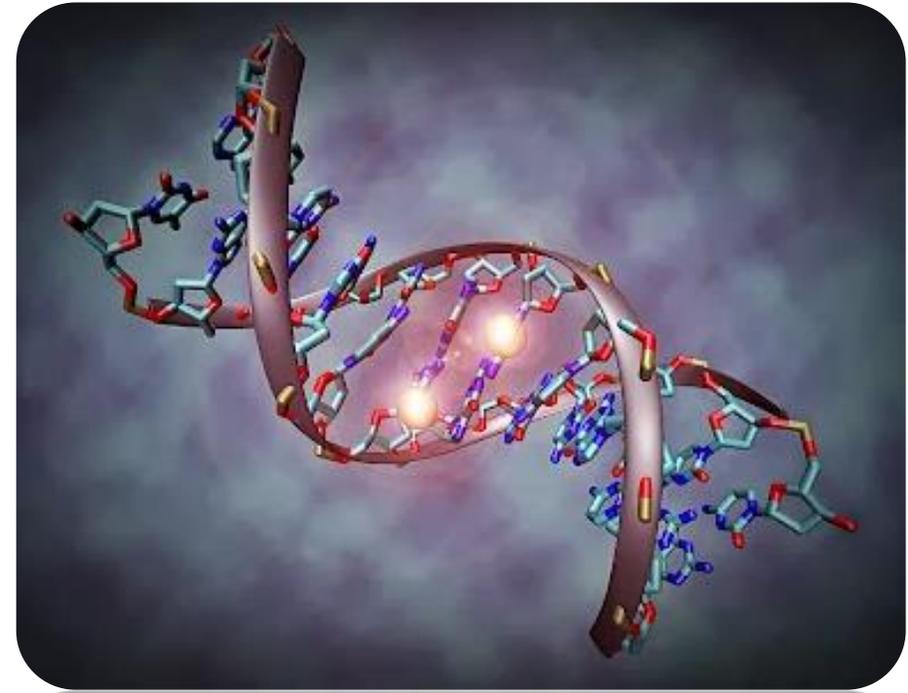




FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ASIGNATURA: GENÉTICA

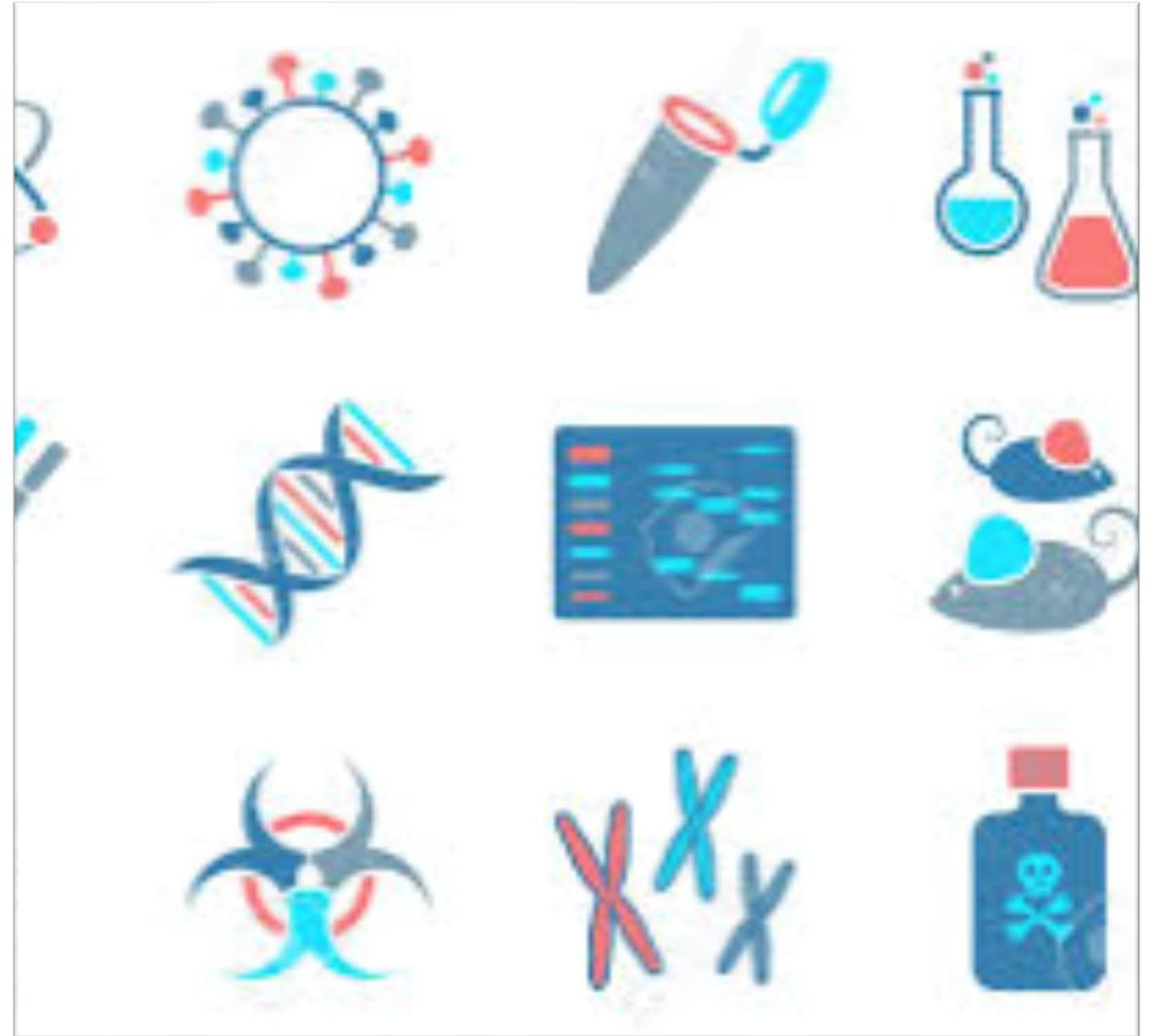
Karina Paredes Páliz PhD.



Unach

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
Libres por la Ciencia y el Saber

