



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO A.C.
"La química nos une"

Comenzamos en breve, a las 1pm CST / 2pm EDT



Factores de Transcripción y la Decodificación del Genoma



Durante el webinar gratuito, el Dr. José A. Rodríguez-Martínez, Catedrático Asociado de la Universidad de Puerto Rico Río Piedras, discutirá su función vital en muchos procesos celulares y como las proteínas factores de transcripción reconocen secuencias específicas de ADN en el genoma para regular la expresión génica.

Regístrese para descubrir los métodos experimentales para estudiar el reconocimiento específico de ADN por factores de transcripción y como variantes genéticas asociadas a diversas enfermedades alteran el reconocimiento de ADN por factores de transcripción.

Lo Que El Público Aprenderá

- Que es el reconocimiento molecular de ADN
- Que técnicas están disponibles para estudiar interacciones entre proteínas y ADN
- Como variantes genéticas asociadas a diversas enfermedades alteran interacciones específicas entre proteínas y el genoma

Ponente y Moderadora



Dr. José A. Rodríguez-Martínez
Catedrático Asociado, Universidad de
Puerto Rico Río Piedras



Dra. Ingrid Montes
Profesora, Universidad de Puerto
Rico, Recinto de Río Piedras

El quincuagésimo uno webinar en Español auspiciado por ACS y SQM

<https://www.acs.org/acs-webinars/library/factores-de-transcripcion-del-genoma.html>

1

1



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO A.C.
"La química nos une"



¿Tiene preguntas para el ponente?



“¿Por qué he sido “silenciado”?”

No se preocupe. Todo el mundo ha sido silenciado, excepto el ponente y la moderadora. Gracias, y disfruten de la presentación.

Escriba y someta sus preguntas durante la presentación

2

2



¿Está en un grupo hoy viendo el webinar en vivo?



Díganos de dónde son ustedes y cuántas personas están en su grupo!

3

3



Por el amor a la química venimos de todos partes...

- | | |
|---------------|------------------|
| ✓ Alemania | ✓ Estados Unidos |
| ✓ Andorra | ✓ Francia |
| ✓ Argentina | ✓ Guatemala |
| ✓ Brasil | ✓ Honduras |
| ✓ Camboya | ✓ India |
| ✓ Canadá | ✓ Italia |
| ✓ Chile | ✓ México |
| ✓ China | ✓ Mozambique |
| ✓ Colombia | ✓ Perú |
| ✓ Costa Rica | ✓ Portugal |
| ✓ Ecuador | ✓ Puerto Rico |
| ✓ El Salvador | ✓ Venezuela |
| ✓ España | ✓ Viet Nam |



Hoy tenemos representantes de **26 países**

4

4



Beneficios de la Afiliación al ACS



Chemical & Engineering News (C&EN)

The preeminent weekly news source



ACS Webinars Archive of Recordings®

ACS Member only access to over 250 edited chemistry themed webinars. www.acswebinars.org



NEW! ACS Career Navigator

Your source for leadership development, professional education, career services, and much more

<http://bit.ly/ACSnewmember>

5

5



Sociedad Química de México



Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de la ciencia química.

www.sqm.org.mx

6

6



Mantente actualizado sobre la industria de la química
y sus ciencias afines en la región

Suscríbete al Newsletter de CAS Hispanoamérica

Para darte de alta, puedes enviarnos un correo electrónico a
acsihispanoamerica@acs-i.org

¡Hasta pronto!
www.cas.org

acsihispanoamerica@acs-i.org

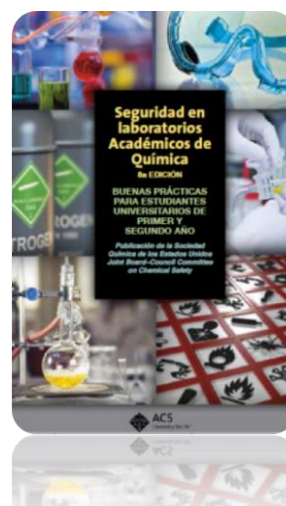


7

Recursos del ACS en Español: Educación sobre Seguridad en el Laboratorio



- Seguridad en los laboratorios Académicos de Química para estudiantes Universitarios de Primer y Segundo año.
- Videos sobre RAMP para estudiantes de escuela secundaria (pero también pueden utilizarse para estudiantes universitarios) con subtítulos en español:
 - **Mentalidad de Seguridad**
 - **Hoja de datos de seguridad (SDS)**
 - **¿Cómo vestirse apropiadamente en un laboratorio? Y equipo de protección personal (EPP)**
 - **Preparándonos para emergencias**
 - **RAMP (Para Estudiantes)**
 - **RAMP (Para Educadores)**



<https://www.acs.org/content/acs/en/chemical-safety/resources/spanish-language-safety-resources.html>

8

8



Módulos

<p>Módulo I. <i>La química en el México Colonial</i> Coordinadora. Dra. Patricia Aceves Pastrana, UAM-X. Del 1 de abril al 27 de mayo.</p>	<p>Módulo II. <i>Química y farmacia en el siglo XIX</i> Coordinadora. Dra. Mariana Ortiz Reynoso, FQ-UNAM. Del 3 de junio al 8 de julio.</p>	<p>Módulo III. <i>La tracción herbararia: Los productos naturales</i> Coordinador. Dr. Baldomero Esquivel Rodríguez, IQ-UNAM. Del 15 de julio a 26 de agosto.</p>
<p>Módulo IV. <i>La profesión Química en México</i> Coordinadora. Dra. Liliana Schifter Aceves, UAM-X. Del 2 de septiembre al 7 de octubre.</p>	<p>Módulo V. <i>La industria Química en México</i> Coordinador. Dr. Felipe León Olivares, ENP-UNAM. Del 1 de abril al 27 de mayo.</p>	<p>Módulo VI. <i>La institucionalización de la investigación Química en México</i> Coordinador. Dr. Gabriel Cuevas González Bravo, IQ-UNAM. Del 18 de noviembre al 25 de noviembre.</p>

Dirigido a:
Egresados de licenciaturas de áreas científicas y humanísticas, estudiantes de esas licenciaturas, docentes de educación media y superior.

Duración:
136 horas

Módulo VII.
Sesiones de presentaciones libres
Por los estudiantes en el diplomado.
Coordinador. Dr. Gabriel Cuevas González Bravo, IQ-UNAM.
Del 25 de noviembre al 9 de diciembre.

Fechas:
1 de abril al 9 de diciembre

Avalado por el Instituto de Química de la UNAM.



Sesiones sabatinas de 9:00 a 13:00 hrs. (GMT -6) de forma telemática.

Costos

	Publico en general	Asociados*
Diplomado completo*	\$ 10,000.00 M.N.	\$ 5,000.00 M.N.
Diplomado por día	\$ 1,000.00 M.N.	\$ 500.00 M.N.
Diplomado por conferencia (2 horas)	\$ 500.00 M.N.	\$ 250.00
Diplomado por hora	\$ 50.00 M.N.	\$ 25.00

*Asociados o miembros vigentes de la Sociedad Química de México, del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, Asociación Farmacéutica Mexicana, Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Instituto Mexicano de Ingenieros Químicos y Colegio Nacional de Ingenieros Químicos y de Químicos.
Disposición de becas previa justificación.
*Pueden pagar el costo del diplomado completo en 3 cómodas mensualidades.



Expoquímica Online 2023

24 al 26 de mayo de 2023

Empresas

Industrias

Invitamos a las empresas, industrias y editoriales nacionales e internacionales a impartir un Webinar o realizar una demostración de sus productos o servicios así como a las universidades de todo el país que cuenten con licenciaturas y posgrado en Química para que participen promoviendo sus programas de postgrado, sus laboratorios y medios tecnológicos para la vinculación con la Industria y/o los desarrollos para la transferencia tecnológica de patentes y marcas.

Editoriales

Webinars

Demostraciones

Universidades

Mas información

www.sqm.org.mx | soquimex@sqm.org.mx

+52 55 56 62 68 37 | 55 56 62 68 23



Factores de Transcripción y la Decodificación del Genoma



Dr. José A. Rodríguez-Martínez
Catedrático Asociado, Universidad de
Puerto Rico Río Piedras



Dra. Ingrid Montes
Profesora, Universidad de Puerto Rico,
Recinto de Río Piedras

Las imágenes de la presentación están disponibles para el evento de hoy.
<https://www.acs.org/acs-webinars/library/factores-de-transcripcion-del-genoma.html>

El Webinar de hoy está auspiciado por la Sociedad Química de México y American Chemical Society

11

11

¡Feliz Día del ADN!



12

12

Factores de Transcripción y la Decodificación del Genoma



José A. Rodríguez-Martínez
Catedrático Asociado
Universidad de Puerto Rico Río Piedras
jose.rodriguez233@upr.edu
www.thejarmlab.weebly.org

13

13

Lo Que El Público Aprenderá

- Y algo sobre mi travesía en la ciencia.
- Factores de transcripción

- Reconocimiento molecular de ADN
- Técnicas para estudiar interacciones entre proteínas y ADN
- Como variantes genéticas asociadas a diversas enfermedades alteran interacciones específicas entre proteínas y el genoma
 - Variantes codificantes
 - Variantes no-codificantes

14

14



15

15

El camino...



Universidad de Puerto Rico
Río Piedras

Ciencias ~~×~~ Ambientales \Leftrightarrow Derecho ~~×~~ Ambiental \Leftrightarrow Política ~~×~~

01' BS Química
09' PhD Química (Bioquímica)
Prof. Kai Griebenow



Universidad de Wisconsin
Madison

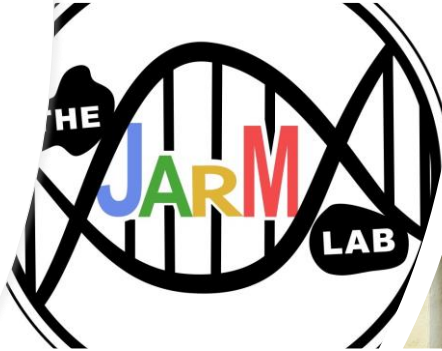
'10 – '16 Postdoc
Bioquímica/Genómica
Prof. Assem Z. Ansari

16

16

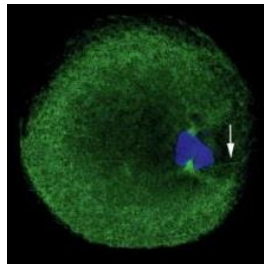
**theJARMlab
@ UPRRP est.2016**

Nuestra misión es estudiar como las proteínas interactúan e interpretan la información genética.

