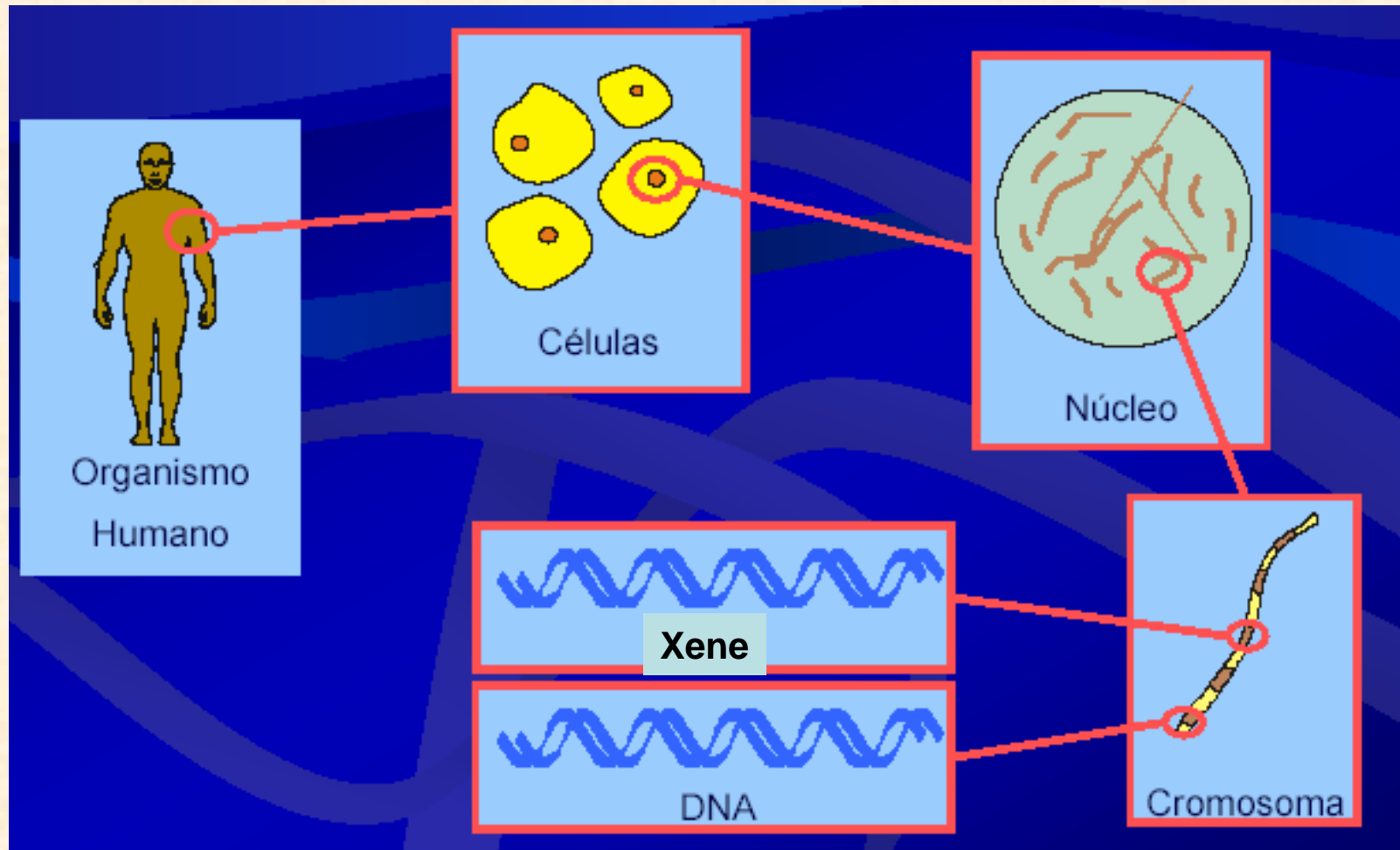
- En procariotas

- Un só cromosoma de DNA circular de cadea dobre
- DNA extracromosómico circular de cadea dobre (plásmidos)

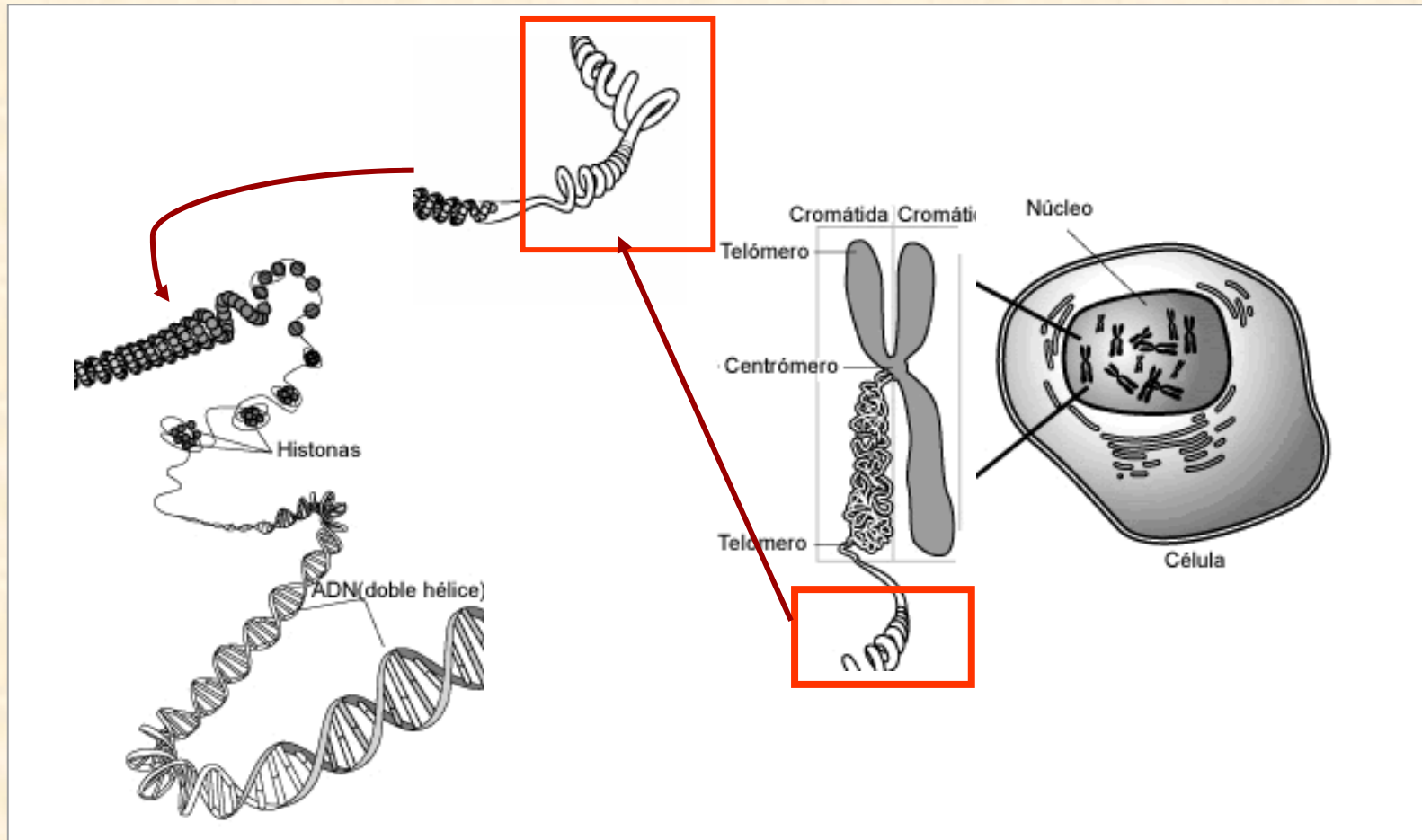
-En eucariotas

- Múltiples cromosomas de DNA lineal de cadea dobre
- Xenoma diploides, excepto en gametos (haploide)
- Gran cantidade de DNA non codificador
- As mitocondrias e cloroplastos teñen xenoma propio (similar o xenoma de procariotas)

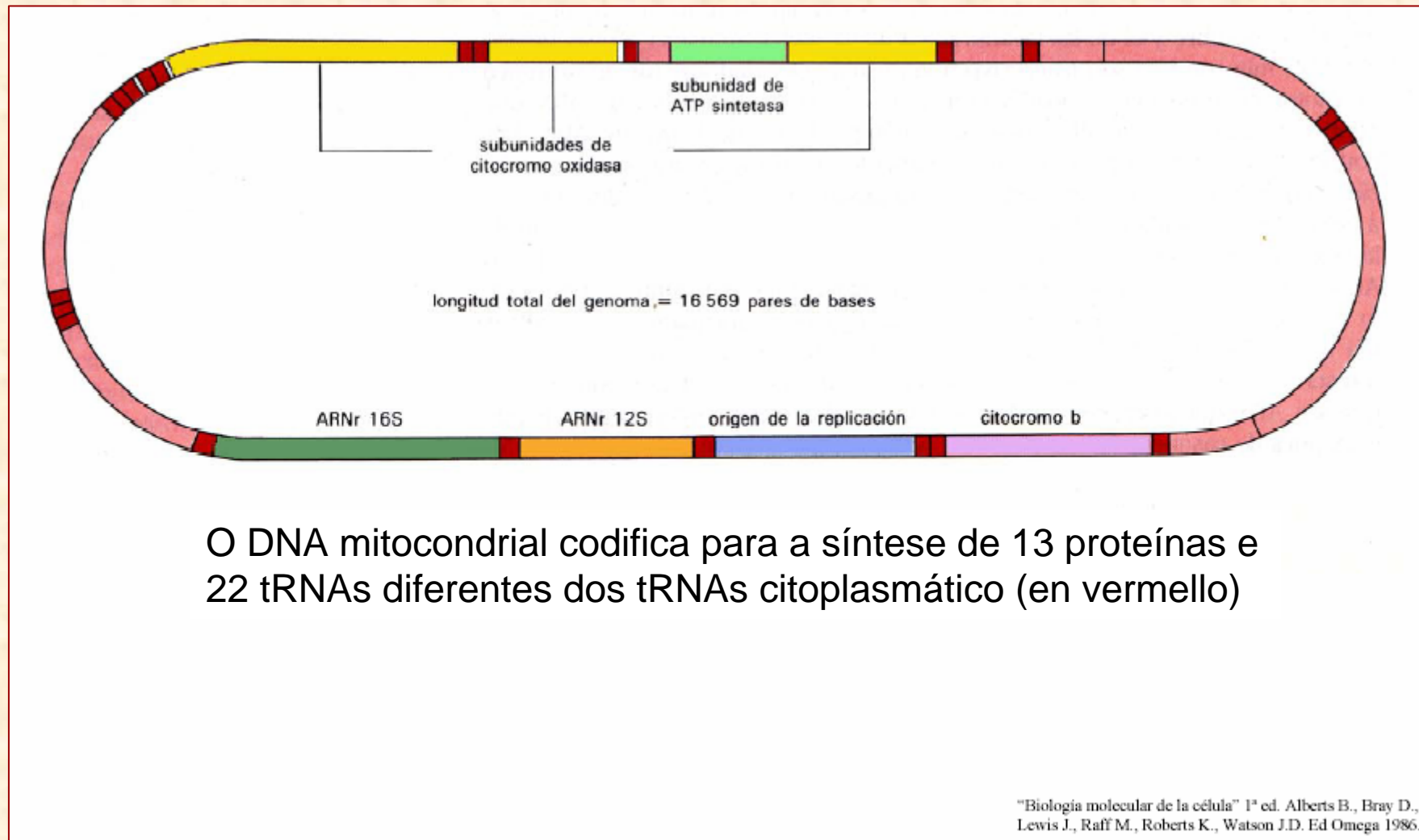
O corpo humano contém 50 billóns de células



Xenoma eucariota nuclear



Xenoma mitocondrial



O termo **xenoma** úsase para referirse a todos os **alelos** que posúe un organismo (ou unha poboación, especie, ou un grupo taxonómico).