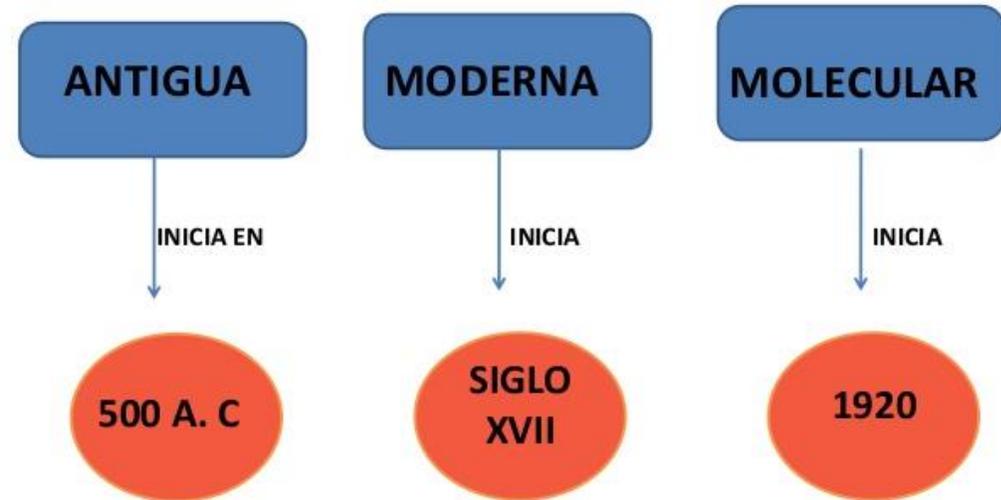
GENERALIDADES E
HITOS IMPORTANTES
DE LA BIOLOGÍA Y
GENÉTICA
MOLECULAR

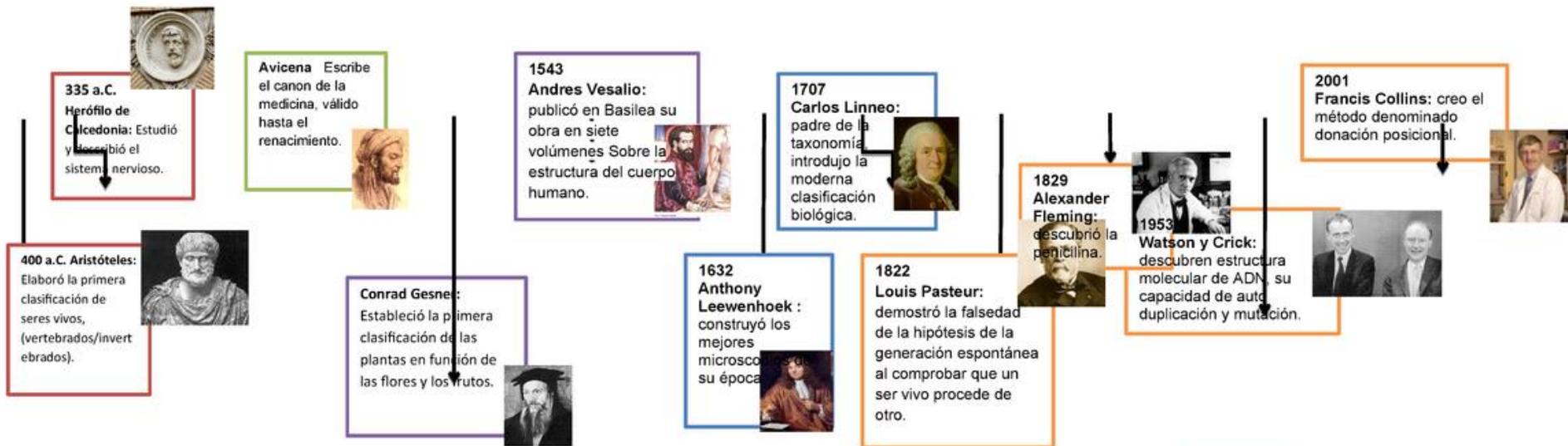
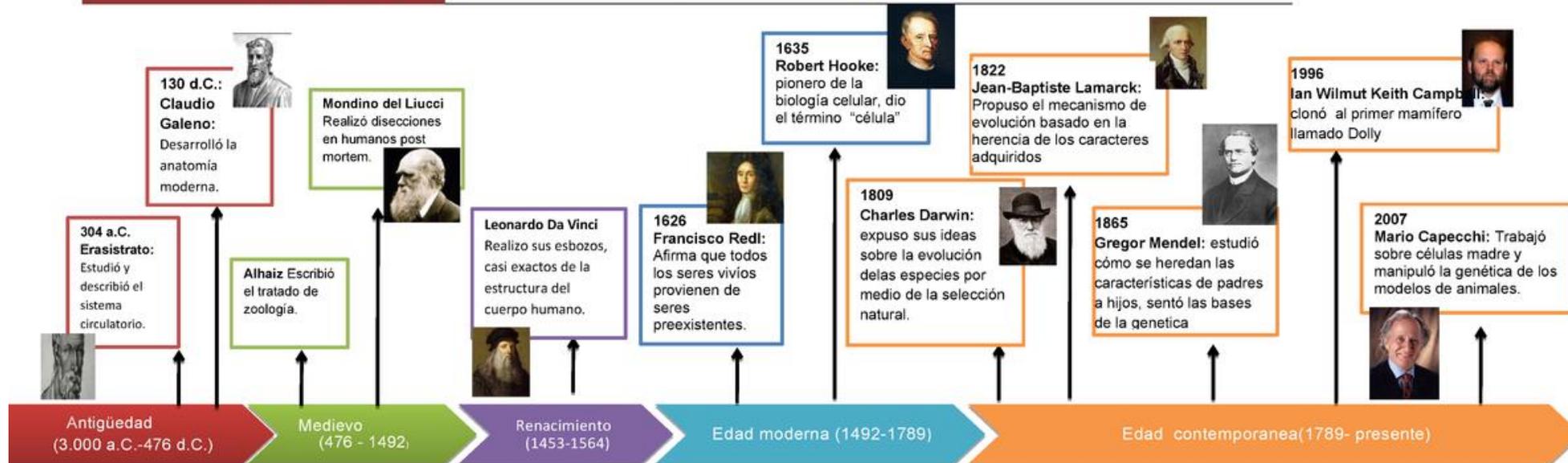


Cronología y evolución histórica de la biología molecular

La historia de la Biología tradicionalmente ha sido dividida en tres etapas de desarrollo, cada una de estas se caracteriza por una serie de descubrimientos y propuestas, un desarrollo tecnológico y una forma de organizar el pensamiento; estas etapas son: antigua, moderna y molecular.

ETAPAS DE LA BIOLOGÍA



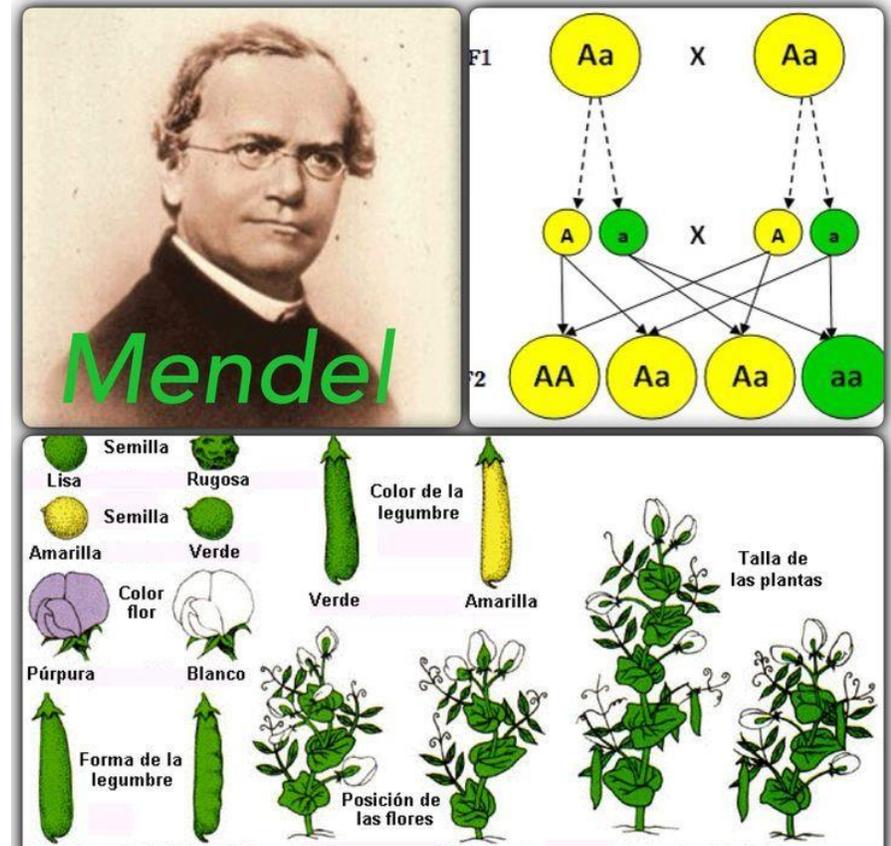




S. XVIII - XIX: Durante este tiempo se hacen numerosos experimentos de hibridación en animales y vegetales y en alguno de estos estudios (Kolreuter, 1760; Gaertner, 1820), se había visto que los híbridos presentaban únicamente las características de uno de los progenitores o bien características intermedias entre ambos.

Homúnculo dentro de un espermatozoide. Se creía que la herencia estaba determinada por unos "líquidos" paternos y maternos presentes en los gametos y que se mezclaban en el cigoto.

Es posible fijar el punto de partida de la historia más reciente del estudio de la vida a nivel molecular en el año de **1866**, cuando **Gregor Mendel** publicó los resultados de sus experimentos relativos a los principios de recombinación y segregación independiente de las características genéticas.