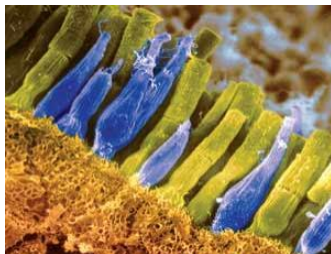


17

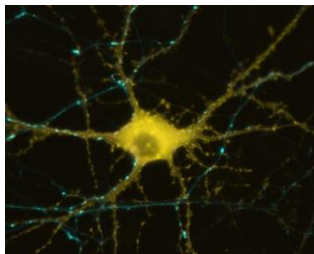
Un genoma, multiples fenotipos



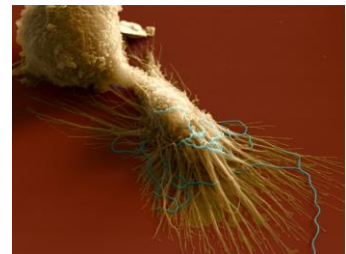
El uso del genoma está determinado por los factores de transcripción (TFs)



Conos y bastones



Neurona

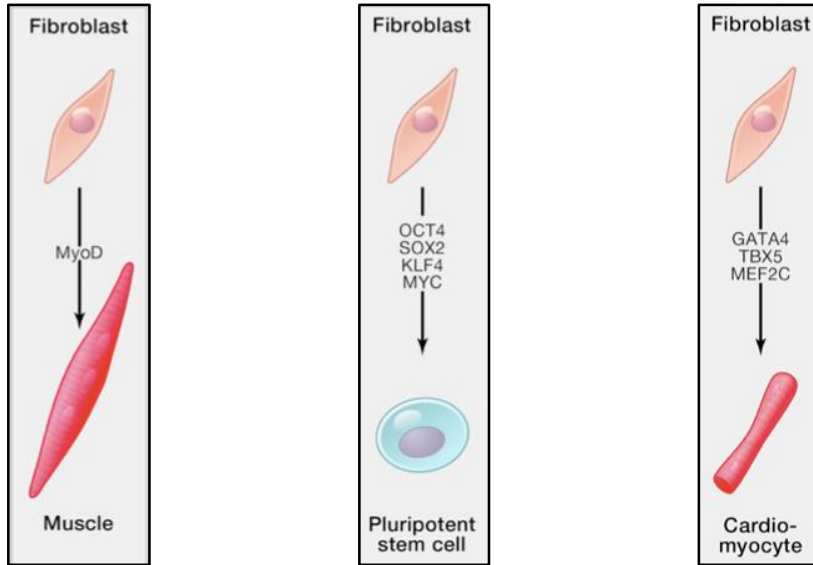


Macrófago

18

18

Los factores de transcripción determine la indentidad celular.

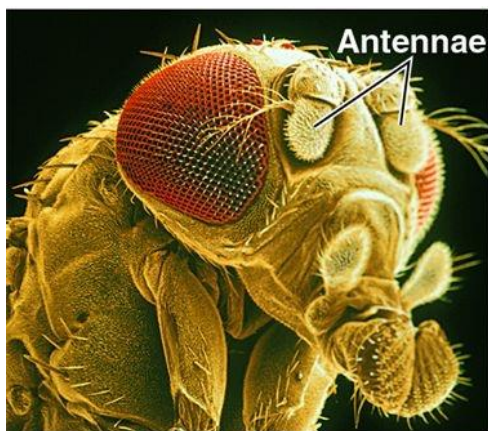


Lee, TI and Young, TI. *Cell*, 2013

19

19

Factores de transcripción: de genoma a fenotípos

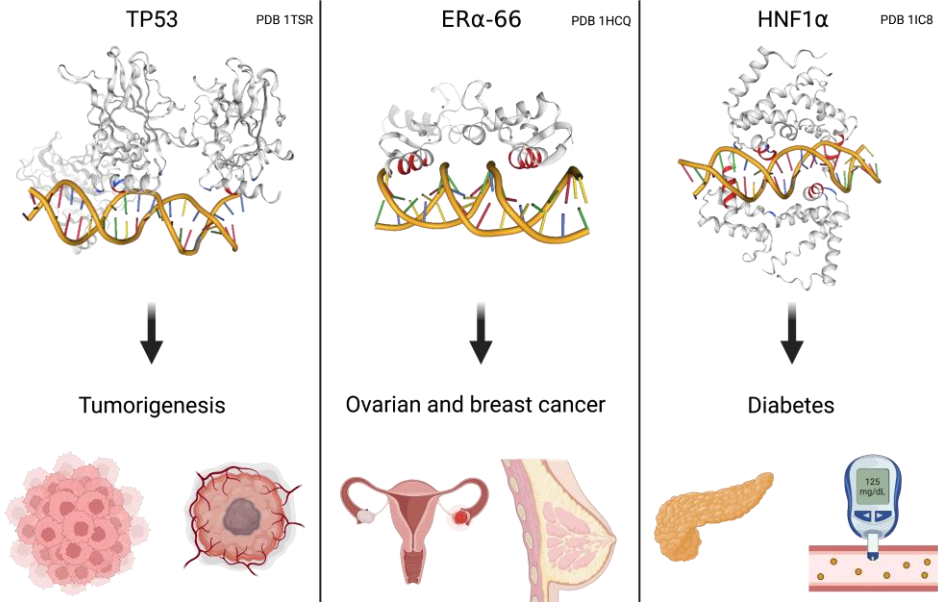


https://biology-forums.com/gallery/33_28_06_11_9_47_32.jpeg

20

20

Factores de transcripción y enfermedades

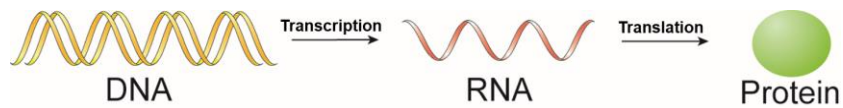


Li Y et al. 2022, Lee and Young 2013

21

21

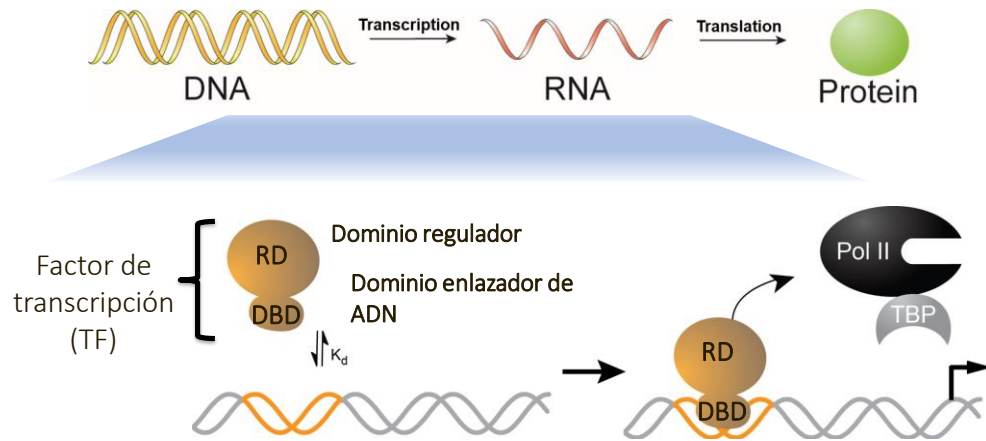
Dogma Central de la Biología Molecular



22

22

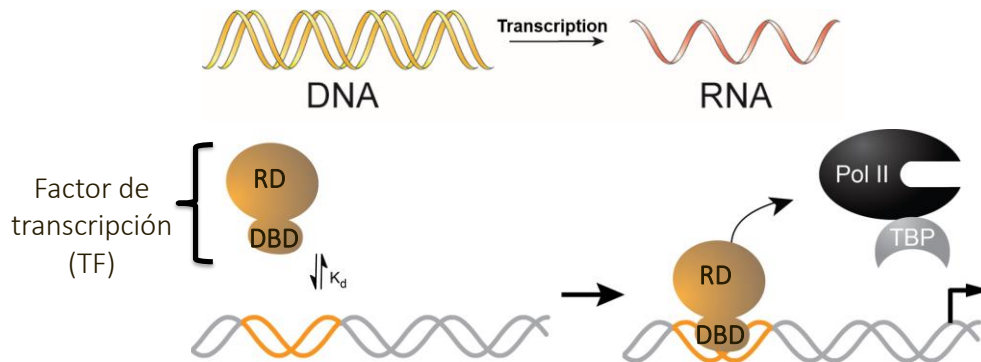
Dogma Central de la Biología Molecular



23

23

Factores de transcripción reconocen secuencias específicas de ADN



TF humano: ~6-10 pb ADN

Genome Human: ~ 6×10^9 pb

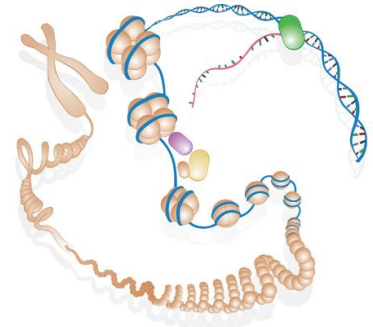
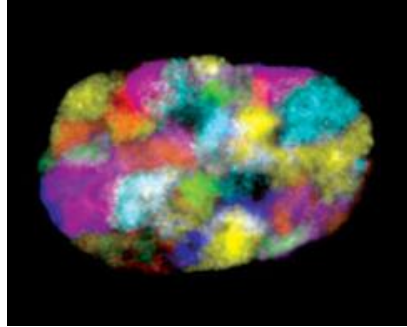
Si conocemos las secuencias de ADN que enlaza un TF
comezamos a entender su función.