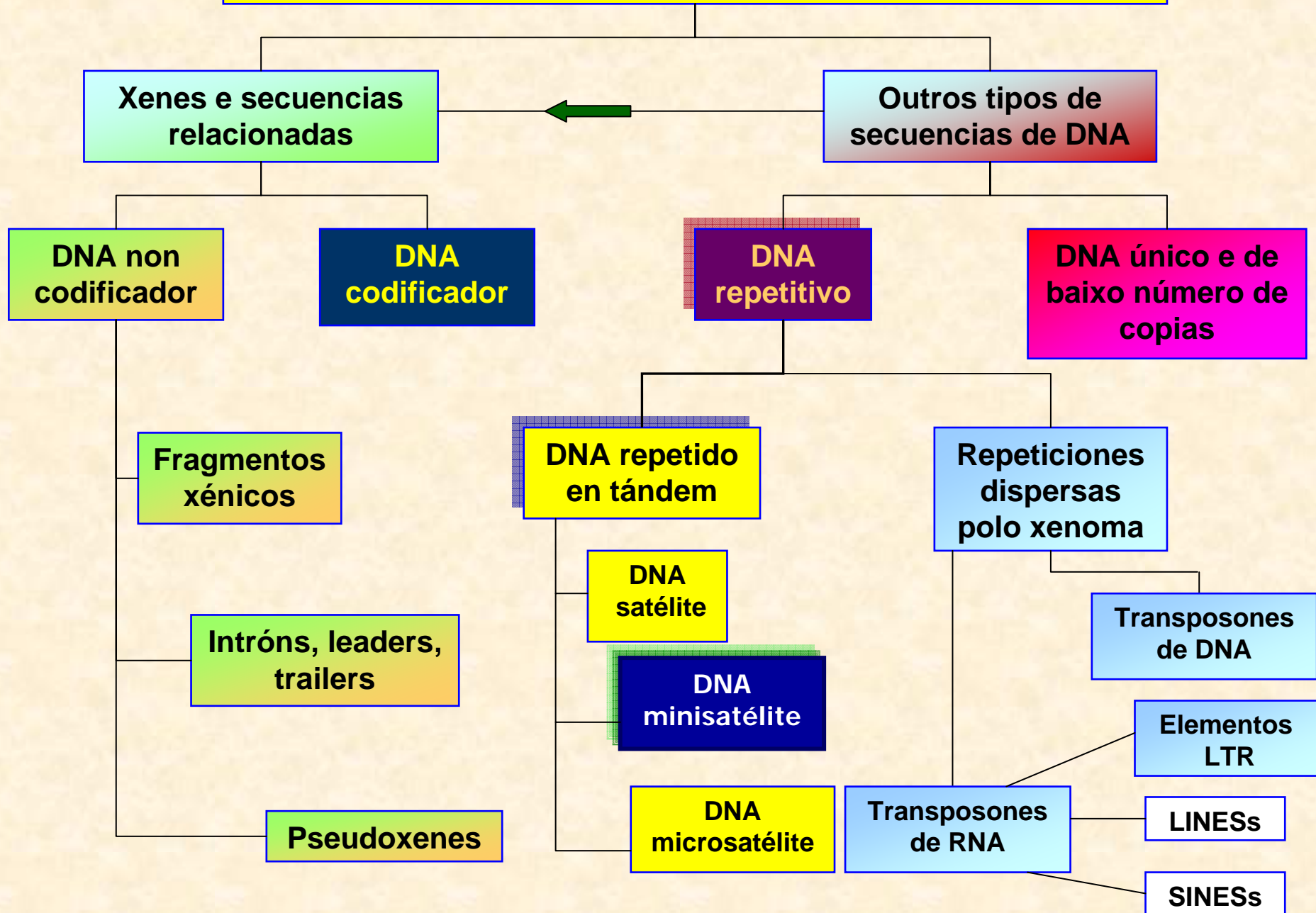
Se ben a cantidade de ADN dunha célula **diploide** é constante para unha especie, existen grandes diferencias entre as mesmas. *Homo sapiens* ten 3.5×10^9 pares de bases e *Drosophila* ten 1.5×10^8 , por xenoma haploide.

O tamaño do xenoma en eucariotas defínese como o valor C ou cantidade de DNA por xenoma haploide, tal como o que existe no núcleo dun espermatozoide. Denomínase C, por constante ou característico, para indicar o feito de que o tamaño é practicamente constante dentro dunha especie.

Paradoxa do valor C:

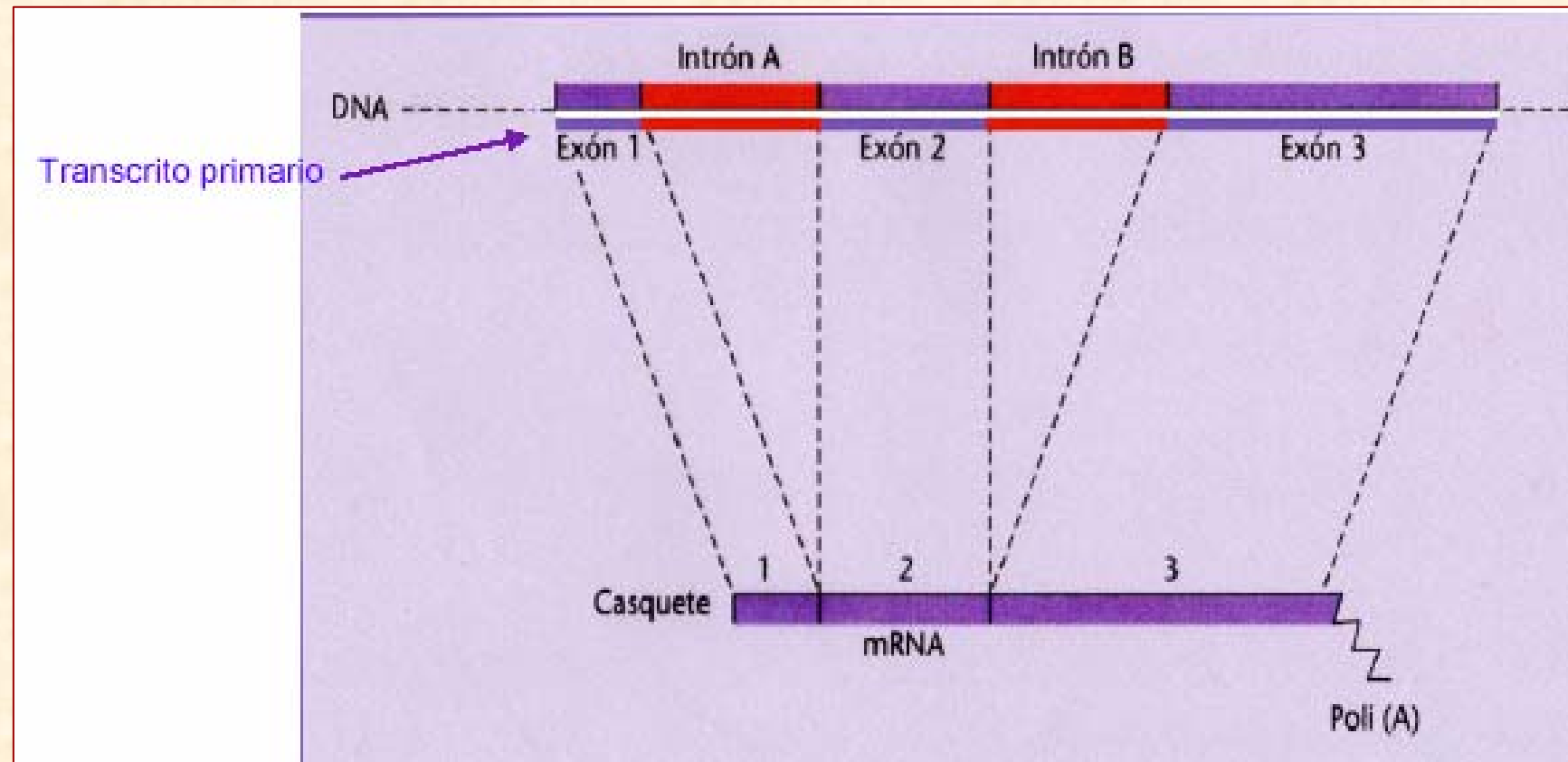
Non hai unha total correspondencia entre o valor C e a cantidade de información xenética esperada segundo a complexidade do organismo.

Clases de Secuencias do XENOMA



DNA codificador

Exóns: 2% ADN eucariota que codifica proteínas e secuencias reguladoras.



Unesgaihajderejhoku**una**kuisuajodiikajulgdibommag
hu**cla**jurrenhiomocelpuse**se**jumufinwdofubgahtuyrvucr
uas**obl**lomgejuilur**reel**mihgfa drteghi**ugen**kurepoidqa
u**om**juphertueessta**ae**julsnw ehua**el**miefl assju**er**evvbw
e**co**tfuc**le**obaks**agula**opapresawstinaqbbfotid**ier**kuso
tdfeesaouytebnosase**zy**ju

As secuencias codificantes están separadas por largos intrones

DNA non codificador

Algunhas secuencias xogan un importante papel na expresión xénica.

- **Intróns:** Están formados por unha secuencia sinxela de bases que se dispoñen entre rexións codificantes do xenoma (exóns). Deles poden derivar os ARN de interferencia.
- **Fragmentos xénicos** son trozos de xenes incompletos e polo tanto presumiblemente inviables
- **Leaders:** secuencias que se transcriben a nucleótidos de ARNm, que se estende desde o extremo 5' hasta o codón de iniciación e que, polo tanto, non se traduce.
- **Trailers:** secuencias que se transcriben a nucleótidos de ARNm, exténdense desde o codón de terminación hasta o extremo 3' e que, polo consiguiente, non se traducen.
- **Pseudoxenes:** trátase de xenes completos ou sen intróns pero que non se expresan, xa sexa pola falla de promotor, perda do codón de inicio, etc..

Outros tipos de secuencias de DNA

DNA único e de baixo número de copias

- É o DNA interxénico non repetitivo

DNA repetitivo

DNA repetido en tándem

- ADN con motivos repetidos en tándem (satélite, minisatélites e microsatélites, segundo o tamaño da unidade que se repite): secuencias de nucleótidos colocadas unhas detrás de outras (*en tándem*) e nas que existe unha secuencia común relativamente curta que se repite unha tras outra nun fragmento de ADN.
- ATCGG ATCGG ATCGG ATCGG ATCGG -----

DNA repetitivo

Repeticiones
dispersas
polo xenoma

ADN con motivos repetitivos dispersos: trátase dunha secuencia que aparece repetida, pero non unhas despois doutras senón en diferentes posicións no xenoma.

□ **Transposóns de DNA:** repeticións dispersas que poden ser duplicadas e insertarse noutro lugar do xenoma e non teñen intermediarios de RNA. Moito menos abundantes que os transposóns de RNA nos eucariótas.