Johan Friedrich Miescher
(1844-1895)

Hasta mediados del siglo **XX** no se supo con certeza en qué moléculas residían los caracteres de la herencia que Mendel había identificado. A nivel celular ya se había propuesto al núcleo como guardián de la herencia (descubierto por Robert Brown en 1820). En **1869 Friedrich Miescher** descubrió los ácidos nucleicos en los glóbulos blancos y en el esperma del salmón, sustancia a la que llamó nucleína.

Laboratorio en la Universidad Tubingen, en donde Miescher hizo el descubrimiento de la nucleína y un vial con muestras de la nucleína.

Redescubrimiento de las leyes de Mendel (1900)



Hugo de Vries
(1848-1935)



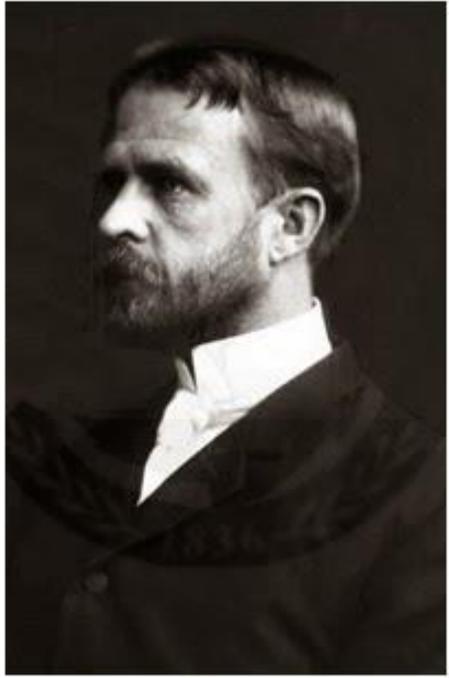
Carl Correns
(1864-1933)



Erich von Tschermak
(1871-1962)

Los genes están en los cromosomas (1910)

En 1910, Thomas Hunt Morgan, trabajando en la Universidad de Columbia, estableció la **relación de los genes con los cromosomas**, gracias a sus estudios con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). Por este trabajo, en 1933 recibe el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, comprobando la teoría cromosómica de Sutton y Boveri (1902).

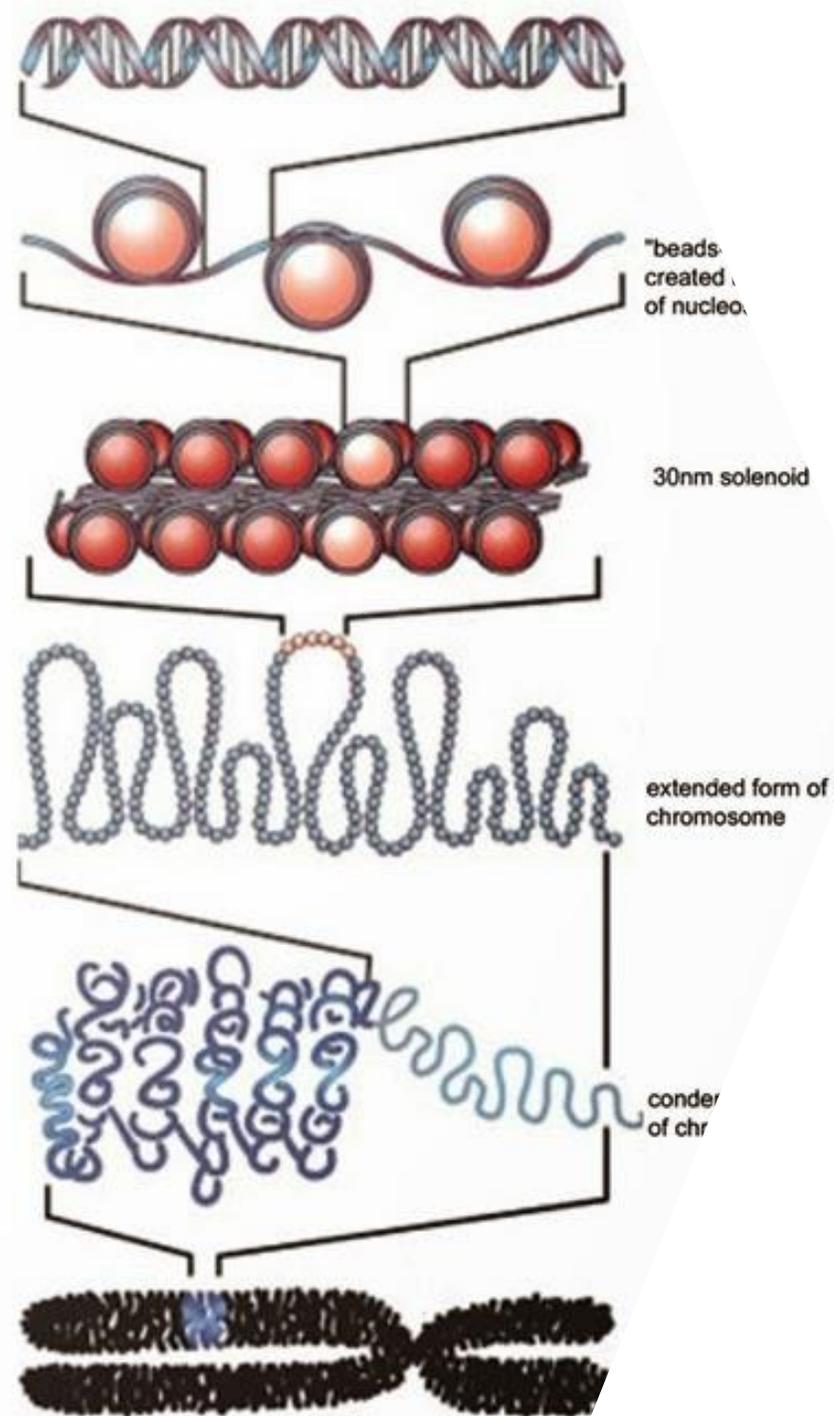


Thomas Hunt Morgan
(1866-1945)

En 1910, Thomas Hunt Morgan estableció la relación de los genes con los cromosomas, gracias a sus estudios con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*).

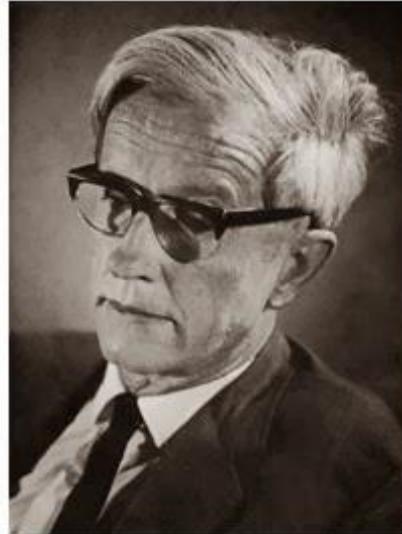


Drosophila melanogaster o
mosca de la fruta



El grupo de los fagos (década de 1940)

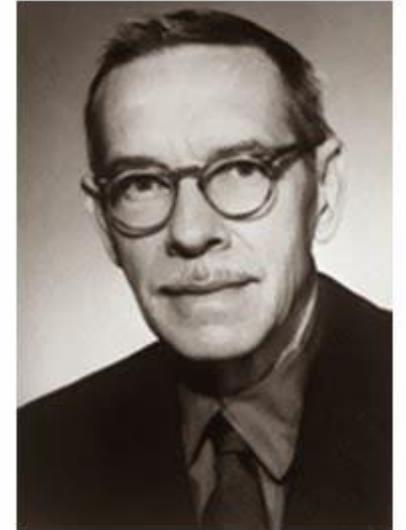
En la década de 1940, Max Delbrück, Alfred Hershey y Salvador Luria, forman el grupo de los fagos, dentro del Laboratorio Cold Spring Harbor, en Nueva York, logrando desentrañar los **mecanismos de replicación de los bacteriófagos** o fagos (virus que infectan bacterias) y su estructura genética. Los tres recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1969.