Rodriguez-Martinez et al BBA 2010
Eguchi et al Biochem J 2014

24

24

El genoma humano

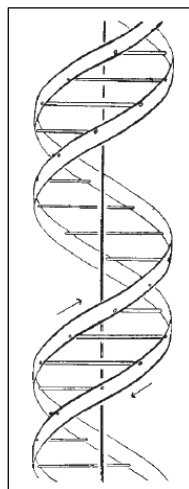


- 23 pares de cromosomas
- 3 billion pares de bases (3×10^9)
- ~3 m de largo
- Secuencia borrador en 2003
- ~20,000 genes
- 3% codifica proteínas (90×10^6 pb)
- Instrucciones para cualquier tipo de célula

25

25

La doble helice cumple 70 años



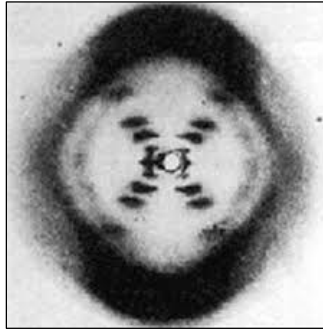
Watson & Crick 1953

26

26

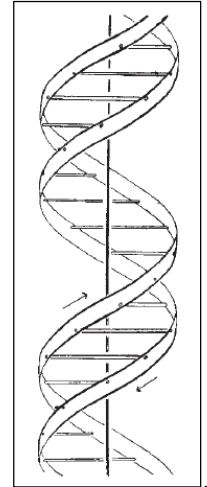
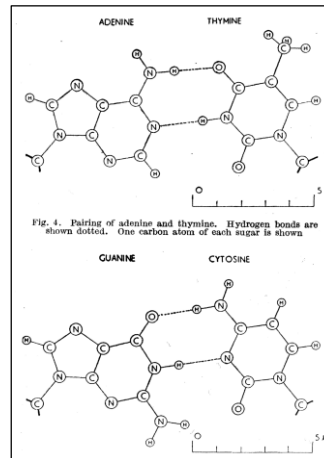
La doble helice cumple 70 años

Rosalind Franklin



Watson-Crick base pairs

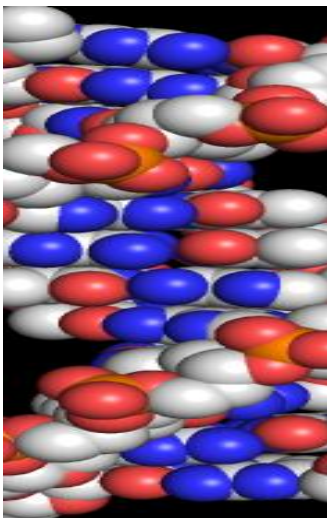
Double helix



27

27

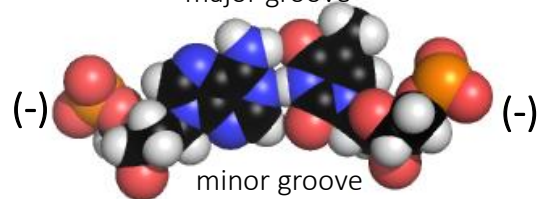
Reconocimiento de ADN



Drew et al 1981 PDB: 1BNA

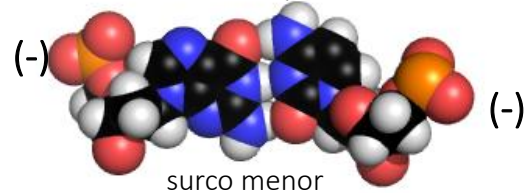
par A:T

major groove



par G:C

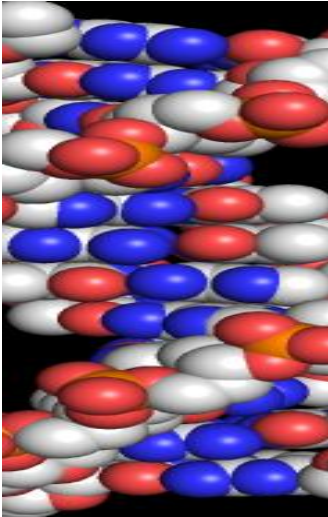
surco mayor



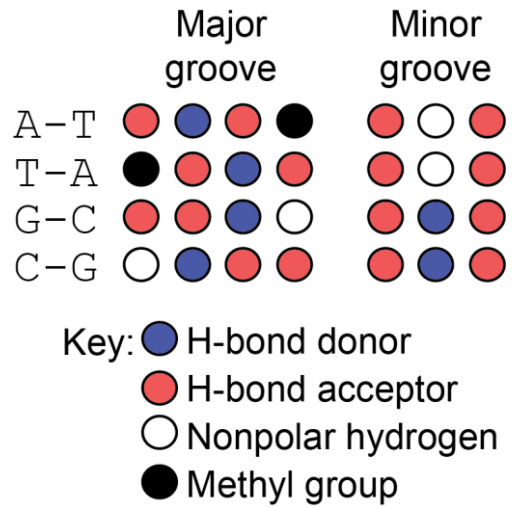
28

28

Reconocimiento de ADN



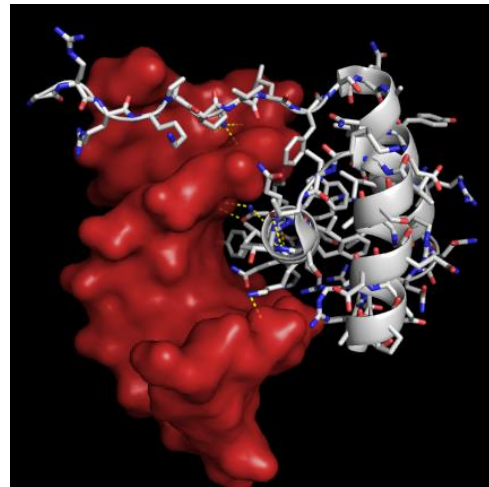
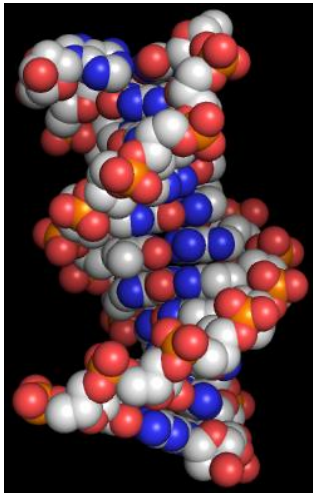
Drew et al 1981 PDB: 1BNA



29

29

Reconocimiento de ADN por NKX2-5



Adapted from PDB 3RKQ

- Desarrollo del corazón
- DBD: homeodominion
- Enlaza to 5'- AATGT -3'

30

30

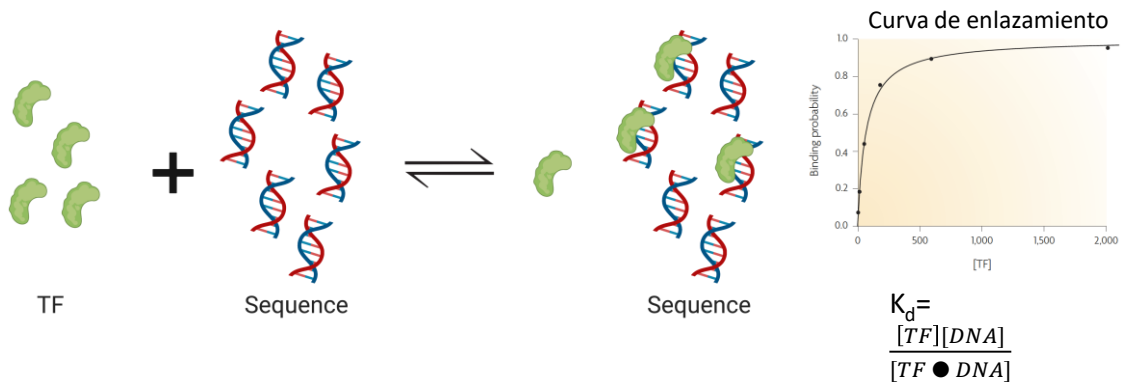
Factores de Transcripción: afinidad y especificidad

31

31

Factores de Transcripción: afinidad por ADN

Cuan fuerte se enlaza el TF a una secuencia de ADN



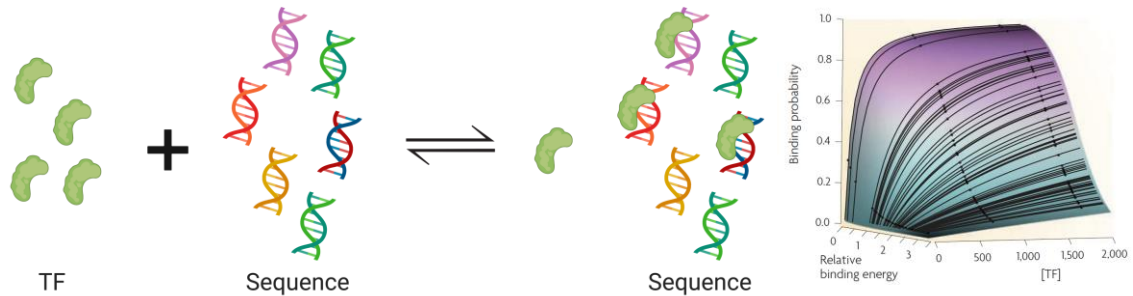
Adapted from Stormo, G Nat Rev Genetics, 2010

32

32

Factores de Transcripción: especificidad por ADN

Cuan bien discrimina el TF entre diferentes secuencias de ADN.