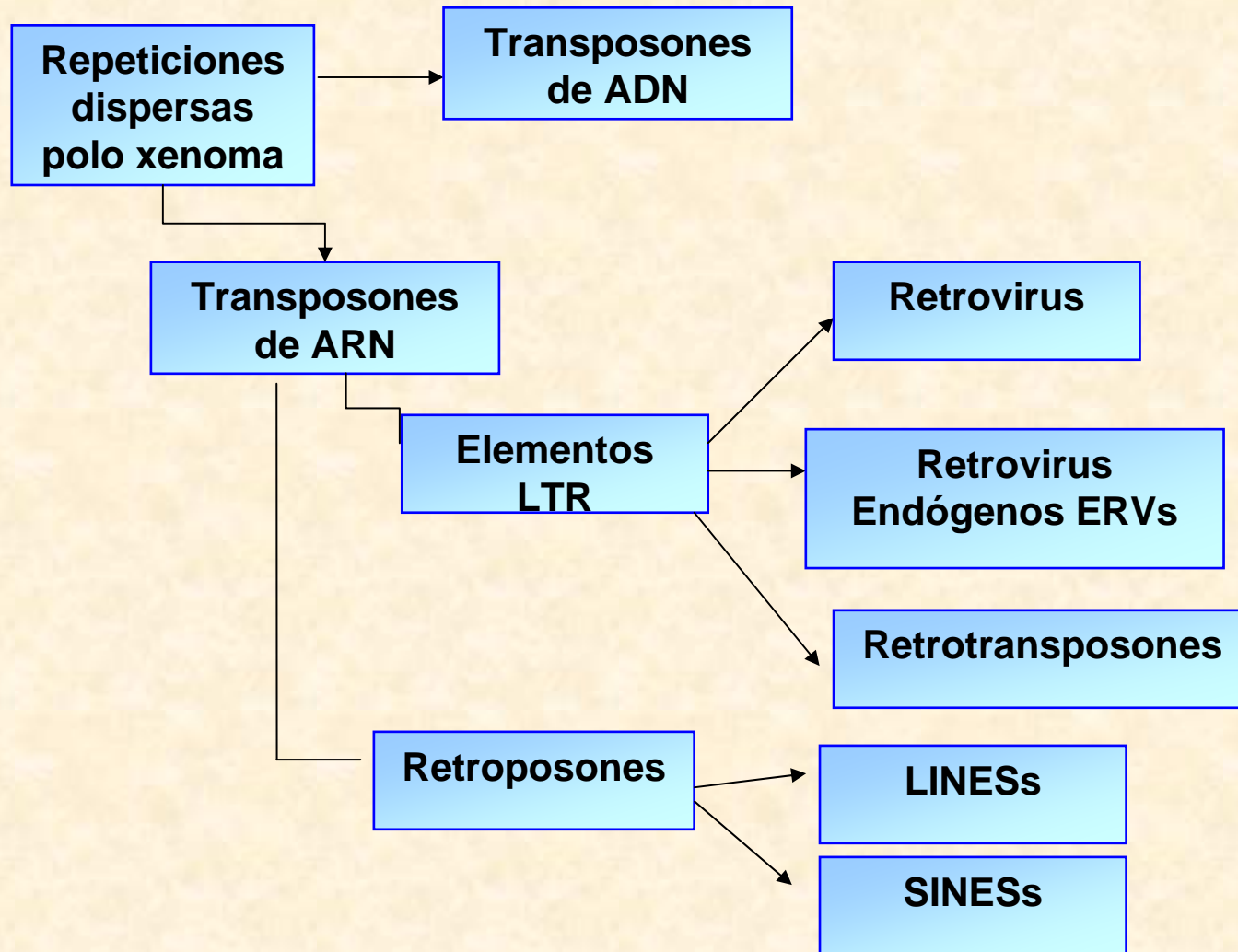
□ **Transposóns de RNA ou retroelementos:** *repeticións dispersas derivadas dun RNA intermediario que se retrotranscribe e insértase noutro lugar do xenoma.*

Elementos LTR (long terminal repeat): caracterízanse pola presenza de longas repeticións terminais (LTR) nos extremos. Existen varios tipos:

- Retrovirus: Virus de RNA en fase lisoxénica e que poden xerar novos virus.
- Retrovirus endóxenos (ERVs) e elementos tipo retrovirus (RTVLs). Similares en estrutura ó grupo anterior pero que a maioría perderon a capacidade para formar novos virus.
- Retrotransposóns: De estrutura similar ós ERVs, son especialmente abundantes en invertebrados e plantas.

Retroposóns: diferénciase basicamente do grupo anterior na ausencia de repeticións terminais longas nos seus extremos.

- **LINEs** (*long interspersed elements*), longos elementos dispersos. Posúen un xene tipo transcriptasa inversa probablemente asociado a súa transposición.
- **SINEs** (*short interspersed elements*) elementos curtos disperso no xenoma. Carecen de transcriptasa inversa propia e utilízan a de outros transposóns para a súa transcripción. O exemplo máis destacable é a familia Alu con un número de copias por xenoma humano próximo ó millón.



DNA altamente repetitivo

Satellite	Predominant Sequence	Total Length	Genome Proportion
I	ACAAACT TGTTTGA	1.1×10^7	25%
II	ATAAACT TATTTGA	3.6×10^6	8%
III	ACAAATT TGTTTAA	3.6×10^6	8%
Cryptic	AATATAG TTATATC		

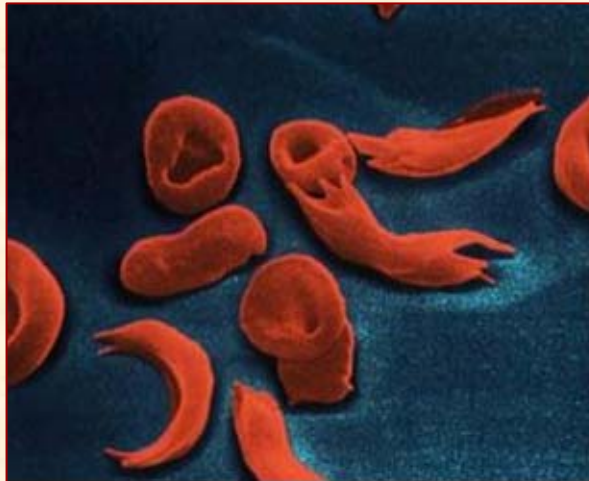
5' ATAAACTATAAACTATAAACT ...
3' TATTTGATATTTGATATTTGA ...

Telómeros



Telómeros, atópanse nos extremos dos cromosomas. Nos ser humano a secuencia TTAGGG e repítese unhas 2000 veces.

O **ADN codificante** está formado por secuencias altamente conservadas con moi poucas variacións interindividuais e interxeneracionais, xa que do contrario poderíanse ver afectadas funcións básicas para a vida das persoas. Os mínimos cambios que ten lugar, cando son viables, aumentan o polimorfismo de proteínas e encimas e poden ter efectos negativos.



Anemia falciforme



Glóbulos vermellos normais

A anemia falciforme débese á presenza nas persoas que a padecen dunha forma de hemoglobina na que se produciu un cambio no aminoácido 6 da cadea de globina Beta (o ácido glutámico substituíuse por valina). Debido a isto os glóbulos vermellos adoptan forma de foz.

O **ADN non codificante** de tipo repetitivo en tándem, presenta maior variabilidade duns individuos a outros, xa que algunhas destas secuencias afectan en menor medida á fisioloxía do individuo. As variacións debidas a cambios de bases no ADN durante o proceso de replicación do mesmo ou de intercambio de ADN (recombinación) durante a formación das células xerminais (meiose), fan que se modifiquen o número de repeticións ou a orde das bases dun determinado fragmento repetitivo, podendo producirse nun *locus* sinxelo ou en múltiples *loci*, sendo este a orixe da variación que fai que non haxa dúas persoas, a excepción dos xemelgos univitelinos, que teñan a mesma secuencia do ADN.

Single Nucleotide Polymorphism: SNP

Os lugares da secuencia de ADN onde os individuos difiren nunha soa base coñecese como Polimorfismos dunha soa base (***Single Nucleotide Polymorphism: SNP***).

ATCCCATCGGG**T**ATCATAACGGG

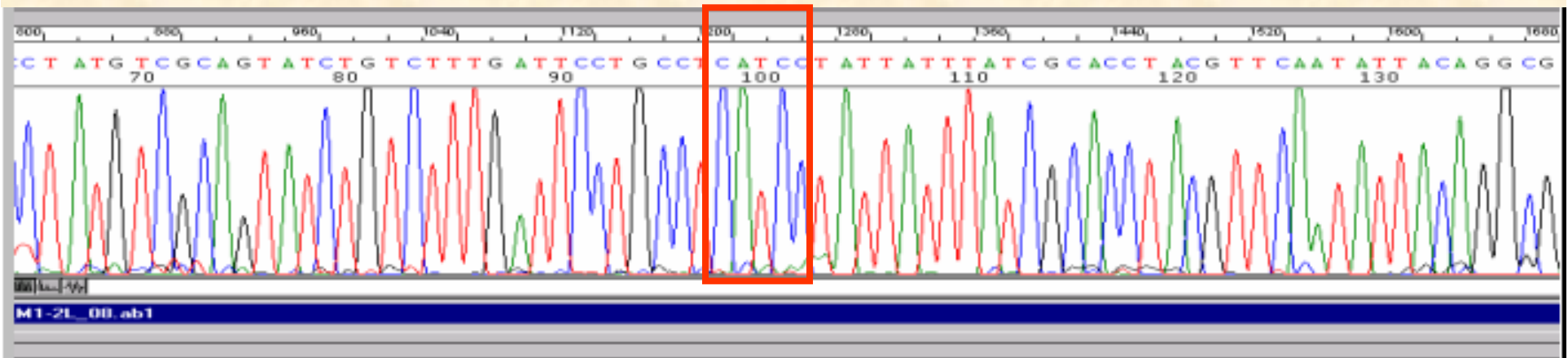


ATCCCATCGGG**A**ATCATAACGGG

Os seres humanos difiren entre si aproximadamente nun nucleótido de cada mil (SNPs). O xenoma humano ten 3200 millóns de nucleótidos polo que existen uns 3,2 millóns de SNPs.

Os SNPs utilízanse para detectar pegadas xenéticas ou localizar xenes implicados en enfermidades xenéticas.

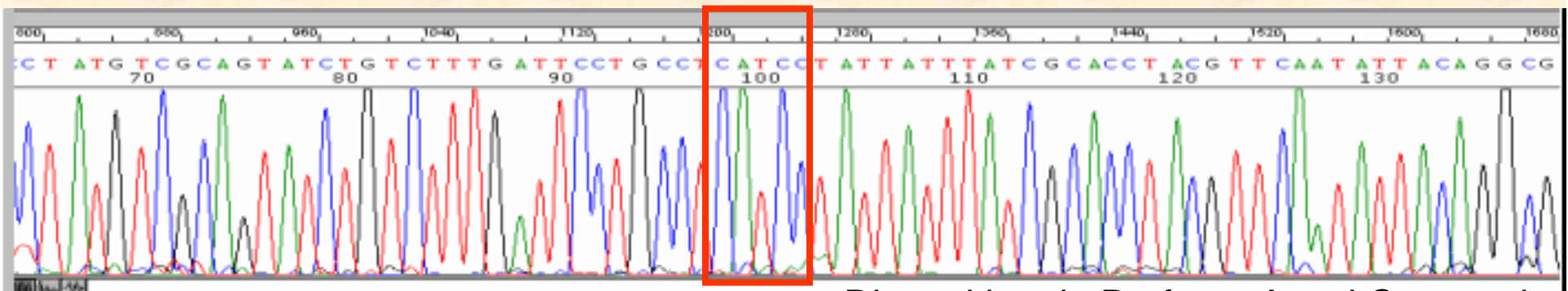
PELOS ATOPADOS NA MAN DA VÍCTIMA



INDIVIDUO 1



INDIVIDUO 2



A pegada xenética

Medicina forense :

Denomínase: **Proba de ADN.**

Consiste: en comparar rexións de material xenético non codificante de dúas mostras.

Realízase: dun resto de saliva nun cigarro (contén células da mucosa bucal), unha mancha de sangue (leucocitos), restos de esperma (espermatozoides) ou un pelo (células do folículo piloso), etc.

A pegada xenética tamén pode utilizarse para realizar **probos de paternidade** e para **identificar a persoas desaparecidas.**



El País 23 marzo 2008

¿Cómo se obtienen los resultados de los tests genéticos?

<http://www.biotech.bioetica.org/ap65.htm>



As características xerais do **ADN non codificante** faino especialmente útil para a súa aplicación en Medicina Forense. Así por exemplo os microsatelites utilízanse para establecer consanguinidade ou parentesco e serve como pegada biolóxica para a identificación de persoas na escena dun crime ou outro acto.