Max Delbrück
(1906-1981)



Salvador Edward Luria
(1912-1991)

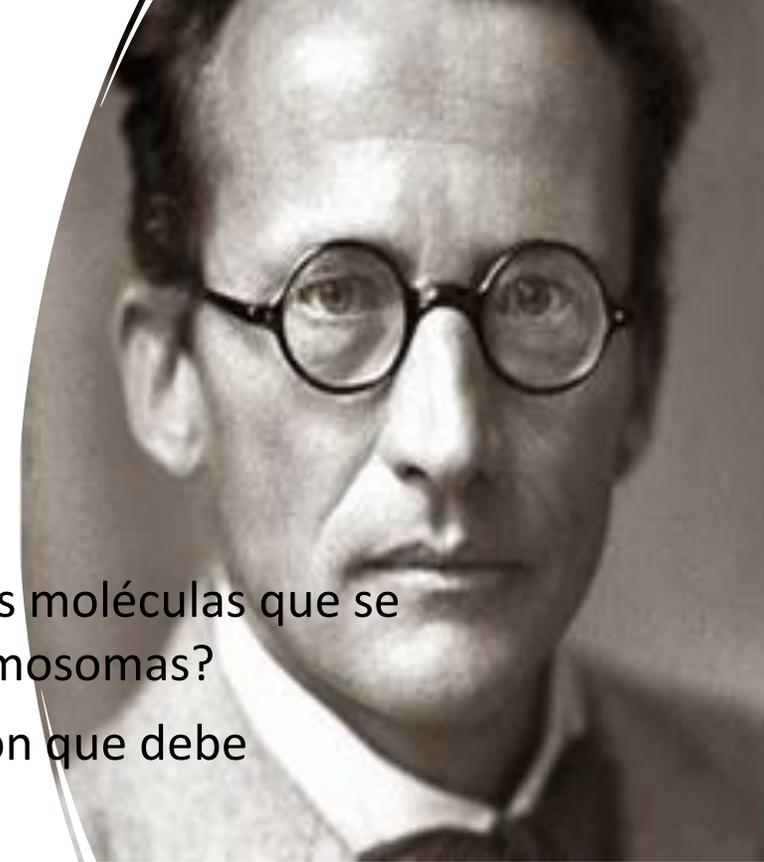


Alfred Day Hershey
(1908-1997)

Erwin Schrödinger y sus contribuciones a la biología molecular (1944)

En 1944 se publica el libro ¿Qué es la vida?, basado en una serie de conferencias dictadas por el físico austríaco Erwin Schrödinger en el Trinity College, de Dublín, Irlanda.

1. ¿Cuál es la estructura física de las moléculas que se duplican cuando se dividen los cromosomas?
2. ¿Cuál es el proceso de duplicación que debe comprenderse?
3. ¿Cómo estas moléculas retienen su individualidad de generación en generación?
4. ¿Cómo tienen éxito para controlar el metabolismo de las células?
5. ¿Cómo crean la organización que es visible en la estructura y función de los organismos superiores?

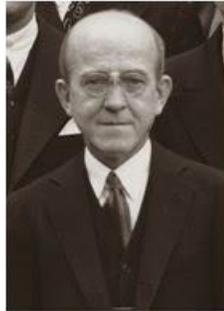


-
- a) El descubrimiento de la doble hélice y la clave en tríadas (código genético).
 - b) El análisis preciso y la síntesis completa de los genes.
 - c) La medición cuantitativa de la divergencia evolutiva de las especies.



Experimento de Avery, McLeod y McCarty (1944)

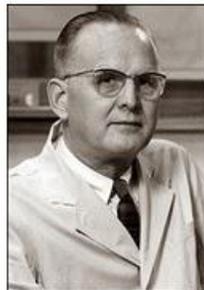
Oswald T. Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty hicieron una serie de experimentos usando cepas de la bacteria neumococo, la cual causa neumonía.



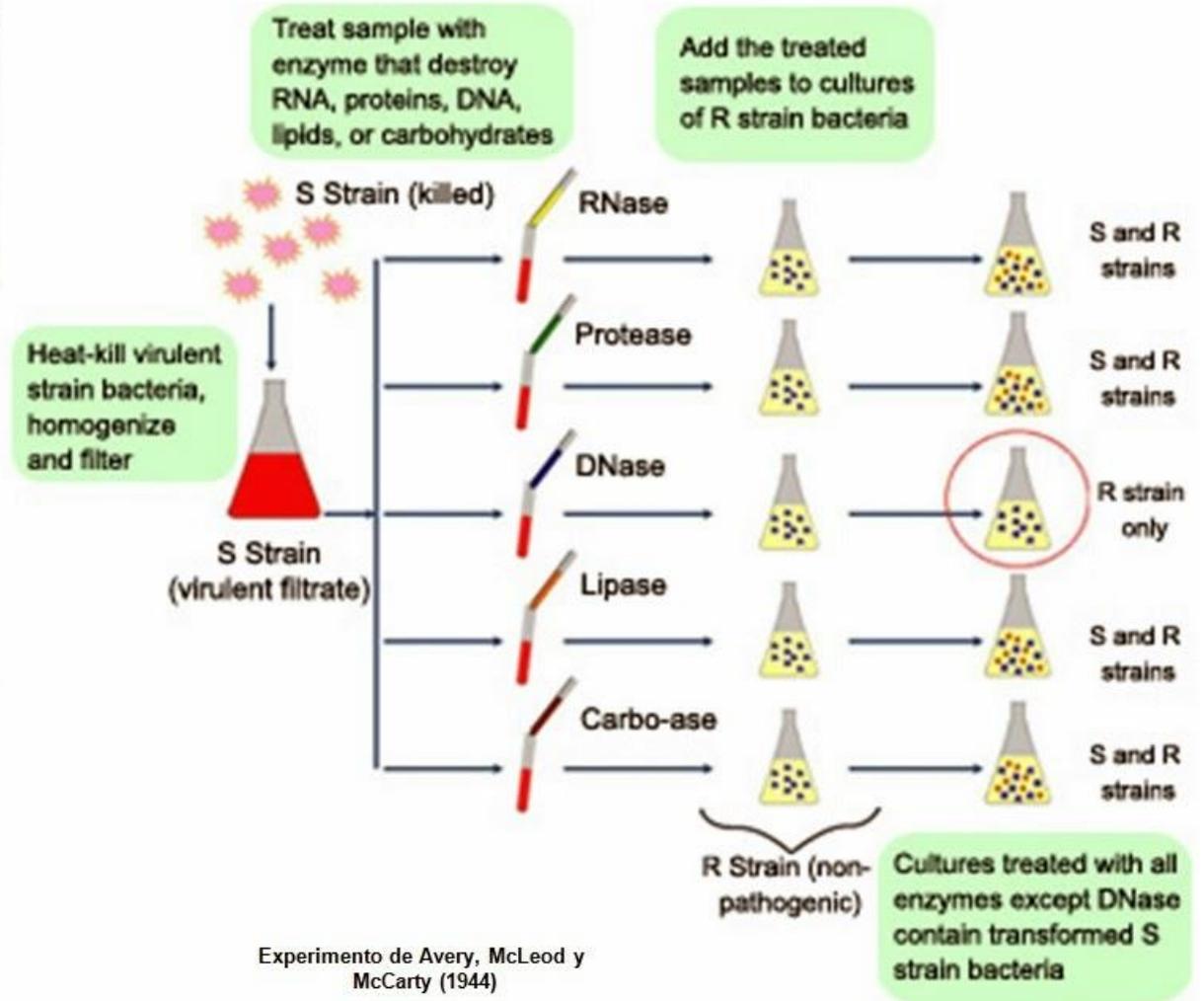
Oswald T. Avery
(1877-1955)