Adapted from Stormo, G Nat Rev Genetics, 2010

33

33

Técnicas para estudiar interacciones proteínas: ADN

Baja capacidad

- Electrophoretic Mobility Shift Assay (EMSA)
- Nuclease Protection (Footprint)
- Fluorescence Anisotropy*
- Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment* (SELEX)
- Surface plasmon resonance (SPR)*

Alta capacidad (high-throughput)

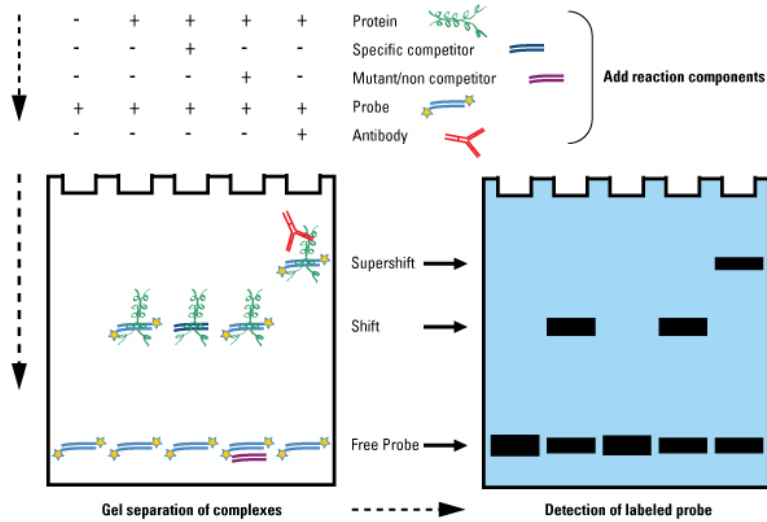
- Multiplexed SELEX (HT-SELEX)
- Protein Binding Microarrays (PBM)
- Microfluidics: Mechanically Induced Trapping of Molecular Interactions (MITOMI)

Adapted from Stormo, G Nat Rev Genetics, 2010

34

34

Ensayo de retardación de movilidad electroforetica (EMSA)

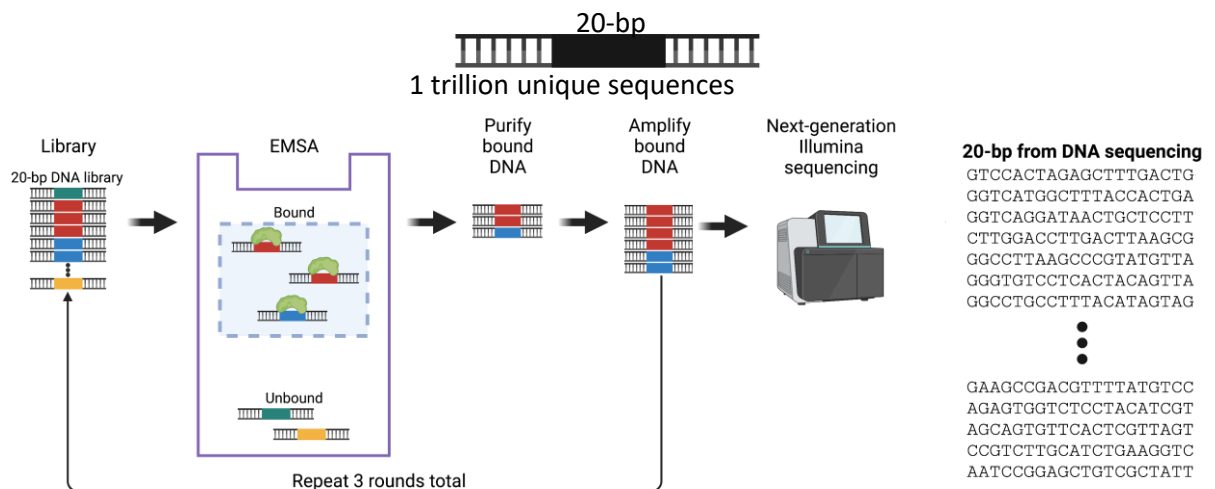


<http://www.piercenet.com/>

35

35

Systematic Evolution of Ligand and Exponential Enrichment (SELEX-seq)



Blackwell et al. 1990, Wright et al. 1991, Segal et al. 2009, Stormo et al. 2009, Jolma et al. 2010 and Slattery et al. 2011

36

36

Analisis de SELEX-seq con SELEX-R y Autoseed

20-bp from DNA sequencing

GTCCACTAGAGCTTTGACTG
 GGTCATGGCTTTACCACTGA
 GGCAGGATAACTGCTCCTT
 CTTGGACCTTGACTTAAGCG
 GGCTTAAGCCCGTATGTTA
 GGGTGTCTCACTACAGTTA
 GGCTGCCTTTACATAGTAG

⋮

GAAGCCGACGTTTTATGTCC
 AGAGTGGTCTCCTACATCGT
 AGCAGTGTCACTCGTTAGT
 CCGTCTTGATCTGAAAGTC
 AATCCGGAGCTGTCGCTATT

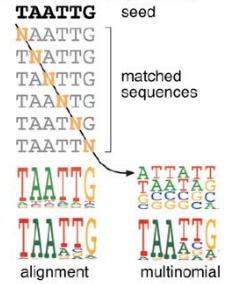
GTCCACTAGAGCTTTGACTG

8-mer sliding window

NKX2-5 Affinity Table

8 mers	Count	Relative affinity
GTCAAGTG	1341	1.00
CTCAAGTG	916	0.95
GTGAAGTG	1229	0.91
GTTAAGTG	1333	0.87
TTCAAGTG	1214	0.87
CTTAAGTG	1011	0.84
CACAAGTG	449	0.83
GCTAAGTG	653	0.82
GATAAGTG	707	0.82
GGTAAGTG	835	0.80
CTGAAGTG	607	0.79
TTGAAGTG	998	0.79
CATAAGTG	629	0.78
ATCAAGTG	553	0.77
CCTAAGTG	418	0.75
GACAAGTG	385	0.75
CGTAAGTG	482	0.72
TTTAAGTG	1071	0.71
ATGAAGTG	459	0.70
TACAAGTG	432	0.70
GCCAAGTG	283	0.70
TGTAAGTG	678	0.69
CCCAAGTG	200	0.68

Multinomial model (BARHL2)



NKX2-5
 TCAAGTGG

Riley, Slattery et al. 2014, Adapted from Nitta, Jolma et al. 2015

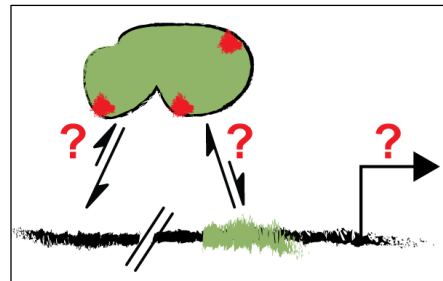
37

37

Interacciones proteína-ADN de mutantes de NKX2-5 de pacientes de cardiopatías congénitas



Emmanuel
 Carrasquillo-
 Dones, Ph.D.



39

39

NKX2-5 es necesario para el desarrollo del corazón

Nkx2-5 a E8.5



Nkx2-5 nulo a E10

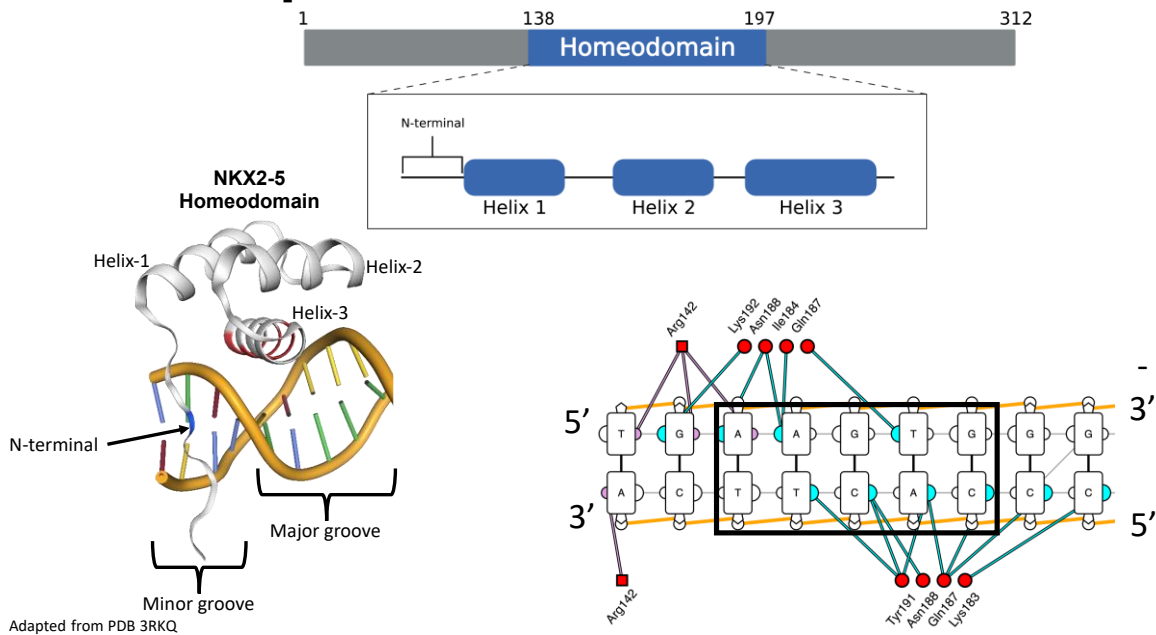


Adapted from Lyons, I et al. 1995, Bruneau, Logan et al. 1999, Bruneau, Nemer et al. 2001, Clark, Yutzey et al. 2006, and Bruneau 2013.