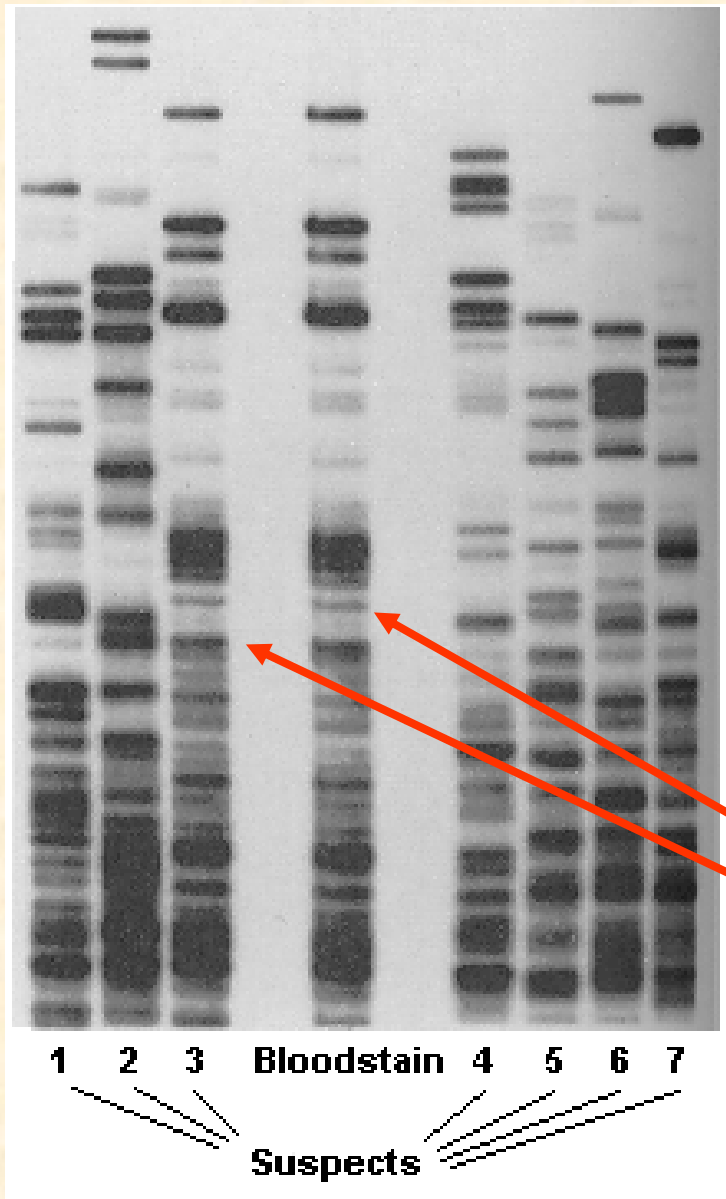
Técnicas utilizada na proba del ADN

¿Quen é o asasino?

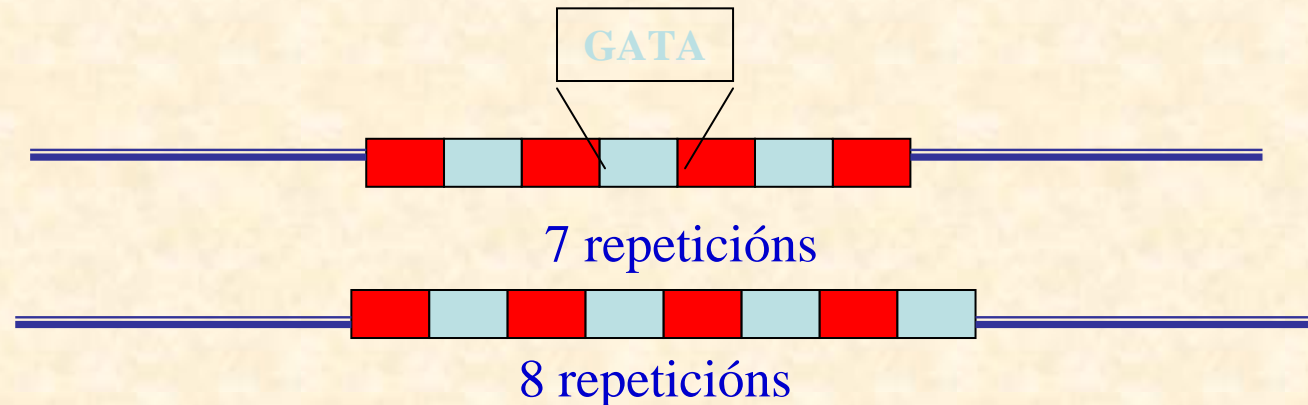
No centro o ADN do sangue recollida no lugar do crime.

A ambos lados mostras de ADN de 7 sospeitosos.

Comparativamente similar ó indicio primario será a mostra nº 3



Repeticións curtas en tandem Short Tandem Repeats (STRs)

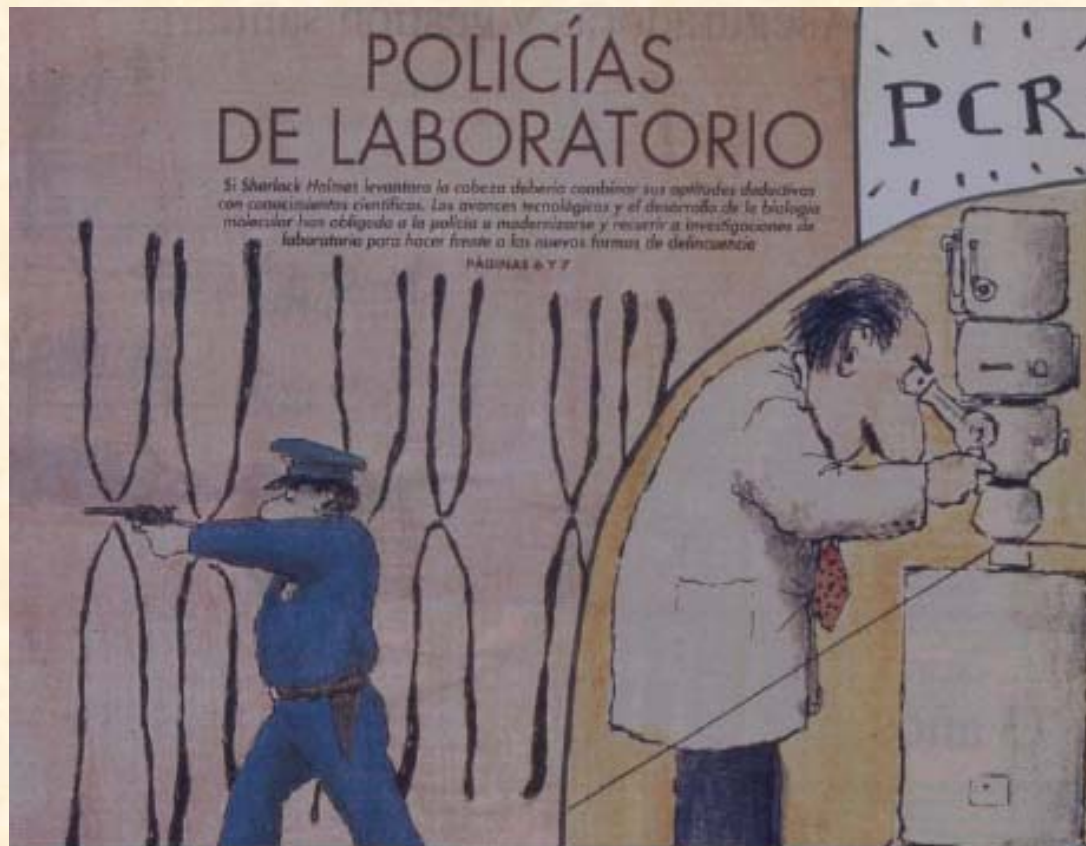


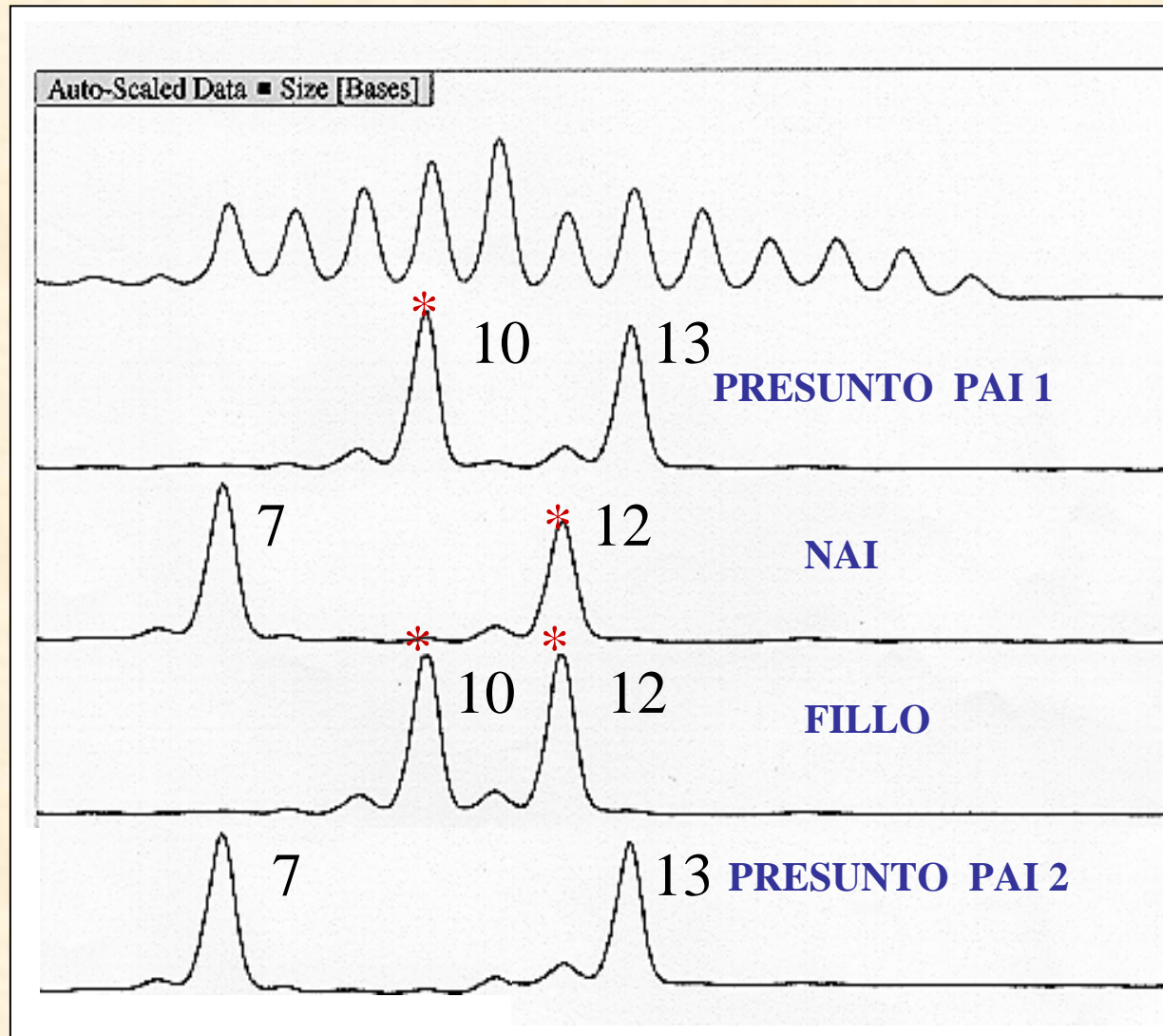
As STR son secuencias curtas de ADN, normalmente cunha lonxitude de 2 a 5 pares de bases, que se repiten moitas veces de forma consecutiva (gatagatagatagata representaría 4 copias dispostas cabeza con cola do tetrámero "gata").

Os polimorfismos en STR (microsatelites) débense ó distinto número de copias do elemento repetido que pode aparecer nunha poboación de individuos.

Los STRs son moi útiles para comparar ADNs porque se necesita moi pequena cantidade de mostra.