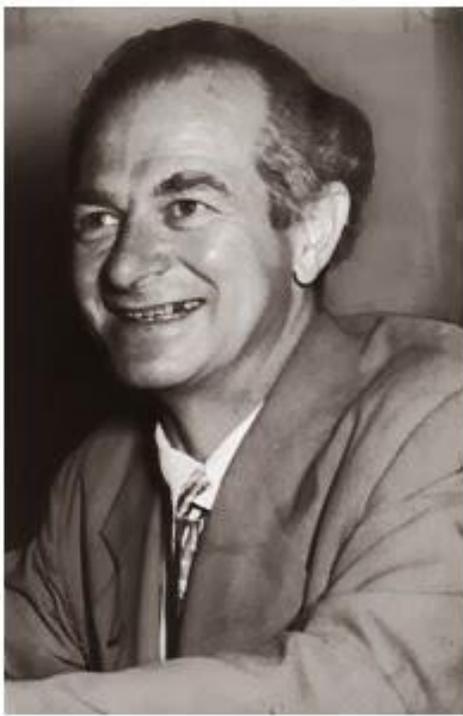


Colin M. McLeod
(1909-1972)



Maclyn McCarty
(1911-2005)

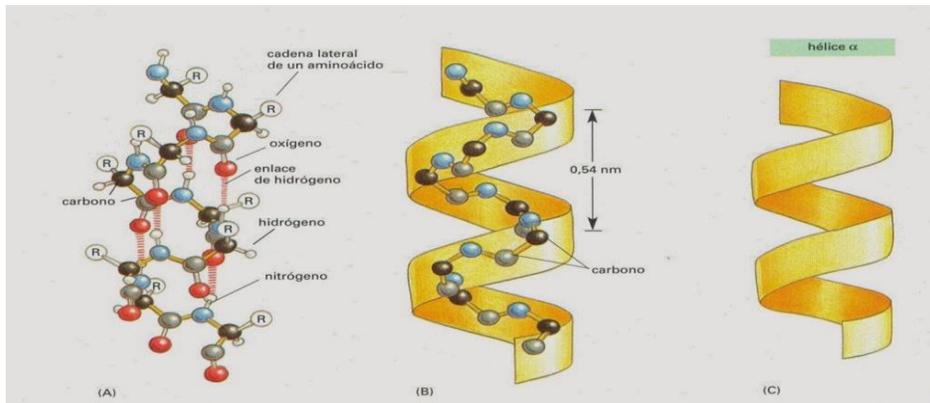


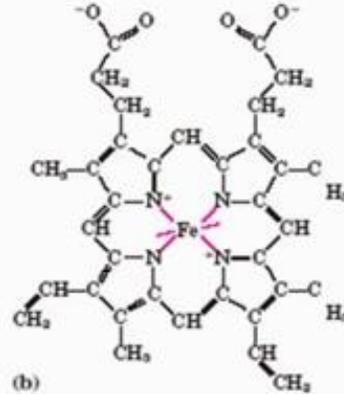
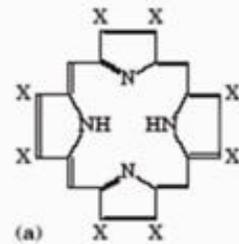


Linus Pauling
(1901-1994)

Linus Pauling y la hélice alfa (1951)

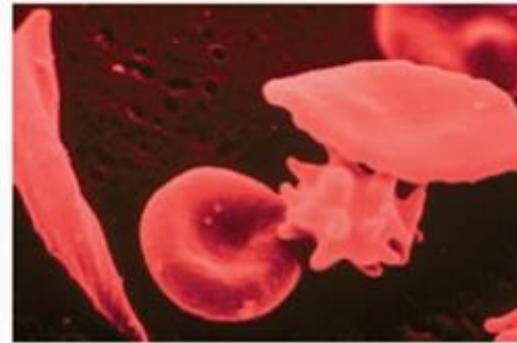
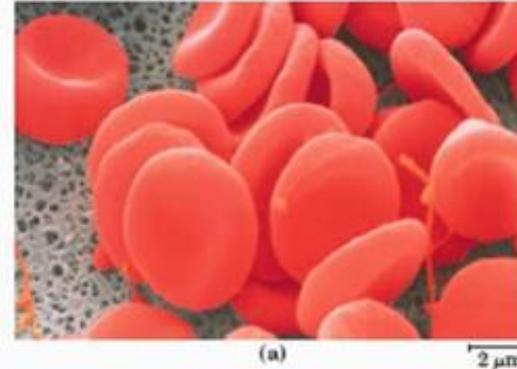
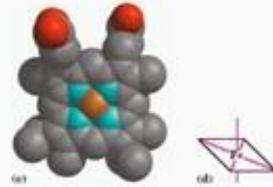
En 1951 Linus Pauling y sus colegas propusieron la estructura de doble **hélice** y la **hoja beta** para **explicar la estructura secundaria de las proteínas**, con lo cual pudieron describir la estructura de la hemoglobina, problema al que Pauling dedico varios años.





El grupo heme esta presente en la mioglobina, hemoglobina y algunas otras proteínas, llamadas proteínas heme.

El heme consiste en una compleja estructura de protoporfirina IX, el cual esta unido a un átomo de hierro en su estado ferroso (Fe^{2+}). La protoporfirina es solo un ejemplo de los complejos unidos al grupo. En el caso de hemoglobina el hierro esta unido a cuatro anillos de pirrol.



La hemoglobina, molécula descrita por Linus Pauling



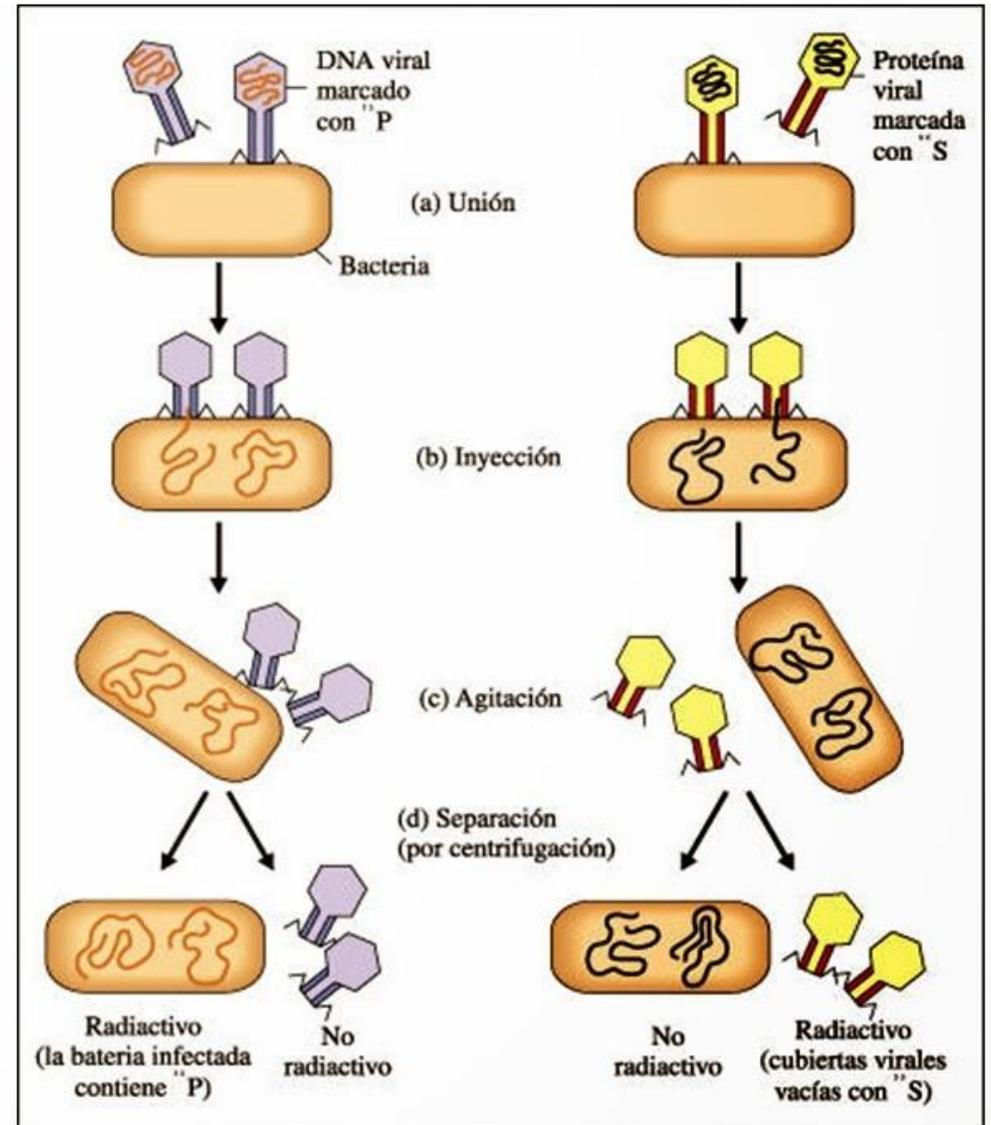
Experimento de Hershey y Chase (1952)