40

40

NKX2-5 pertenece a la familia homeodominio

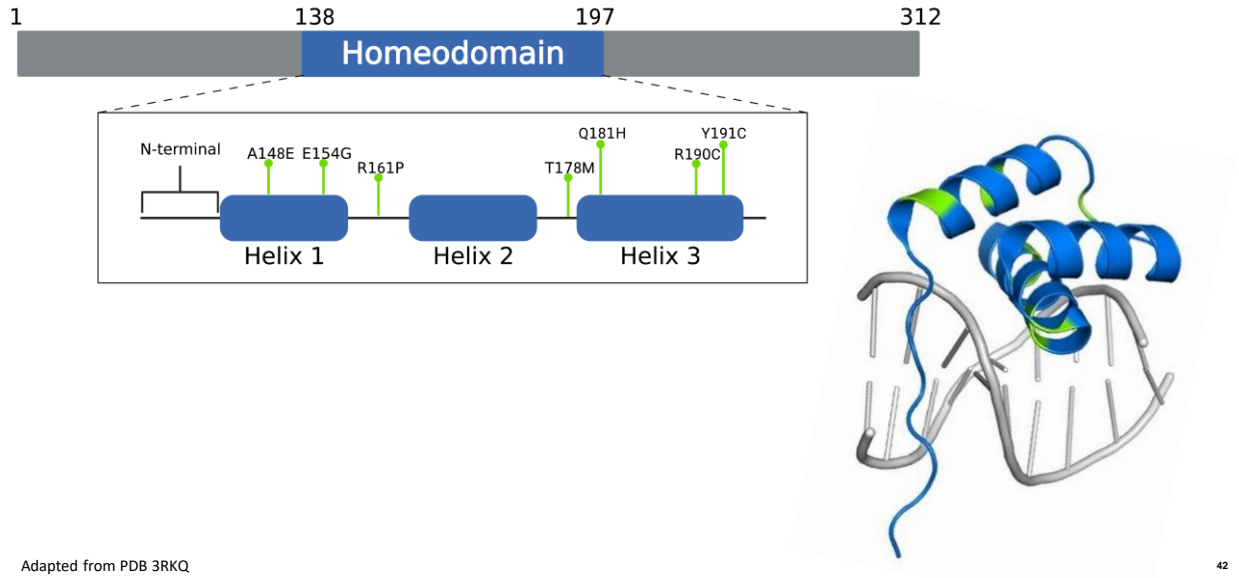


Adapted from PDB 3RKQ

41

41

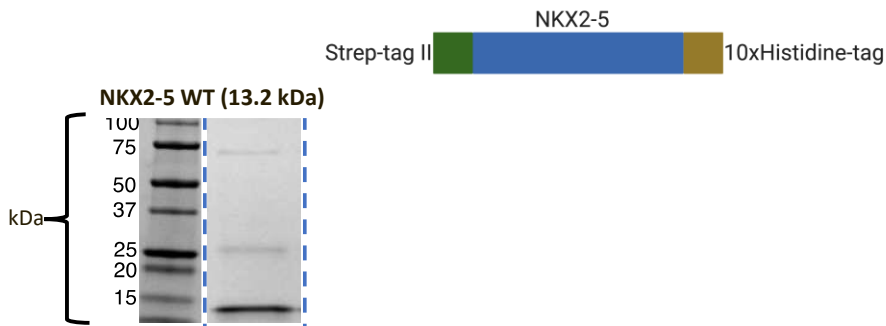
Mutaciones de NKX2-5 en cardiopatías congénitas



42

42

Purificación de NKX2-5 (SDS-PAGE)

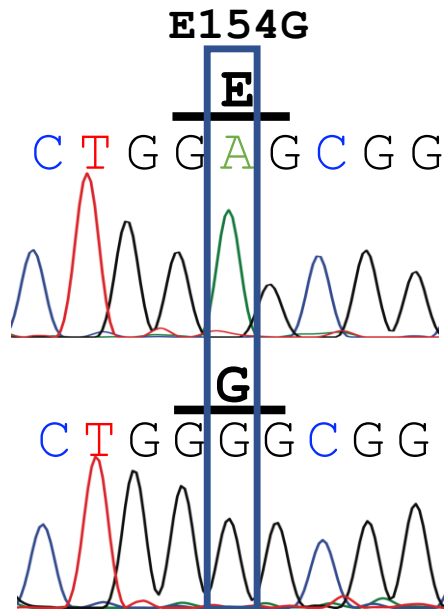


Carrasquillo-Dones, EA et al. In preparation

43

43

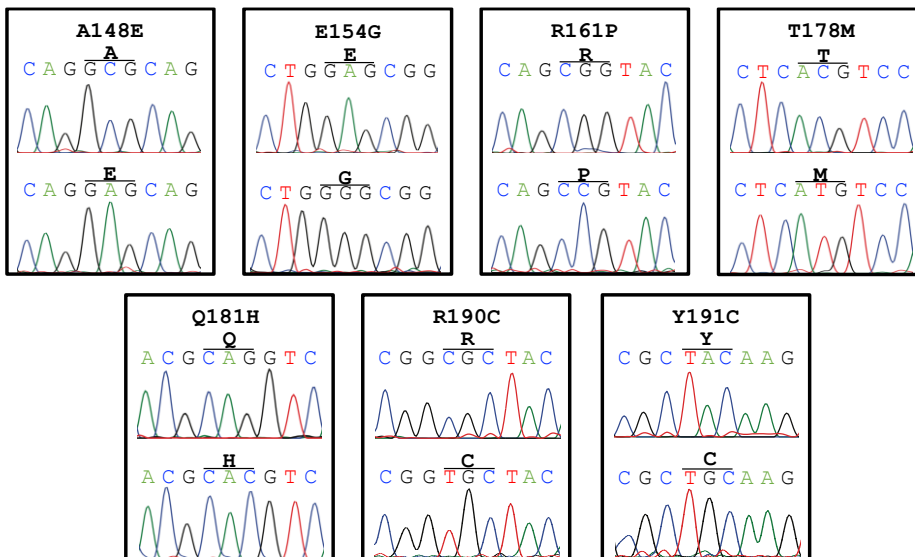
Mutagénesis de sitio dirigido



44

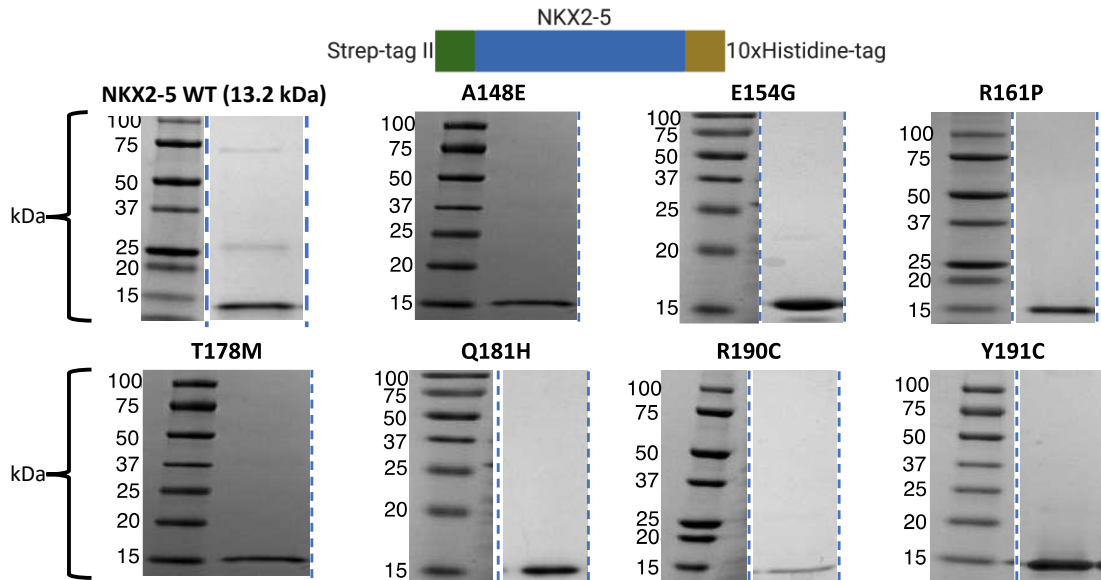
44

Mutantes NKX2-5



45

Purificación de mutantes de NKX2-5 (SDS-PAGE)



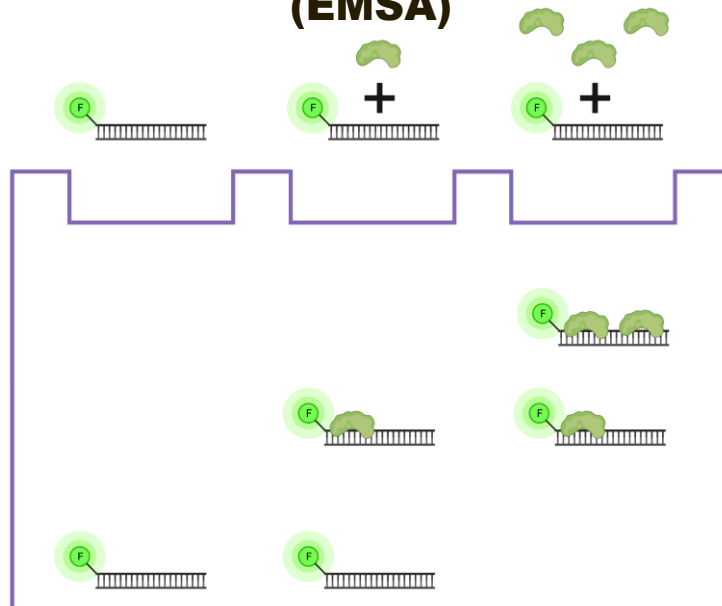
Carrasquillo-Dones, EA et al. unpublished

Brenda Cesar, Jasmin Zazaboi, Adriana Perez-Negron, Cristina Oliver, Adriana Barreiro, Kathryn LeMoine