A maior parte do ADN non presenta diferencias entre individuos da mesma especie. Sen embargo, algunhas rexións chamadas **hipervariables** están formadas pola repetición, un nº determinado de veces, dunha secuencia característica. Ese nº varía moito dunhas persoas a outras.

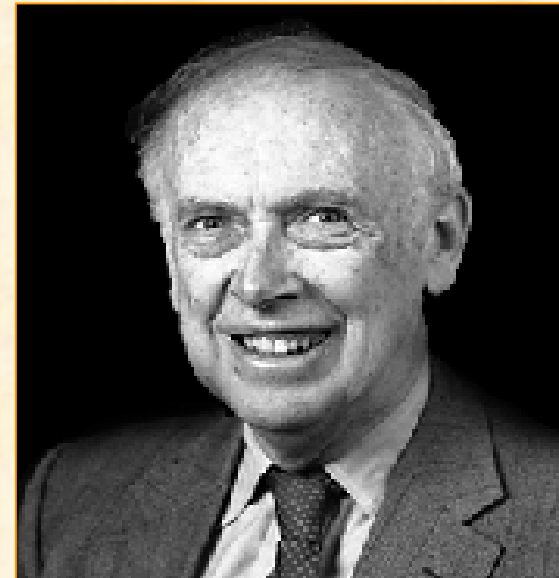




PROXECTO XENOMA HUMANO

O Proxecto Xenoma Humano (PGH) é un proxecto internacional de investigación científica co obxectivo fundamental de **determinar a secuencia de pares de bases químicas** que compón o ADN e **identificar e cartografiar os aproximadamente 25.000 xenes** do xenoma humano desde un punto de vista físico e funcional.

O proxecto foi fundado en 1990 baixo a dirección de **James D. Watson**, cun prazo de realización de 15 anos. Debido á ampla colaboración internacional, aos avances no campo da xenómica, así como os avances na tecnoloxía computacional, o primeiro borrador do xenoma adiantouse ao ano 2001.



Objetivos do proxecto xenoma humano



1.- Localizar os xenes principalmente os implicados en enfermidades hereditarias



2. Elaborar un mapa de ligamento co fin de colocar de forma ordenada os xenes.

SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS

```
...AATCGTTAGAACCTCACATTAAGGCCA  
ATTGTGAATATTTAAACTCAATGTGTGCG  
CCAGTACAATTTGCGTCAATTGGTCGTA  
CAACTTTACATGAGTCAAACCGGTGTTGT
```

3.- Secuenciar cada xene, é dicir, averiguar a secuencia de nucleótidos.

4.- Determinar a función dos xenes

FUNCIÓN

Estamos aquí!!!!

Dous adversarios participaron na carreira por secuenciar o material xenético humano. O consorcio público Proxecto Xenoma Humano (PGH) e a empresa privada PE Celera Genomics.



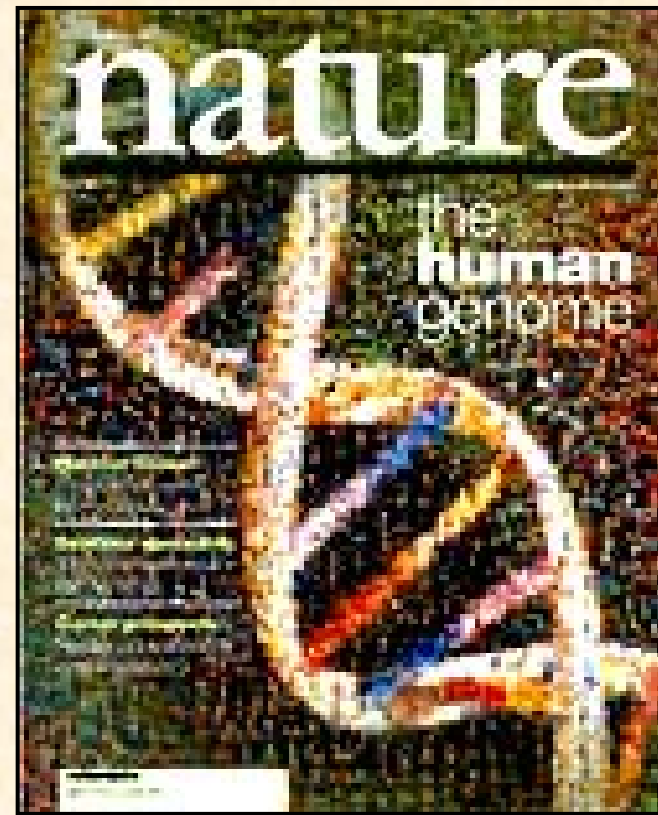
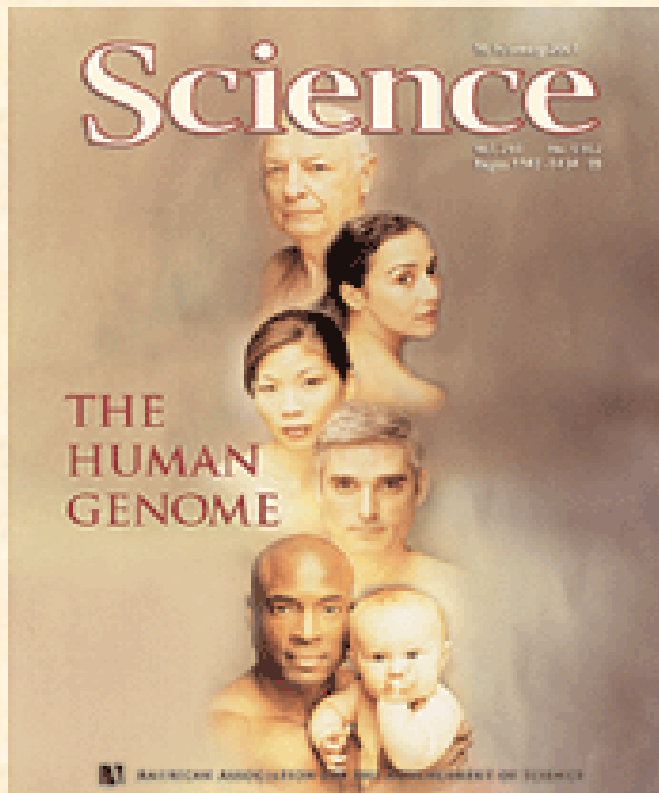
26 de Xuño de 2000

*Presentación da
Secuencia do
Xenoma humano*

“Estamos aprendendo a linguaxe co que Deus creou a vida. Aumenta o noso asombro pola complexidade, a beleza e a marabilla do máis sacro e divino don de Deus”.

2001

O consorcio HGP publica un borrador de traballo en *Nature* (15 Febreiro), e Celera en *Science* (16 Febreiro)



2003: Termínase a secuencia completa do Xenoma Humano

De quen é o ADN que se secuenciou no proxecto xenoma humano?

A secuencia que hai no GenBank procede de mostras de distintos donantes anónimos. Os científicos utilizaron principalmente para secuenciar o xenoma humano os glóbulos brancos de dous homes e dúas mulleres elixidos ao azar.

Hai secuencias mezcladas de distintos homes e mulleres, o que significa que o xenoma que podemos ler non se corresponde cunha única persoa, senón que é unha mezcla que non existe na realidade.



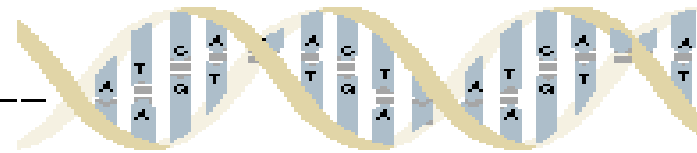
Cómo se lee el ADN

La totalidad de los genes del ser humano (genoma) está repartida en **46 cromosomas** agrupados en 23 pares. El número total de genes humanos se estima en unos 100.000 y las secuencias de bases, en 3.000 millones.

Realmente ó redor de 25.000 xenes

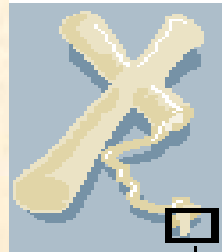
La doble hélice

Cada cromosoma contiene una larguísima molécula, la doble hélice del ADN, que es el sustrato de la información genética. Consiste en dos largas hileras. Cada hilera soporta las letras de la información genética, llamadas bases.



Son de cuatro tipos: **A, G, C y T**. En cada hilera las bases pueden disponerse en cualquier orden y ese orden es el contenido de la información. La secuenciación consiste en determinar ese orden exacto.

La técnica del consorcio público



- 1 Los 23 pares de cromosomas humanos se dividen y estudian uno a uno para poder ser analizados.
- 2 Se dividen los cromosomas en regiones para ir afinando mapas de una escala cada vez más precisa.

El sistema de estudio es más lento pero más ordenado.

Mapa



La secuenciación es el último paso

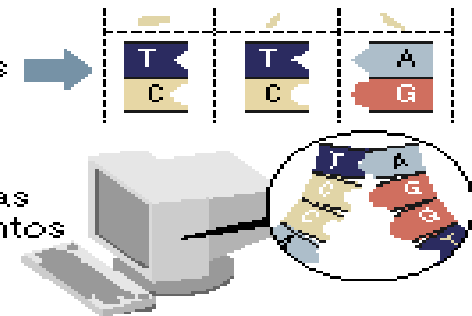
La técnica de Celera (Shotgun)



- 1 Los 23 pares de cromosomas humanos se parten en millones de fragmentos al azar.
- 2 Cada fragmento resultante se secuencia para su posterior ordenamiento del mapa genético.

Fragmentos

- 3 Los programas informáticos intentan ensamblar las secuencias gracias a los solapamientos entre fragmentos.



Que sabemos?

- Que temos uns 3 mil millóns de pares de bases (A,C,T, G)
- Que un xene ten de media 3000 bases pero varía moito o seu tamaño
- Que o número de xenes total que temos é ó redor de 25.000
- Cada xen pode codificar para unhas cinco proteínas diferentes
- Que os seres humanos somos un 99,9% idénticos
- Pero todos os humanos somos diferentes: noso ADN pode diferir en ao menos unha base/1000 de de outro humano:
 - a) Polimorfismos de un único nucleótido (SNPs). De aplicación en estudos de susceptibilidade e enfermidades
 - b) Repeticiones curtas en Tándem” o STR (“Short Tandem Repeats”. De aplicación en Medicina Forense
- Que só o 2% do xenoma codifica proteínas. A gran maioría do ADN humano é non codificante (mal chamado lixo) e non ten unha función coñecida
- Que un 50% do ADN son motivos que se repiten (moito máis que ningunha outra especie)

**Todo o xenoma humano e
doutros seres vivos están en
bases de datos accesibles a
todo o mundo**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>

Variación no Xenoma Humano



99.9% idéntico



99.9% idéntica



Non se atoparon diferencias significativas nos xenomas de humanos pertencentes a distintas razas. O que deixa sen base científica as elucubracións concernientes á “superioridade” dunha raza sobre outra.



**A secuencia do
xenoma humano
é única para cada
individuo**

Que non sabemos?

- O número exacto dos xenes.
- A función da maioría.
- O xeito de como interaccionan.
- A maioría dos xenes implicados en enfermidades comúns.
- Moitas das funcións do ADN non codificante.
- A regulación exacta da expresión xénica, síntese de proteínas e eventos postrasduccionais.
- O proteoma (contido total de proteínas, a súa función e interrelacións).
- ...

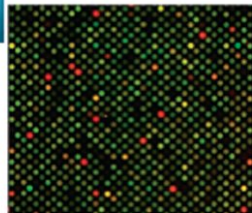
APLICACIONES DO PROXECTO HUMANO

La cascada de las «ómicas»

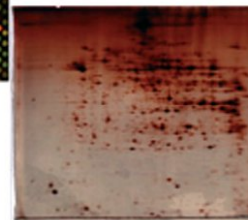
Genómica: lo que puede pasar



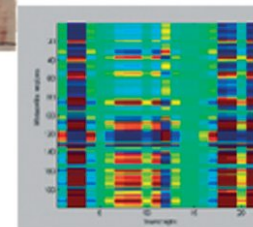
Transcriptómica: lo que parece que está ocurriendo



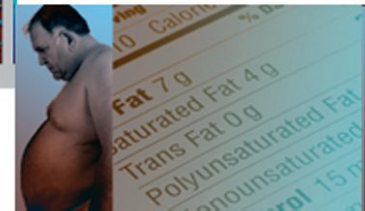
Proteómica: lo que hace que ocurra



Metabolómica: lo que ha ocurrido y está ocurriendo



Las consecuencias (fenotipo)



❑ Poderá axudar a resolver algunhas das cuestións básicas da estrutura e fisiología celular: control da expresión génica, mecanismos de diferenciación e especialización, procesos inmunitarios, etc.