Hershey y Chase llevaron a cabo experimentos con el fago T2, un virus cuya estructura había sido recientemente investigada mediante microscopio electrónico.



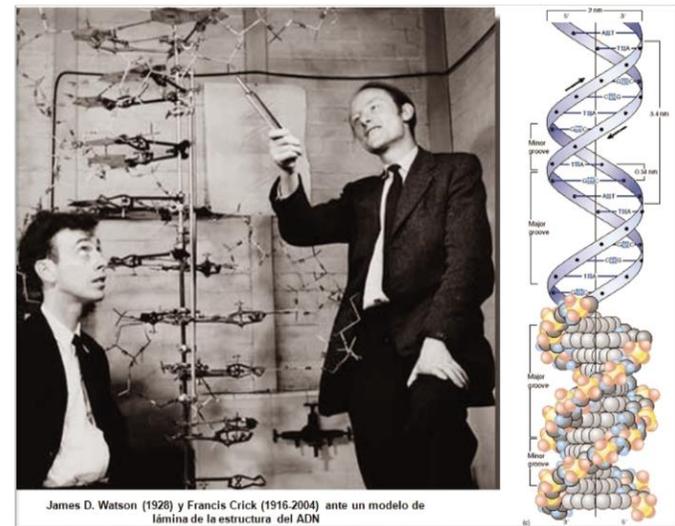
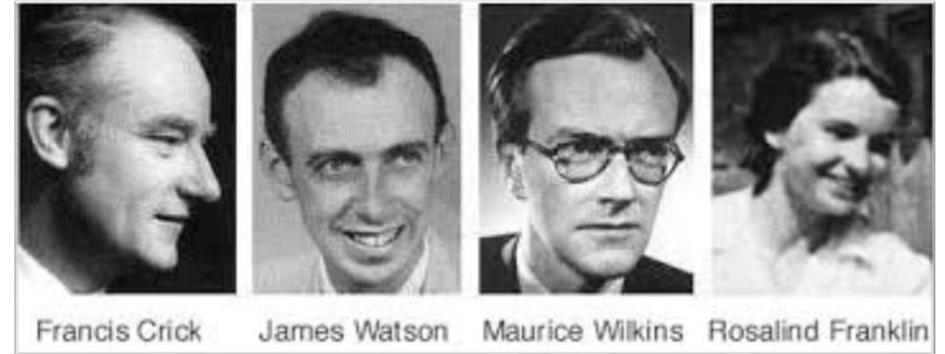
(1927-2003) y Alfred Hershey

Hershey y Chase (1952)



Al haber descrito la hélice alfa antes que los científicos del laboratorio Cavendish, su director, Sir Lawrence Bragg, proporciono a Watson y Crick, las fotos y material sin publicar, sin la autorización de Maurice Wilkins y Rosalind Franklin del King's College. A partir del material proporcionado, en **1953** describieron correctamente la estructura del ADN, ganando diez años después el Premio Nobel de medicina.

- En **1953**, **Watson y Crick** revelaron la estructura del DNA como una doble hélice complementaria, que recuerda la estructura de una escalera de caracol.
- Desde entonces y de manera exponencial, se suceden los descubrimientos (enzimas de restricción, polimerasas, etc.) que conducirían a lo que se conoce como la biología molecular y la tecnología del DNA recombinante.



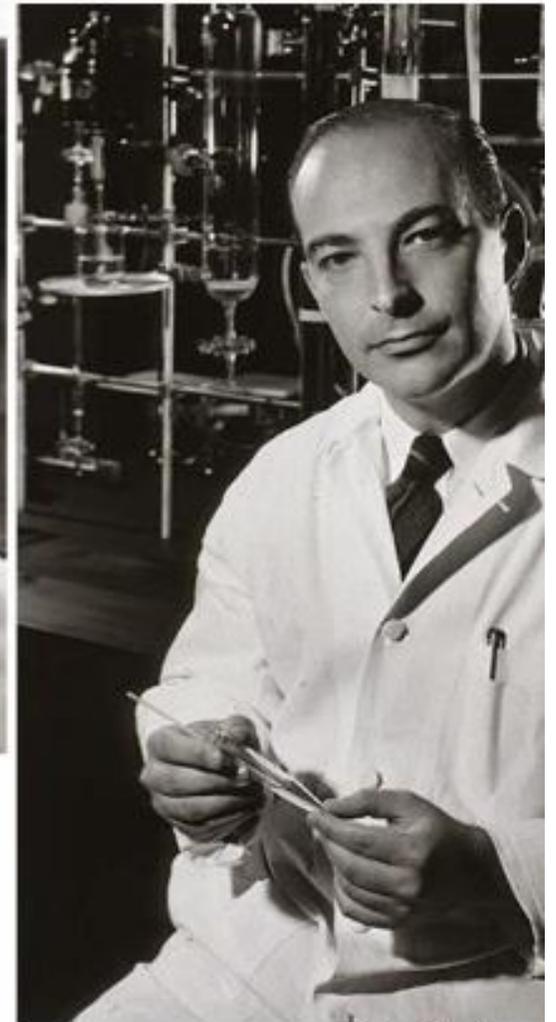
Síntesis *In vitro* de ARN y ADN (1955-1960)

En 1955 Severo Ochoa publicó en *Journal of the American Chemical Society* con la bioquímica francorrusa Marianne Grunberg-Manago, el aislamiento de una enzima del colibacilo que cataliza la síntesis de ARN, el intermediario entre el ADN y las proteínas. Los descubridores llamaron «**polinucleótido-fosforilasa**» a la enzima, conocida luego como **PNPasa**, tratándose de una polirribonucleótido nucleotidil-transferasa. El descubrimiento de la polinucleótido fosforilasa dio lugar a la preparación de polinucleótidos sintéticos de distinta composición de bases con los que el grupo de Severo Ochoa, en paralelo con el grupo de Marshall Nirenberg, llegaron al desciframiento de la clave genética.

En 1958, Arthur Kornberg, a partir de 60 mg de *Escherichia coli*, logró obtener miligramos de una enzima que él denominó **ADN polimerasa**; ésta era capaz de sintetizar una nueva cadena de ADN a partir de una cadena existente y empleando nucleótidos trifosfato. Posteriormente, se demostró que la nueva molécula sintetizada en esas condiciones era biológicamente activa, es decir, conservaba en su totalidad la información genética. La enzima ADN polimerasa parecía ser la responsable de la replicación del ADN que años atrás había postulado James Watson y Francis Crick.



Severo Ochoa
(1905-1993)



Arthur Kornberg
(1918-2007)



El amor es física y química.