46

46

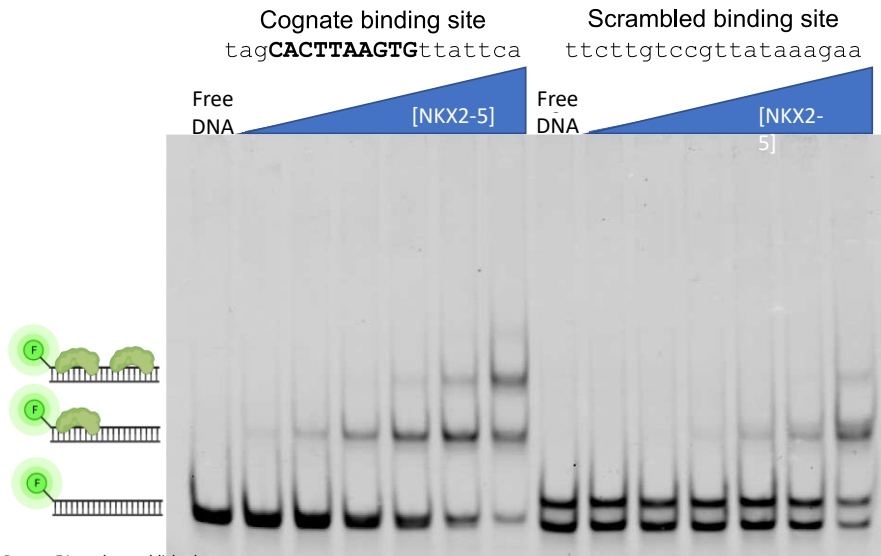
Ensayo de retardación de movilidad electroforética (EMSA)



47

47

NKX2-5 enlaza su secuencia preferida AAGTG

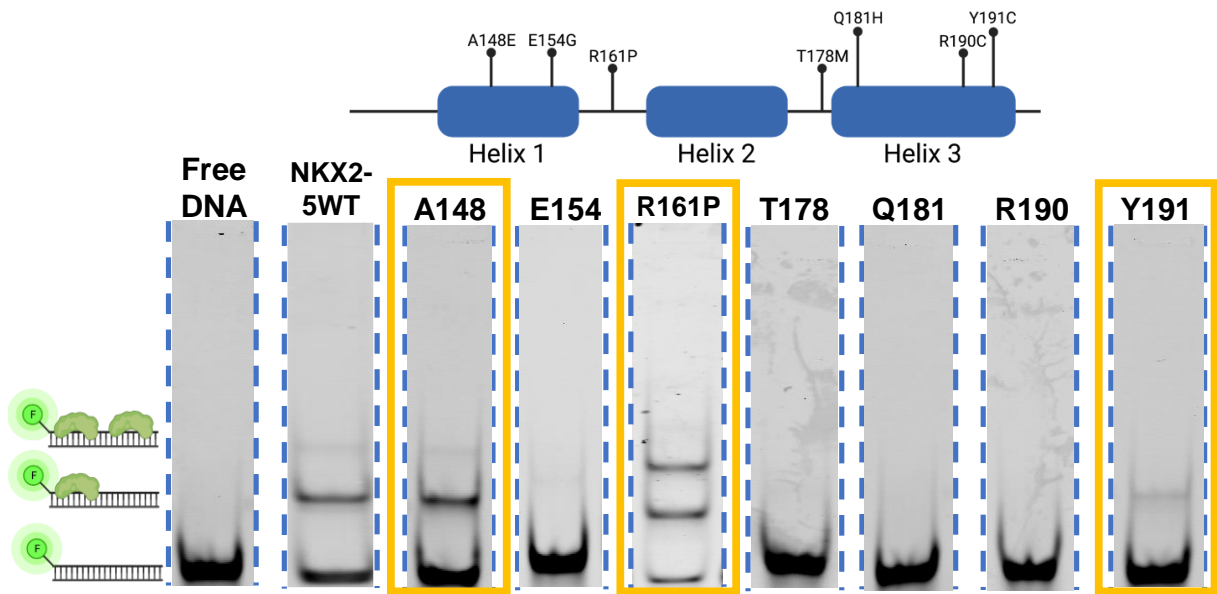


Carrasquillo-Dones, EA et al. unpublished

48

48

Mutaciones cambian las interacciones NKX2-5: ADN

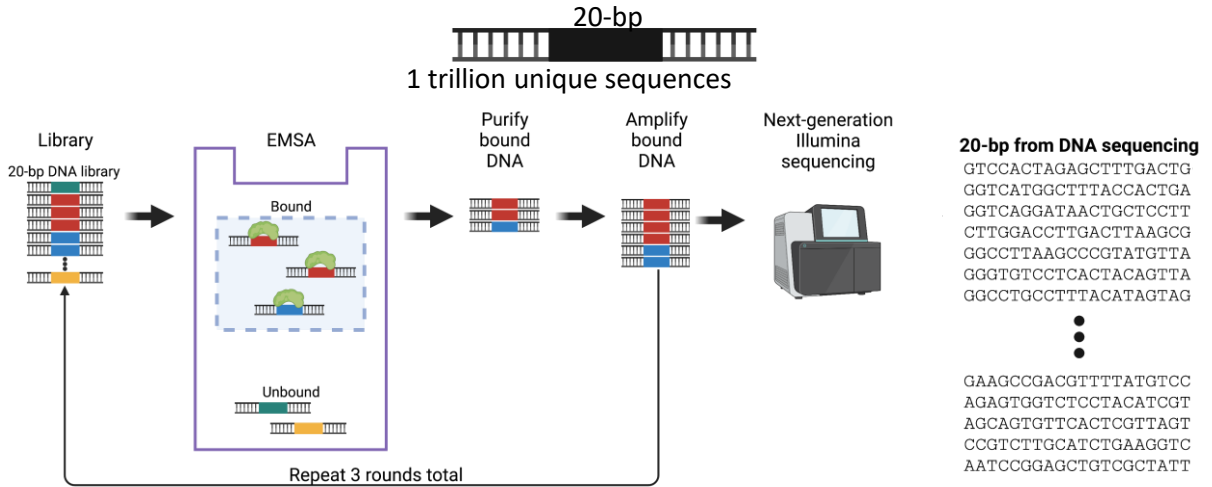


Carrasquillo-Dones, EA et al. In preparation

49

49

Systematic Evolution of Ligand and Exponential Enrichment (SELEX-seq)

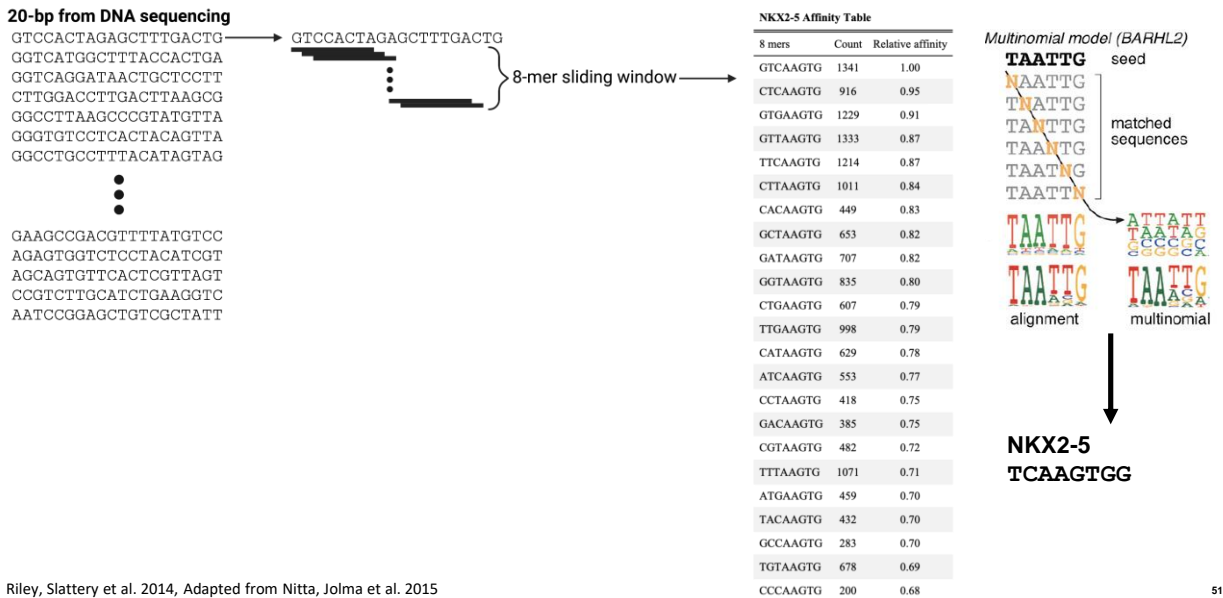


Blackwell et al. 1990, Wright et al. 1991, Segal et al. 2009, Stormo et al. 2009, Jolma et al. 2010 and Slattery et al. 2011