El familioma, un nuevo frente contra las dolencias raras

Secuencian por primera vez el ADN de una familia entera

NUÑO DOMÍNGUEZ - MADRID - 10/03/2010 00:20

Dos estudios publicados hoy han inaugurado la era del *familioma*. Uno ha secuenciado el genoma completo de dos progenitores sanos y sus hijos, que sufren **dos enfermedades hereditarias raras**. El segundo lo ha dirigido un investigador que sufre otra de estas dolencias. Le ha permitido comparar su genoma completo con el ADN de sus padres sanos e identificar el gen responsable de su dolencia. Los trabajos han sido posibles gracias a la rebaja galopante del precio de los genomas, cuya obtención ha pasado de costar miles de millones de euros a sólo 4.000 en menos de una década.



Los padres legan a los hijos 60 mutaciones, 30 cada uno, según el estudio. - JUPITER

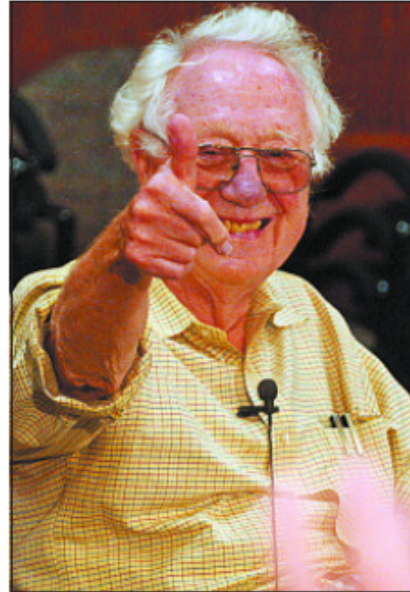
"Estos trabajos demuestran que se pueden estudiar las enfermedades raras de una forma más barata e incluso **identificar nuevos genes responsables**", explica el jefe de Genética Médica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, José Miguel García, que no ha participado en los estudios. En los próximos años, la secuenciación familiar podría ayudar a más personas que sufren una de las 10.000 enfermedades genéticas raras, que suponen el 5% de todas las dolencias conocidas, detalla García.

El siguiente paso, aún incierto, será probar que la técnica puede **ayudar en males más comunes** como la diabetes, la enfermedad cardiovascular o el cáncer, en las que hay muchos genes implicados y otros factores externos.

"Creo que, en el futuro, el genoma será **un dato más en la historia médica** de cualquier persona o familia", explica a *Público* David Galas, investigador del Institute for Systems Biology (EEUU). Su estudio, que publica hoy *Science*, ha acotado a cuatro el número de genes responsables del síndrome de Miller y la disquinesia ciliar primaria. Si no se hubiera secuenciado a los padres, que están sanos, el número de sospechosos habría sido 34. La técnica permite eliminar el ruido de miles de pequeños cambios (mutaciones) en la larga cadena del ADN que no tienen ningún efecto. Como cada padre sano legó a sus dos hijos la mitad de su ADN, los investigadores han podido identificar cuáles son las mutaciones en esos cuatro genes responsables de las dolencias en este caso.

Los expertos también han podido determinar cuántas mutaciones legaron los padres a sus hijos. **Son 60, 30 cada progenitor.** Hasta ahora se pensaba que cada miembro lega 75. "Por ahora ignoramos las implicaciones de esta reducción", confiesa Galas. La mayoría no tendrá ningún efecto, pero la acumulación de mutaciones a lo largo de la vida aumenta la posibilidad de que algunas causen enfermedades como el cáncer.

El otro trabajo, publicado en *New England Journal of Medicine*, ha permitido a James Lupski, médico del Baylor College of Medicine (EEUU), saber por qué sufre la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una dolencia nerviosa hereditaria que no padecen sus padres. Después de que secuenciasen todo su genoma y lo comparasen a regiones del de sus progenitores, supo que **se debe a dos copias defectuosas del mismo gen.** Heredó una de cada uno de sus padres y juntas le causan la enfermedad que padece.



Los tres galardonados con el Premio Nobel de Medicina o Fisiología: Martin Evans, Oliver Smithies y Mario R. Capecchi (de izquierda a derecha). / REUTERS / EFE

PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA O MEDICINA

Estirpes de ratones noqueados para descifrar sus genes

Los hallazgos de Mario R. Capecchi, Martin J. Evans y Oliver Smithies se han convertido en métodos habituales de laboratorio

EL PAÍS, miércoles 17 de octubre de 2007

El Proyecto Genoma ha desvelado que el hombre, al igual que otros mamíferos, posee entre 20.000 y 25.000 genes diferentes. Un nuevo reto es comprender la función de cada uno de ellos. Ser capaces de generar un ratón *knockout* en el que un determinado gen es suprimido y ver cómo esto afecta a su fisiología supone una herramienta muy valiosa. Además, como muchas enfermedades hereditarias son debidas a mutaciones que hacen que la proteína codificada por el gen mutado deje de funcionar correctamente, un ratón *knockout* de dicho gen constituye un modelo animal de la enfermedad para estudiar por qué la pérdida de función del gen acaba desembocando en la patología y para ensayar posibles nuevas terapias.

Desde entonces, esta técnica se ha implantado en la práctica totalidad de los centros de investigación biomédica de todo el mundo que, a su vez, han tenido que adaptarse para albergar el cada vez mayor número de líneas de ratones *knockout* generadas.

En la actualidad, se dispone de versiones de ratones *knockout* de unos 10.000 genes, de las que unas 500 constituyen modelos animales de enfermedades humanas. Además, varios consorcios internacionales persiguen generar líneas de ratones *knockout* de los genes restantes y hacer que todas estén disponibles para la comunidad científica.

Podes ler o artigo completo do investigador do CSIC José Lucas en:

http://centros.edu.xunta.es/iesoteropedrayo.ourense/dptos/bio/setembro2009paxinawebbioloxia_novo/lecturas.htm

APLICACIONES DO PROXECTO HUMANO

- Elaboración dun carné de identidade xenético que mostre a predisposición a adquirir certas enfermidades, identificación legais, etc.

Los científicos están cada vez más convencidos de la importancia de los factores genéticos en el infarto. Probablemente haya decenas de genes implicados, y los investigadores básicos se están preparando para buscarlos, pero ya hay un gen

muy bien conocido, el de la hipercolesterolemia familiar (HF), cuyas mutaciones confieren un altísimo riesgo cardiovascular: la mitad de sus portadores sufre un infarto u otro grave daño antes de los 55 años. Unos 100.000 españoles

sufren la mutación, pero sólo 20.000 lo saben. Un equipo dirigido por Pedro Mata, presidente de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, comercializa ahora el primer *biochip* del mundo para evitarles un infarto a los otros 80.000.

Un 'biochip' para evitar 80.000 infartos

Científicos españoles comercializan el primer test genómico contra el colesterol hereditario

EL PAÍS, jueves 6 de noviembre de 2008

Conóctete a ti mismo (por 8.000 euros)

- ▶ Nuevas técnicas de 'lectura' del ADN abaratan el genoma
- ▶ ¿Acabará comercializándose?



APLICACIÓNS DO PROXECTO HUMANO

- Coñecer a nosa orixe

28

La Voz de Galicia

Martes, 16 de diciembre del 2008



Un estudio confirma la singularidad de su ADN, aunque predomina la mezcla con otros europeos

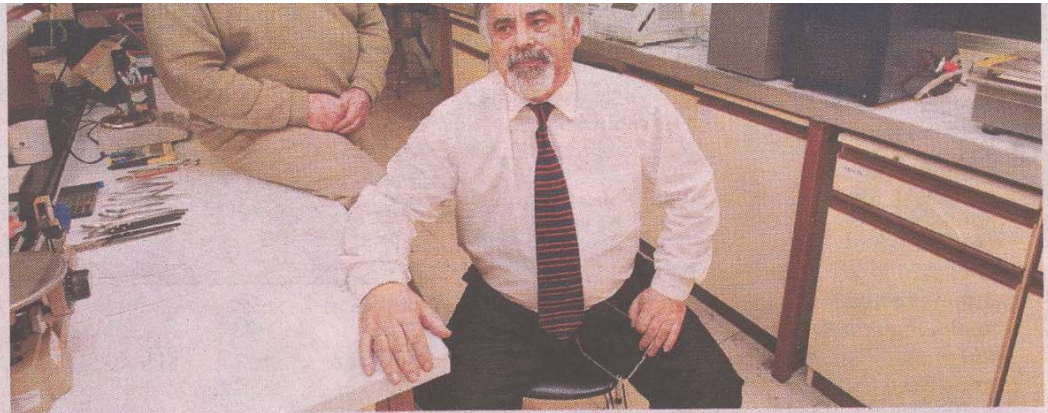
Los gallegos tienen genes más afines a los húngaros que a los andaluces

R. Romar

REDACCIÓN | Los gallegos somos diferentes, pero no tanto. Al menos desde el punto de vista genético, en el que un nuevo estudio elaborado por el Laboratorio de Antropología de la Facultad de Biología de la Universidade de Santiago, en colaboración con el de Vigo, confirma que la población gallega sí presenta unas peculiaridades propias, pero, en conjunto, es mayor la suma de similitudes con otras poblaciones del resto de España y de Europa. «Tenemos algo genético propio que nos caracteriza y tipifica como población con cierta claridad, pero tampoco es algo exagerado», confirma el catedrático de Antropología Biológica Tito A. Varela, principal responsable de un trabajo cuyas conclusiones han sido publicadas en la revista científica *BMC Genetics*.

Los científicos han analizado, en una muestra de 216 gallegos, doce marcadores genéticos pertenecientes a la familia de secuencias Alu. Cada elemento Alu está constituido por un segmento de ADN nuclear no codificante, de aproximadamente 300 pares de bases, que apareció hace 65 millones de años, y que únicamente comparten los humanos con los restantes primates. Su inserción y posterior evolución en el genoma constituye un carácter molecular, probablemente el más relevante, para el estudio de la dinámica de las poblaciones.

Los resultados se compararon con los obtenidos en otras poblaciones españolas, como Cataluña, País Vasco y Andalucía, y con los de otros países europeos y del norte de África. ¿Y cuál es la conclusión? Galicia, a pesar de



Tito Varela, junto a uno de sus colaboradores, ayer en su laboratorio de la Universidade de Santiago | ÁLVARO BALLESTEROS

su aislamiento y de encontrarse en el extremo occidental de Europa, ocupa una posición intermedia en relación con otras poblaciones europeas en general e ibéricas en particular. «Esto confirma —recoge el estudio— el importante papel que los movimientos migratorios han tenido en el *pool* genético europeo, al menos desde los tiempos del Neolítico».

Similitudes

Pero dentro de estas generalidades sí se pueden apreciar particularidades que, por ejemplo, agrupan a los gallegos, desde un punto de vista del perfil genético, con las poblaciones del occidente y centro de Europa más que con las del este del Mediterráneo y norte de África. Si se sigue afinando, los investigadores encuentran más similitudes genéticas entre gallegos, franceses, alemanes y húngaros que entre gallegos, andaluces y vascos. «Somos más afines genéticamente, teniendo en cuenta estos marcadores, a franceses, alemanes y húngaros que a los andaluces», constata el investigador Tito Varela.