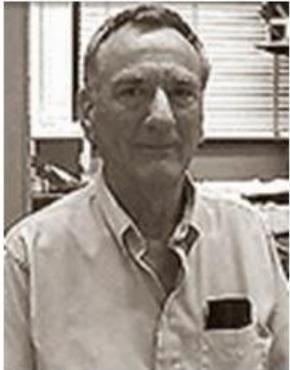
(Severo Ochoa)

akifrases.com

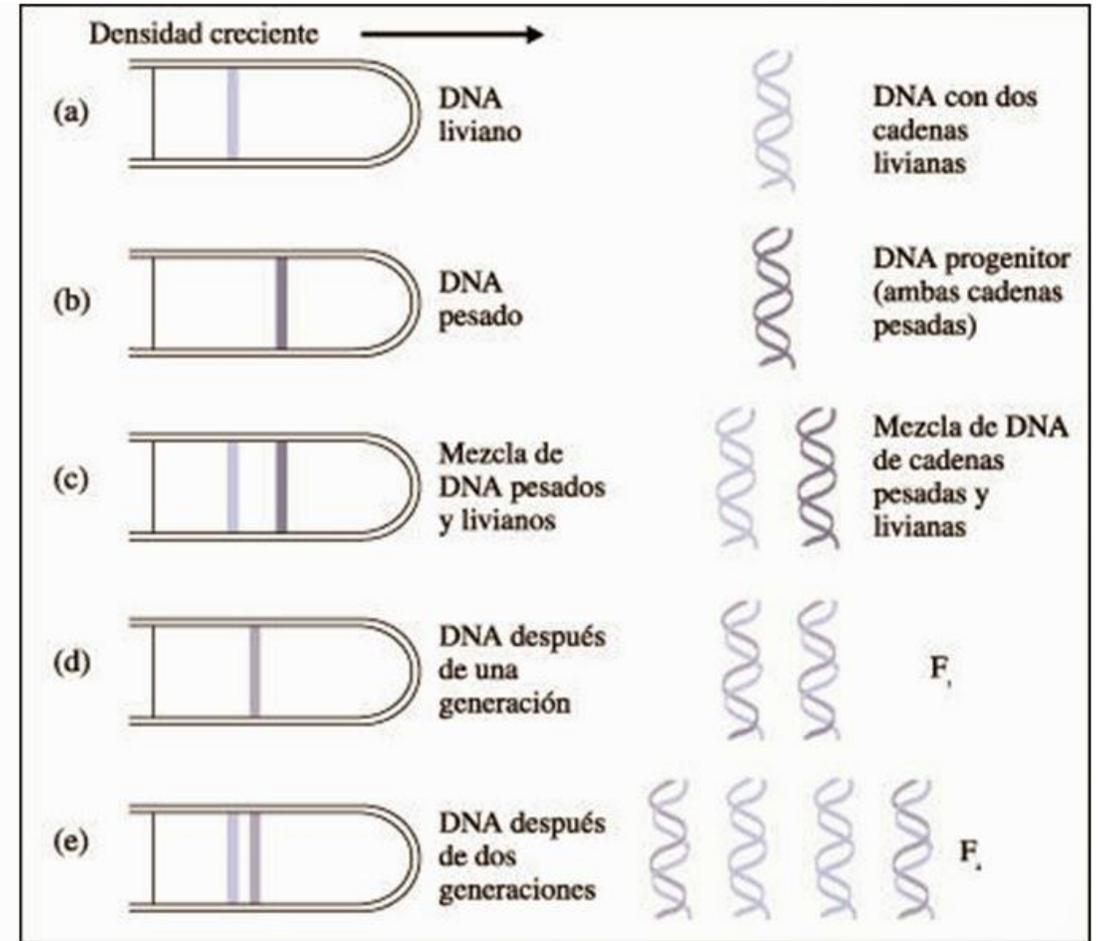
Replicación del ADN (1957)



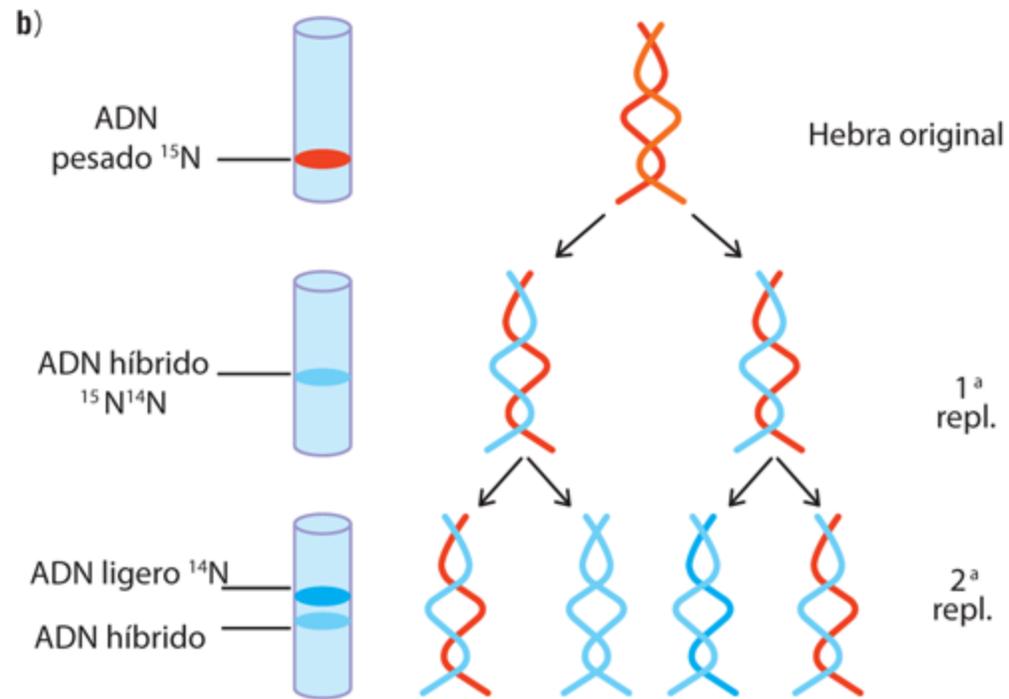
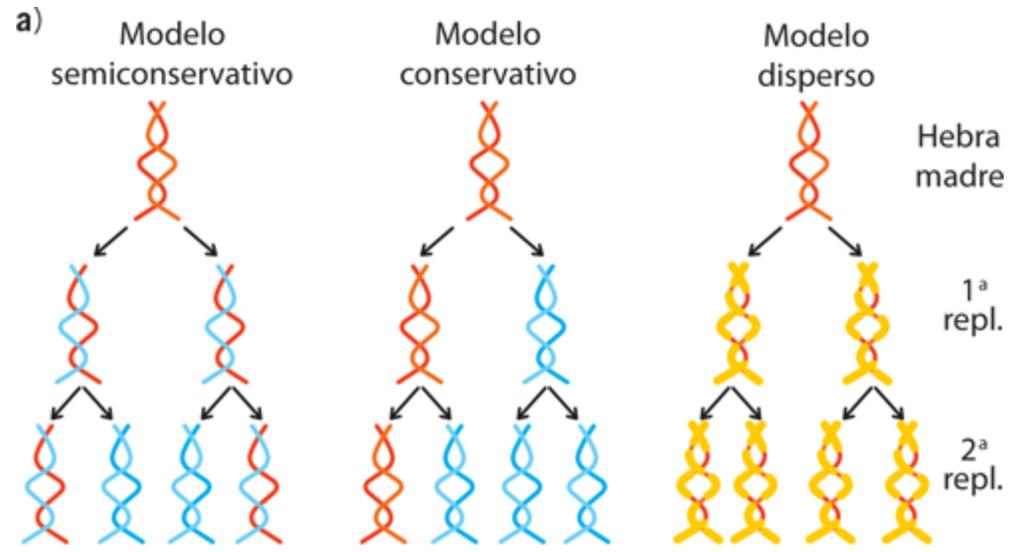
Matthew Meselson
(1930)



Franklin Stahl
(1929)



El experimento de Meselson y Stahl (1957) fue realizado para determinar que el modo de replicación del ADN era semiconservativo.