50

50

Analysis de SELEX-seq con SELEX-R y Autoseed

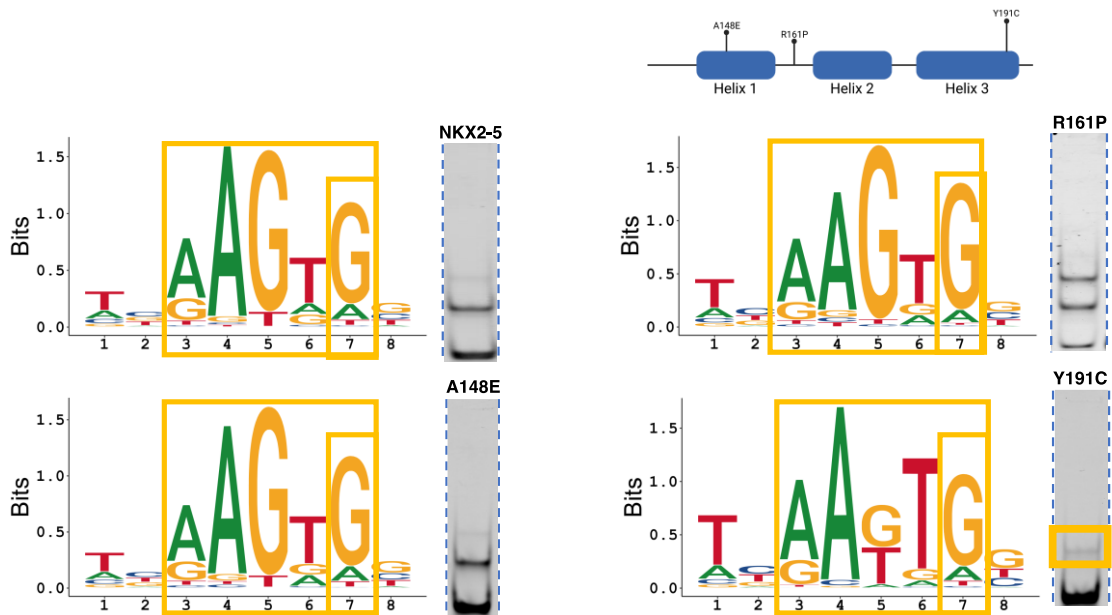


Riley, Slattery et al. 2014, Adapted from Nitta, Jolma et al. 2015

51

51

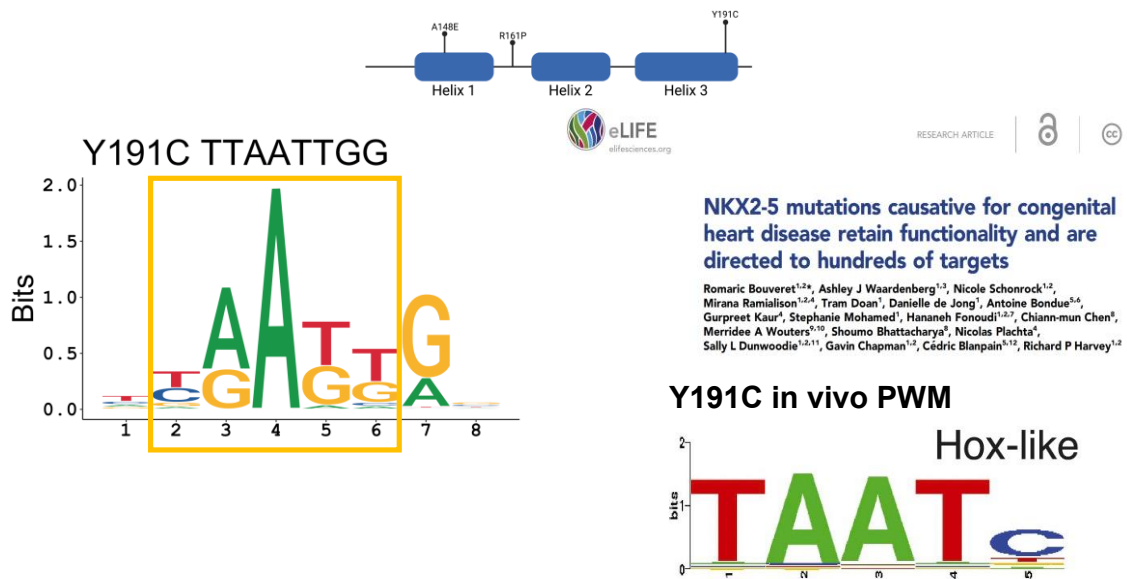
Mutantes de NKX2-5 prefieren enlazar AAGTG



52

52

Mutante NKX2-5 Y191C enlaza secuencias Hox



53

53

Conclusiones

- NKX2-5 y mutantes en cardiopatías congénitas fueron clonados y purificados.
- Mutantes E154G, T178M, Q181H, and R190C no pueden enlazar secuencia consenso de NKX2-5.
- Mutaciones cambian la capacidad de dimerización de NKX2-5 (R161P and Y191C).
- Mutante Y191C enlaza secuencias diferentes a la preferida por 'WT' NKX2-5.

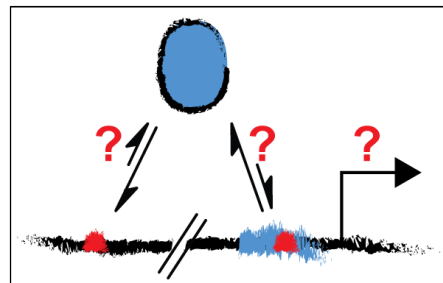
54

54

Impacto de mutaciones no-codificantes asociadas a enfermedades cardiacas en el enlazamiento del factor de transcripción cardíaco NKX2-5



Edwin G.
Peña-Martínez

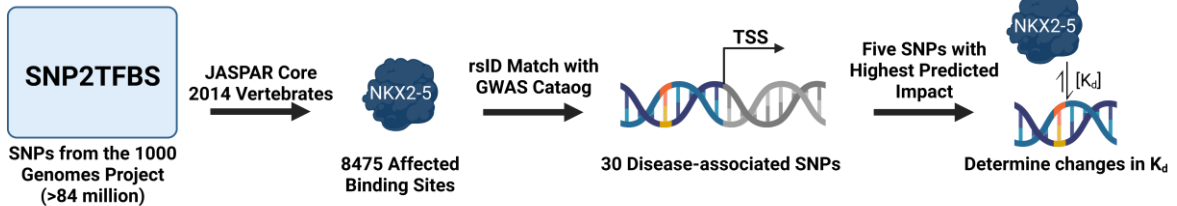


55

55

Identificación de mutaciones no-codificantes afectando enlazamiento deNKX2-5

- SNPs: Polimorfismo puntual
- Modelo computacional predictivo de enlazamiento de TFs
 - Genome de referencia
 - Catálogo de SNPs
 - Colección de modelos de especificidad (PWMs)



Pena-Martínez EG, et al BBA Gene Regulatory Mechanisms 2023

56

56

Predicciones de SNP2TFBS

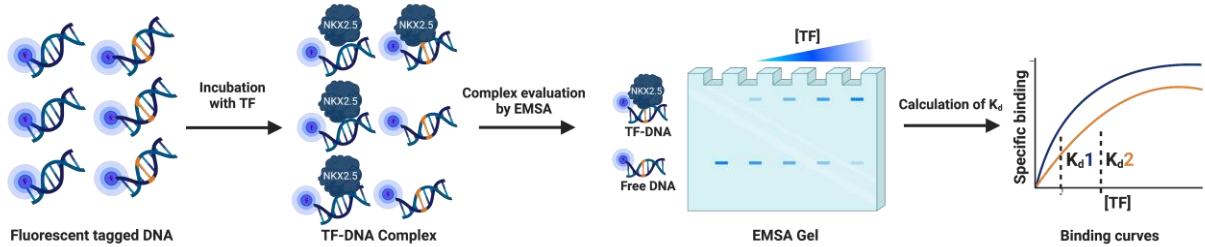
rsID	Mutación	Δ PWM	Predicción	Enfermedad/Fenotipo
rs7350789	G → A	258	Increase	Serum metabolite levels, High density lipoprotein cholesterol levels, Postprandial triglyceride response, Total cholesterol levels, Phosphatidylethanolamine levels
rs61216514	G → A	-232	Decrease	Mean corpuscular hemoglobin
rs7719885	A → G	-212	Decrease	Systolic blood pressure
rs747334	A → G	-187	Decrease	Fibroblast growth factor basic levels
rs3892630	C → G	146	Increase	Red blood cell traits

Pena-Martínez EG, et al BBA Gene Regulatory Mechanisms 2023

57

57

Validación in vitro con EMSA



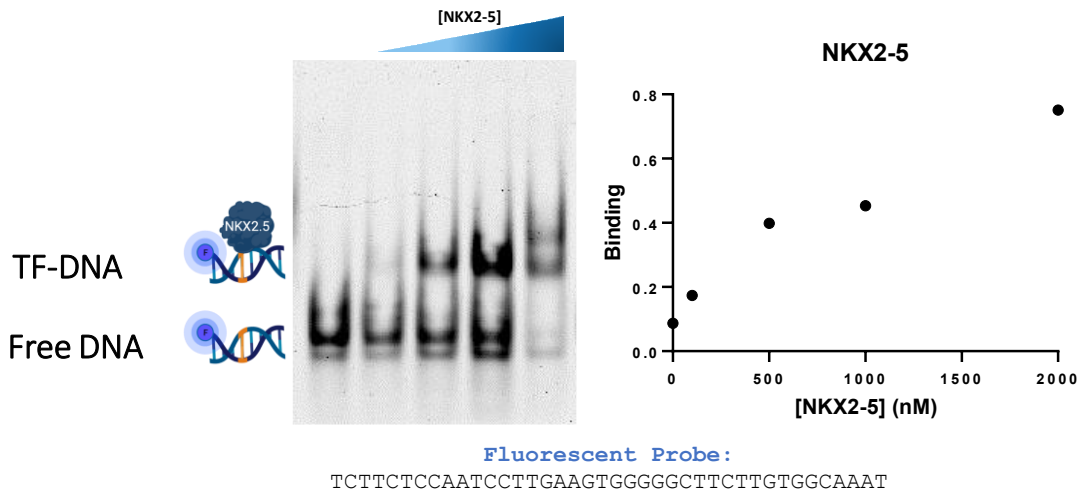
Pena-Martínez EG, et al BBA Gene Regulatory Mechanisms 2023