La invasión sueva y el Camino de Santiago, la gran influencia

Los gallegos, en general, presentan una elevada variedad genética resultado del aporte de una serie de pueblos que han pasado por su territorio, desde romanos a suevos, árabes, en menor medida, y de la propia mezcla propiciada por la emigración gallega a Latinoamérica y Europa.

Pero a la hora de trazar esta huella genética existen dos fenómenos históricos que han aportado una mayor pegada en la configuración de la genética galaica. Por un lado, la presencia de suevos, especialmente, y visigodos durante tres siglos, poblaciones germánicas que han dejado una profunda impronta. Y, por otro, el impacto del Camino de Santiago como ruta que conectó Galicia con otras poblaciones europeas. La afluencia de peregrinos procedentes de toda Europa contribuyó a la variedad genética y, al mismo tiempo, a la singularidad ga-

laica. En general, la investigación de los científicos de Santiago y de Vigo sitúa a Galicia dentro del grupo formado por las «poblaciones europeas del Oeste». En estas poblaciones europeas también se ha detectado una cierta homogeneidad genética, mayor que la observada en otros continentes.

Diversidad

En otro estudio precedente, que también se lleva a cabo en la Facultad de Biología de Santiago, aunque en este caso dirigido por el catedrático José Luiz Blázquez Caeiro y en el que se han tomado muestras de 500 voluntarios, se había concluido que la población gallega es de las que mejor conservan la memoria biológica de los primeros ancestros europeos. Este trabajo también había destacado que la diversidad genética gallega es superior a la otros pueblos de España y de Europa.

Los genes de los vascos no son diferentes

El mayor estudio molecular de poblaciones realizado en España no encuentra distinciones entre los marcadores genéticos de habitantes de 10 regiones

Vota ☆☆☆☆☆ Resultados ★★★★★ 49 Votos

VERSIÓN PARA MÓVIL

Comentarios 66

A+ A-

ENVIAR A UN AMIGO

Compartir f t g

NUÑO DOMÍNGUEZ - MADRID - 19/02/2010 00:30

Los vascos no son diferentes genéticamente de cualquier otro español. Así lo confirma el estudio de genética de poblaciones más completo que se ha realizado en España, dedicado a comparar el genoma de los españoles de 10 regiones. Según los resultados, el genoma de los participantes no muestra diferencias geográficas en la Península, hasta el punto de que el genoma de un vasco se parece más al de un valenciano o un extremeño que al de un vasco-francés.

"Los vascos no pueden considerarse un grupo genético aislado y **las interpretaciones sobre su origen deben ser revisadas**", señala el estudio, dirigido por el investigador de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona (UPF) Jaume Bertranpetit.

El trabajo analiza marcadores genéticos de 300 personas

Trabajos anteriores mantenían que los vascos permanecieron aislados durante siglos y no se mezclaron con el resto de poblaciones ibéricas. Era de esperar que escondieran en su ADN diferencias que podrían confirmar o desechar esa hipótesis. Una interpretación es que, mientras los españoles descienden de agricultores neolíticos, los ancestros vascos se remontan a cazadores y recolectores que llevaban mucho

EL PAÍS, miércoles 26 de noviembre de 2008

La patria se lleva en los genes

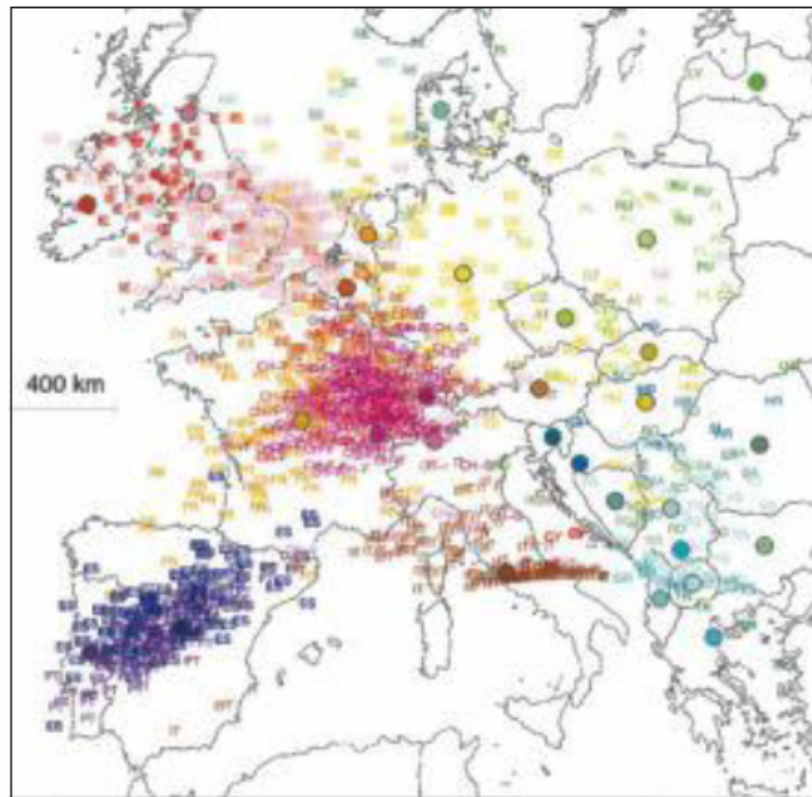
Un grupo de investigadores descubre la asombrosa coincidencia del mapa de mutaciones y el geográfico de Europa

PATRICIA LUNA
Londres

Una simple gota de sangre podría delatar todo lo que es necesario saber sobre el origen de una persona sin tener que mirar su pasaporte, conocer su nombre o ver su cara. El genoma de todas las personas se parece enormemente entre sí, pero en el ADN hay pequeñísimas variaciones que sirven, entre otras muchas cosas, para determinar, con una impactante precisión, el lugar de procedencia. Parece que nadie está salvo de guardar ciertos secretos.

Investigadores estadounidenses y suizos han hallado que el mapa genético y el mapa geográfico de Europa coinciden de una forma asombrosa, y en el primero es posible distinguir claramente lugares como la península Ibérica, la *bota* italiana o incluso las diferencias lingüísticas de distintas regiones en un país como Suiza. John Novembre, de la Universidad de California en Los Ángeles, es el primer firmante de los resultados de esta curiosa investigación, que ha publicado *Nature*, pero posteriormente ha reconocido que se parecen mucho a los de otro trabajo que ha utilizado en parte la misma muestra, publicado recientemente en *Current Biology*.

El equipo de Novembre utilizó datos de 1.387 europeos, procedentes de 30 países distintos, y analizó los polimorfismos de un sólo nucleótido —esto es, pequeñas variaciones en la secuencia génica— situados en 200.000



Lugar de origen de los 1.387 europeos estudiados, según su genoma. / UCLA

lugares distintos del genoma. Siempre que fue posible (aproximadamente en la mitad de la muestra) se comprobó, además, que padres y abuelos provenían de la misma región que el individuo analizado.

En el otro trabajo, europeo y con participación española, se analizaron datos de 2.514 personas. Sus autores explican que los resultados son compatibles con la historia de la población, incluyendo la hipótesis de una expansión de sur a norte.

En el primer estudio, las variaciones fueron procesadas siguiendo un método matemático para

Los habitantes del Viejo Continente han sido 'conservadores' al buscar pareja

reducir las enormes cantidades de datos a una variable más manejable. Se trata de transformar toda la información sobre una persona a dos coordenadas que marcan un punto concreto de un mapa bidimensional, de forma que cuanto más cercano se encuentren dos puntos entre sí,

más se parece el genoma de esas dos personas. Si al mapa que estos datos dibujan se superpone un mapa de Europa la coincidencia resulta incuestionable: los países escandinavos se sitúan arriba mientras que el sur de Europa aparece claramente delimitado.

Los datos sugieren que el genoma de los europeos, a pesar de los siglos de migraciones y conquistas, es enormemente uniforme y que el viejo continente ha sido más conservador de lo esperado a la hora de relacionarse y buscar pareja. "La diferenciación en el genoma europeo es muy pequeña, aunque las poblaciones son muy distintas entre sí", señala el investigador.

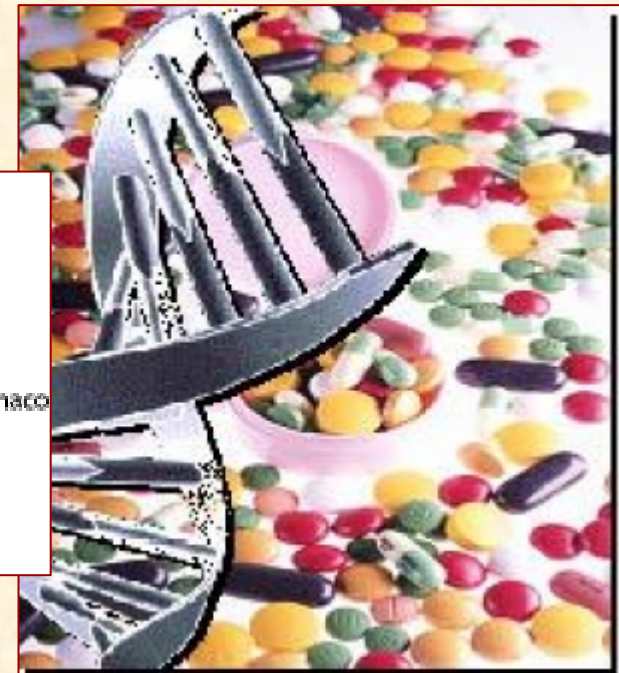
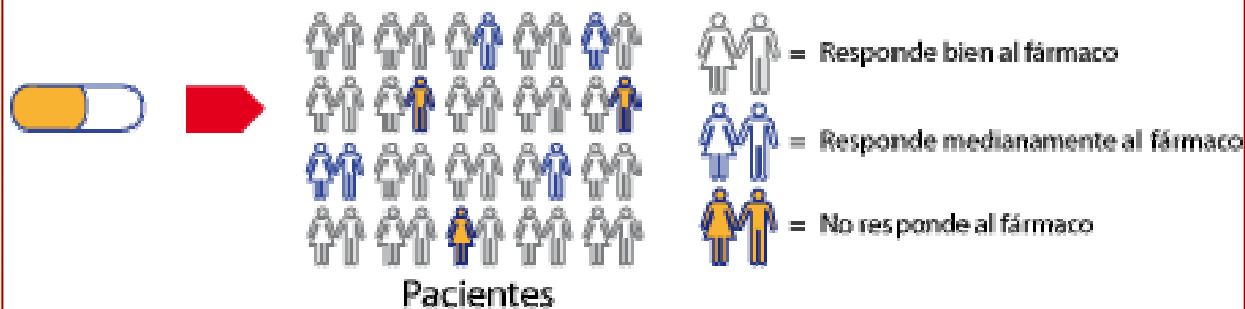
Los resultados de este trabajo tienen aplicación en el campo de la investigación biomédica. "Nuestros resultados tienen una gran implicación para personas que estudian enfermedades genéticas y reacciones a determinados fármacos", explica Novembre. "Lo que nuestros datos dicen es que cuando se hace este tipo de estudios es necesario tener en cuenta cómo se diseñan, para tomar en consideración las influencias geográficas existentes y no confundir variaciones genéticas geográficas con posibles causas genéticas de la enfermedad".

Las aplicaciones podrían ser muchas más, desde conocer con un mayor grado de especificidad los orígenes de nuestros antepasados, para aquellos interesados, hasta detectar movimientos migratorios de significativo valor histórico.