58

58

Validación in vitro con EMSA

EMSA: Electrophoretic Mobility Shift Assay

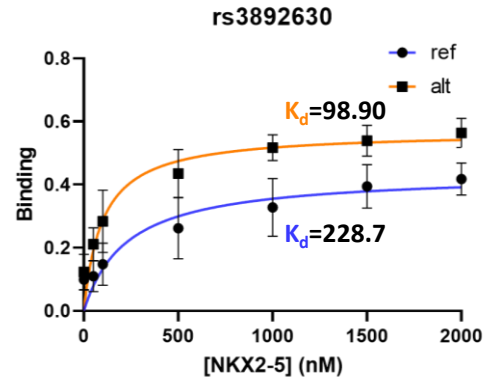
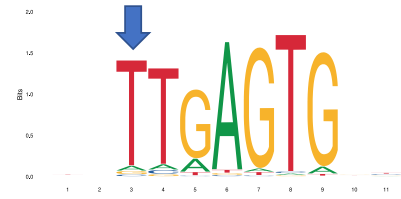
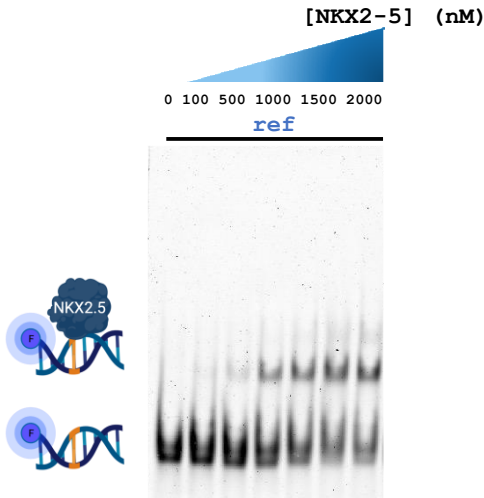


59

59

rs3892630 chr19 C→T

REF AGACATGTTACTTTAATCACCTGAGTGCCTTTTCTCTCCAT
 ALT AGACATGTTACTTTAATCACCTGAGTGCCTTTTCTCTCCAT



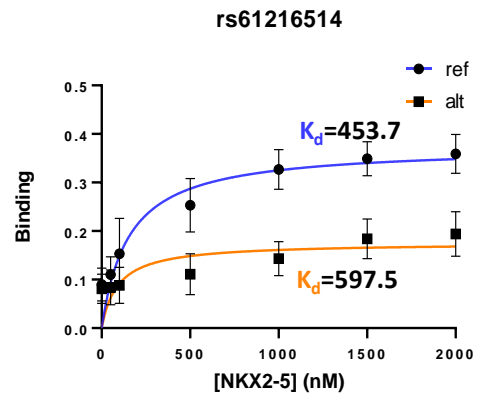
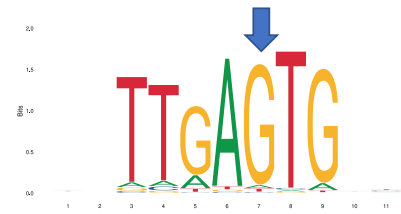
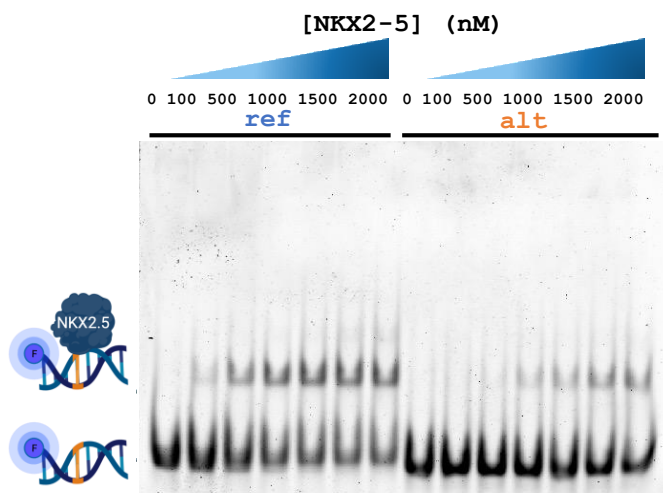
Pena-Martínez EG, et al BBA Gene Regulatory Mechanisms 2023

60

60

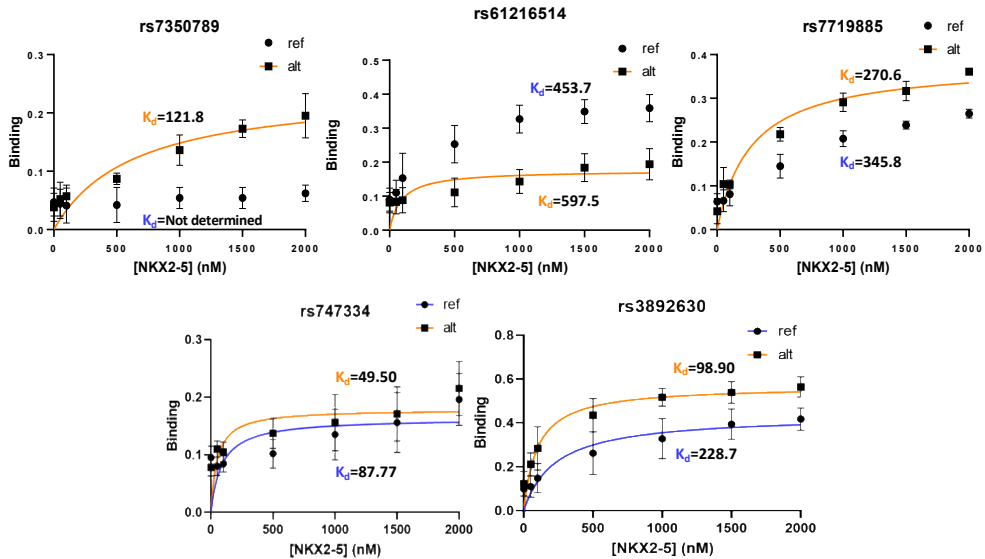
rs61216514 chr4 G→A

REF TTTGAGCCAATATTCCCTTGAGTGCCTCTTTGTGCTAGCAA
 ALT TTTGAGCCAATATTCCCTTGAATGCCTCTTTGTGCTAGCAA



61

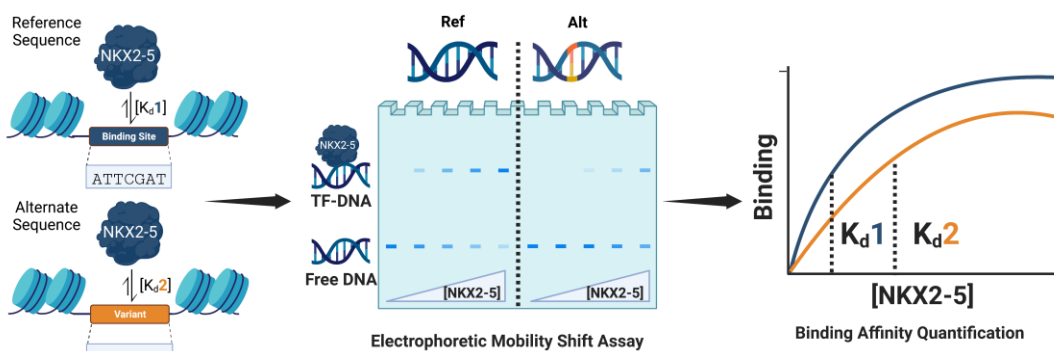
Todas las mutaciones cambiaron el enlazamiento de NKX2-5



62

62

Conclusiones



Mutaciones no-codificantes asociadas a enfermedades cardiovasculares alteraron el enlazamiento de NKX2-5.

Trabajo future: Evaluar impacto en expresión génica en células humanas utilizando un gen reportero.

63

63

¡Muchas Gracias!



National Institutes
of Health

SC1GM127231

R25GM061151 (RISE)
R25HG012702 (ID-GENE)
T34GM007821 (MARC)



1736026 (EPSCoR)

1231306 (BioXFEL)
2008186 (PR-LSAMP)
2050493 (REU PR-CLIMB)
2150326 (REU IQ-BIO)
1744619 (GRFP)



Fondos
Institucionales
para la
Investigacion
(FIPI)



Fideicomiso para Ciencia,
Tecnología e Investigación
de Puerto Rico



ACS SEED
Project

64

64



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO A.C.
"La química nos une"



ACS
Chemistry for Life®

Por el amor a la química venimos de todos partes...

- ✓ Alemania
- ✓ Andorra
- ✓ Argentina
- ✓ Brasil
- ✓ Camboya
- ✓ Canadá
- ✓ Chile
- ✓ China
- ✓ Colombia
- ✓ Costa Rica
- ✓ Ecuador
- ✓ El Salvador
- ✓ España
- ✓ Estados Unidos
- ✓ Francia
- ✓ Guatemala
- ✓ Honduras
- ✓ India
- ✓ Italia
- ✓ México
- ✓ Mozambique
- ✓ Perú
- ✓ Portugal
- ✓ Puerto Rico
- ✓ Venezuela
- ✓ Viet Nam



Hoy tenemos representantes de **26 países**

65

65



Mantente actualizado sobre la industria de la química
y sus ciencias afines en la región

Suscríbete al Newsletter de CAS Hispanoamérica

Para darte de alta, puedes enviarnos un correo electrónico a
acsihispanoamerica@acs-i.org

¡Hasta pronto!
www.cas.org



acsihispanoamerica@acs-i.org

66



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"



Sociedad Química de México



Sociedad Química de México, A.C.
"La química nos une"

Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de la ciencia química.

www.sqm.org.mx

67

67



Por el **amor a la química** venimos de todos partes...

- | | |
|---------------|------------------|
| ✓ Alemania | ✓ Estados Unidos |
| ✓ Andorra | ✓ Francia |
| ✓ Argentina | ✓ Guatemala |
| ✓ Brasil | ✓ Honduras |
| ✓ Camboya | ✓ India |
| ✓ Canadá | ✓ Italia |
| ✓ Chile | ✓ México |
| ✓ China | ✓ Mozambique |
| ✓ Colombia | ✓ Perú |
| ✓ Costa Rica | ✓ Portugal |
| ✓ Ecuador | ✓ Puerto Rico |
| ✓ El Salvador | ✓ Venezuela |
| ✓ España | ✓ Viet Nam |



Hoy tenemos representantes de **26 países**

68