APLICACIÓNS DO PROXECTO HUMANO

- ❑ Terapia xénica
- ❑ Desenvolvemento da medicina personalizada

Farmacogenómica

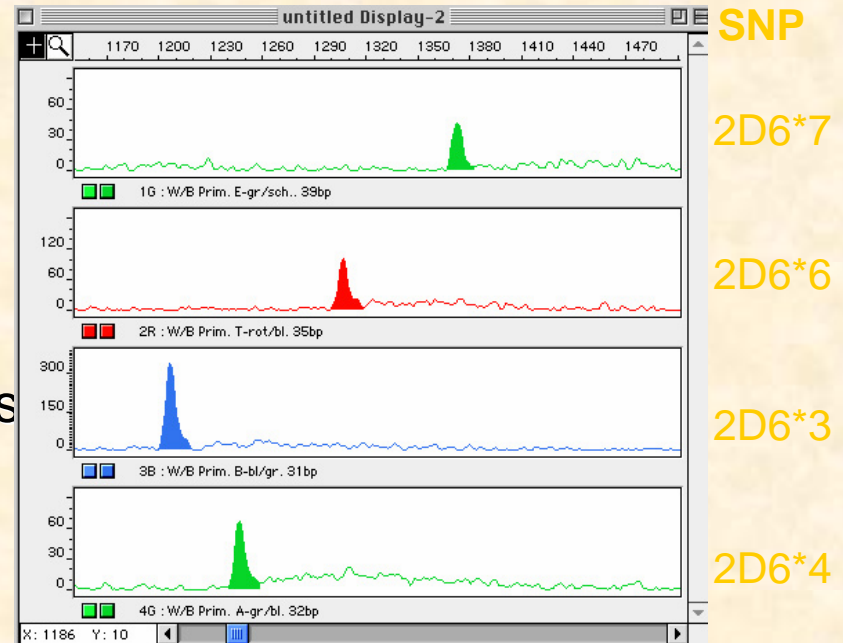


- **Farmacoxenética:**

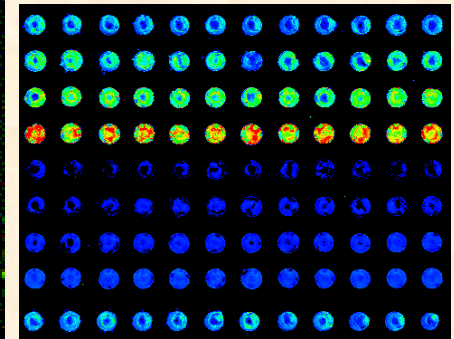
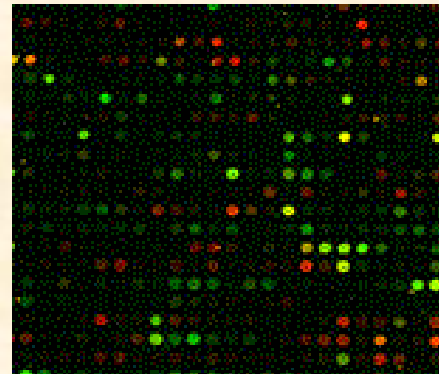
É o estudo das diferencias xenéticas que influencian a variabilidade individual na resposta a fármacos.

- **Farmacoxenómica:**

Identificación de novas dianas terapéuticas mediante ferramentas xenómicas.



Snapshot
CYP2D6



Descubiertos cambios genéticos que favorecen la osteoporosis y el estrés

DAVID ALANDETE, **Washington**

El descubrimiento de diversas variaciones genéticas que predisponen a padecer enfermedades óseas, nerviosas y cardiovasculares abre nuevas vías para tratar en el futuro dolencias comunes como la osteoporosis o el estrés postraumático. Lo hizo público ayer la Asociación Médica Americana. "Por ahora no son hallazgos que se puedan aplicar al tratamiento de pacientes individuales, pero nos permiten avanzar en la identificación de factores de riesgo y predisposiciones ge-

néticas para enfermedades como la osteoporosis", explicó ayer Joyce van Meurs, del Centro Médico Erasmus de Holanda.

Los investigadores han identificado diversas variantes del gen LRP5 asociados a una menor densidad ósea en la espina dorsal y la cadera. La presencia de esta variante en algunos pacientes incrementa el riesgo de fracturas en hasta un 20%, según un estudio publicado en el número de marzo de la revista *JAMA* de la citada asociación. Estudios médicos previos revelan que el hecho de padecer osteopo-

rosis en edad avanzada se debe, en un 80%, a predisposición genética. Sólo en Europa, EE UU y Japón, 70 millones de personas sufren esta enfermedad.

Otro de los estudios publicados ayer demuestra que algunas personas pueden estar predisuestas a sufrir síndrome de estrés postraumático, un trastorno mental que afecta a cinco millones de estadounidenses. Ciertas variantes del gen FKBP5 se encuentran presentes en la mayoría de los 900 pacientes que participaron en un estudio y habían sufrido algún tipo de abuso

en su niñez u otro trauma importante. "Estas variaciones genéticas pueden funcionar como elementos predictores del riesgo y la intensidad de los síntomas de estrés postraumático", dicen los autores del estudio.

Finalmente, según los expertos de la Clínica de Cleveland (Ohio) el gen de la proteína PONI parece prevenir la aparición de aterosclerosis en animales pero resulta ser un factor de riesgo cardiovascular en pacientes humanos. Cuanto mayor es su actividad, más riesgo existe, concluye el estudio.

APLICACIONES DO PROXECTO HUMANO

- Comparar o noso xenoma con outras especies.

I.E.S. Otero Pedrayo.
Ourense

El genoma del trigo es cinco veces el humano

A. R., Madrid

El genoma del trigo, una de las más importantes plantas en la alimentación mundial, es cinco veces el humano. Esta especie tiene tres copias de cada cromosoma (42 en total) y 17.000 millones de pares de bases (las letras químicas del ADN; las personas tenemos 3.000 millones). Secuenciarlo es un auténtico reto para los científicos, que están avanzando su determinación hacia la colaboración internacional.

Ahora, unos investigadores franceses, liderados por Etienne Paux, de la Universidad Blaise Pascal, han hecho un mapa del cromosoma más largo del trigo (*Triticum aestivum* L.), el 3B. Ellos argumentan en el último número de la revista *Science* que su mapa sirve como plantilla del resto de los cromosomas y demues-

EL PAÍS, miércoles 22 de octubre de 2008

tra que el objetivo de completar el genoma de esta planta es factible.

Un 35% de la población mundial tiene el trigo como alimentación básica, y los científicos consideran que la secuencia de su genoma puede ser muy útil para desarrollar nuevas variedades más productivas o especialmente resistentes a plagas y condiciones adversas de cultivo.

“El genoma del trigo siempre se ha visto como imposible de secuenciar debido a la gran cantidad de secuencias repetitivas (más del 80%) que contiene y a su gran tamaño”, comentan los Paux y sus colegas. “El cromosoma más grande del trigo, el 3B, es más del doble de grande que todo el genoma del arroz”.



Homo sapiens y *Pan troglodytes* → 99.0% idénticos

Diferenciámonos do chimpacé só nun 1% do xenoma. As diferenzas nas capacidades de falar e razoar parecen deberse a:

- Pequenos cambios na regulación xenética, no procesamiento das proteínas, ou entre as interaccións entre as proteína ...
- A expresión dos xenes, que difiere máis no cerebro que noutras partes do organismo.

Humanos y chimpancés difieren en un 30% en el cromosoma Y

M. R. E., Madrid

En 2003 se completó la secuencia genética del cromosoma Y humano, el que determina el sexo masculino, pero hasta ahora no se había hecho lo propio con el del chimpancé, la especie más próxima evolutivamente a la humana. La comparación de ambos cromosomas Y ha sorprendido a los científicos, porque sus regiones específicamente masculinas (alrededor del 95% del total) son notablemente distintas, tanto en su estructura como en los genes que contienen. Mientras que el genoma completo de ambas especies coincide en un 98,8%, el del cromosoma Y difiere en más de un 30%. Además, en el del chimpancé hay muchos menos genes que en el del ser humano, tanto porque ha perdido genes respecto al ancestro común como porque el humano los ha ganado.

EL PAÍS, jueves 14 de enero de 2010

Dado que ambas especies se separaron hace seis millones de años, este resultado indica que ha habido una evolución muy rápida en el cromosoma Y humano, explican en la revista *Nature* los científicos, liderados por David C. Page, del Instituto Whitehead del MIT (EE UU). Entre los factores que han contribuido a esta "extraordinaria divergencia", señalan los autores, están el papel predominante de esta región del cromosoma en la producción del esperma, las diferencias en el comportamiento sexual de ambas especies (en el chimpancé varios machos copulan con la misma hembra en un mismo ciclo ovulatorio, por lo que el esperma funciona en un marco de competencia) y diferentes mecanismos de recombinación.

Muy pequeño

El cromosoma Y, foco de atención especial desde su descubrimiento, ha resultado ser muy especial. Los dos cromosomas sexuales, el X y el Y, se originaron hace centenares de millones de años, a partir de un cromosoma ancestral no sexual, durante la evolución de los distintos sexos en los seres vivos. En la actualidad, la secuencia de pares de bases del Y es tres veces más corta que la del X. Por eso se ha supuesto que es un cromosoma degenerado, que ha ido perdiendo la carga genética no relacionada con la determinación sexual y que en el futuro podría incluso llegar a desaparecer.

Su secuenciación en 2003 demostró, sin embargo, que es muy complejo y que se renueva constantemente. El nuevo estudio remacha la insuficiencia de las teorías de degeneración decelerada.

VIERNES, 24 DE ABRIL DE 2009

L1 Dominette 01449, el ejemplar de vaca Hereford que ha servido como base para la secuenciación.

MICHAEL MACNEIL/USDA/ARS



Datos básicos para un DNI genético

22.000

> GENES

El genoma de la vaca contiene unos 22.000 genes, una cantidad en el mismo orden de magnitud que los humanos.

29

> PARES DE CROMOSOMAS

La vaca tiene 29 pares de cromosomas, además de los sexuales X e Y. Este último, el masculino, no se ha secuenciado.

80%

> GENES COMPARTIDOS

El 80% de los genes vacunos están presentes en los humanos.

14.345

> GENES EN OTRAS ESPECIES

Los 14.345 genes de la vaca presentes en otras siete especies de mamíferos sugieren su posible uso en estudios biomédicos.

5

> GENES AUSENTES

Cinco genes del metabolismo humano faltan en la vaca, lo que revela su singularidad metabólica.

Unos 300 científicos de 25 países logran secuenciar los genes vacunos tras seis años de trabajo // El estudio ayudará a obtener animales más resistentes y de mayor rendimiento

Proyectos de xenomas de especies domésticas (EEUU)

<http://www.animalgenome.org/>

VIERNES, 24 DE ABRIL DE 2009

ADN DOMÉSTICO

Los estudios genéticos recapitulan la historia de las especies ganaderas

Carneros de Soay.
ARPATQZGUL



El ovillo evolutivo de la oveja

También en la edición de hoy de 'Science', otro estudio explora la historia genética de la oveja a través de un tipo particular de elementos del ADN, los retroposones, secuencias similares a retrovirus internos naturales que son capaces de saltar de un lugar a otro de los cromosomas. Por primera vez, se ha empleado esta técnica para rastrear la evolución de una especie. El estudio muestra

que las ovejas se dispersaron por Eurasia y África en varias migraciones entre 10.000 y 6.000 años atrás. Las variedades actuales de mayor interés por su producción de carne y lana proceden de una expansión desde el suroeste de Asia, que arrinconó las razas más primitivas en áreas remotas donde hoy persisten en estado semisalvaje. Un ejemplo es la oveja de Soay, en el archipiélago escocés de Saint Kilda.

Equinos esteparios.
ARNE LUDWIG



Cinco milenios cabalgando

Recientemente, un estudio arqueológico concluía que la relación entre humanos y caballos se remonta a hace unos 5.000 años, y que las primeras granjas de domesticación se crearon en las estepas de Asia, en Kazajistán. Un nuevo análisis de cómo ha evolucionado la coloración del pelaje de los equinos confirma hoy en 'Science' estos resultados. Los investigadores analizaron ADN de fósiles de caballos de dis-

tintas épocas procedentes de Europa central y oriental, Siberia y la Península Ibérica. Así logran concluir que los primitivos caballos salvajes presentaban coloraciones uniformes negras o rojizas, y que todas las demás tonalidades y patrones variegados surgieron rápidamente hace unos cinco milenios en Siberia y Europa oriental como efecto de los cruces seleccionados.



*Departamento Bioloxía e Xeoloxía
I.E.S. Otero Pedrayo. Ourense.*