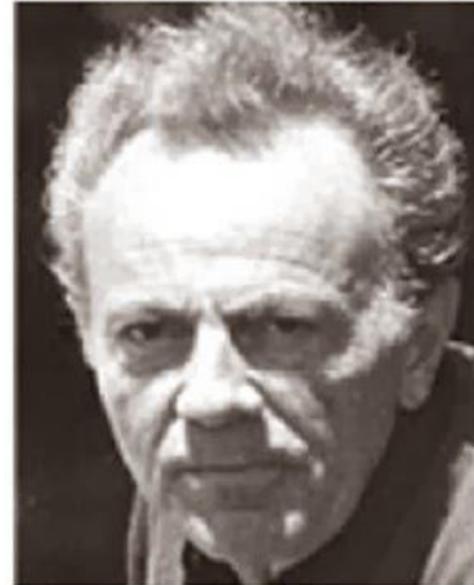


El modelo del Operón (1960)

El primer operón descrito fue el **operón de la lactosa en *Escherichia coli*** por F. Jacob, D. Perrin, C. Sánchez y J. Monod. En parte gracias a estos trabajos sobre regulación génica, Jacob y Monod fueron galardonados con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1965 junto con André Lwoff.



Jacques Lucien Monod
(1910-1976)



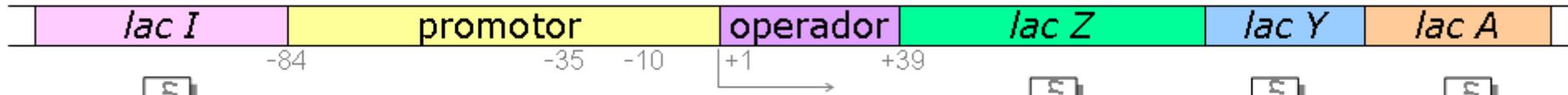
Francois Jacob
(1920)



André Lwoff
(1902-1994)

zonas de unión de las proteínas

DNA: genes y
secuencias reguladoras



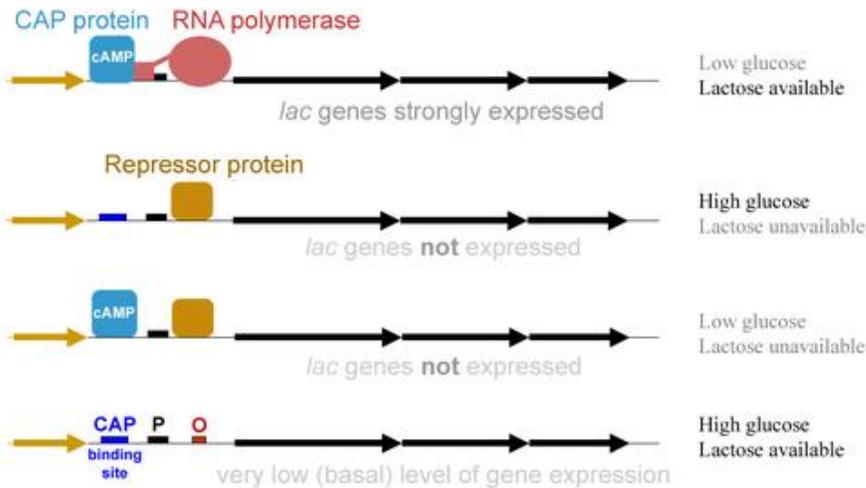
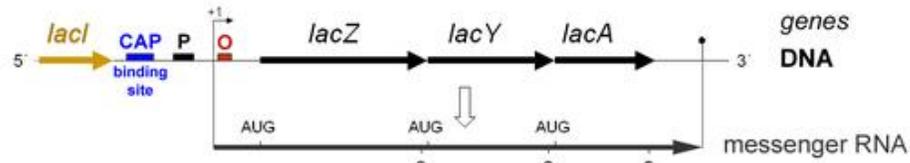
repressor Lac

β-galactosidasa

β-galactósido-transacetilasa

permeasa

The *lac* Operon and its Control Elements



El código genético (1960-1966)

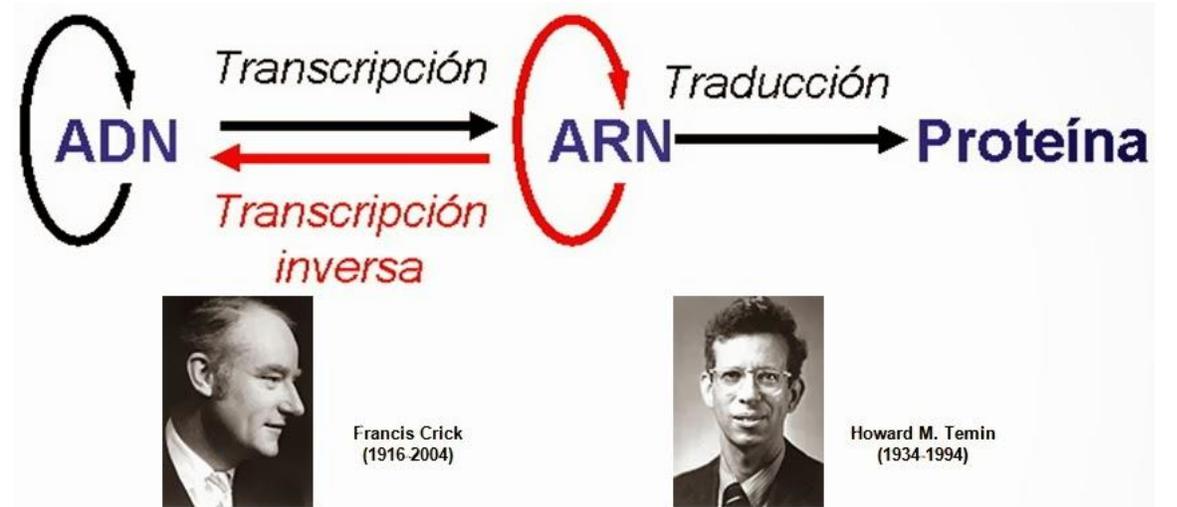
En menos de una década, un amplio grupo de investigadores, entre los que sobresalen Har Gobin Khorana, Marshall W. Nirenberg y Robert W. Holley, descifran **el código genético**. Es un “alfabeto” que utiliza cuatro “letras”, que combinadas en 64 tríadas (grupos de 3 letras), son capaces de codificar los 20 aminoácidos que construyen las proteínas de todos los seres vivos (aunque existen algunas variaciones).



Har Gobin Khorana (1922), Marshall W. Nirenberg (1927-2010) y Robert W. Holley (1922-1993)

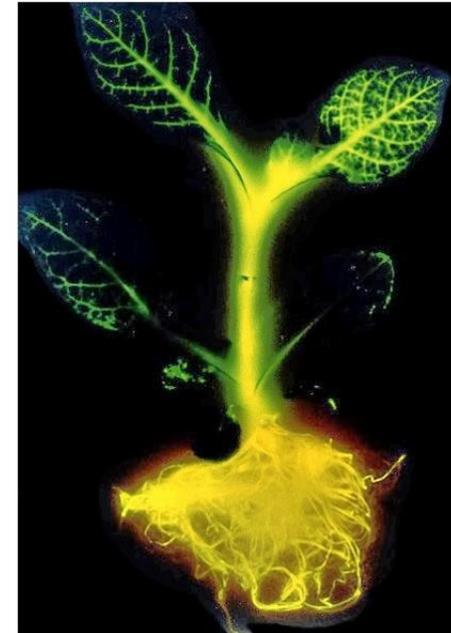
Dogma Central de la Biología Molecular (1970)

El dogma central de la biología molecular es un concepto que ilustra los mecanismos de transmisión y expresión de la herencia genética tras el descubrimiento de la codificación de ésta en la doble hélice del ADN.



Primeros pasos de la ingeniería genética (década de 1970)

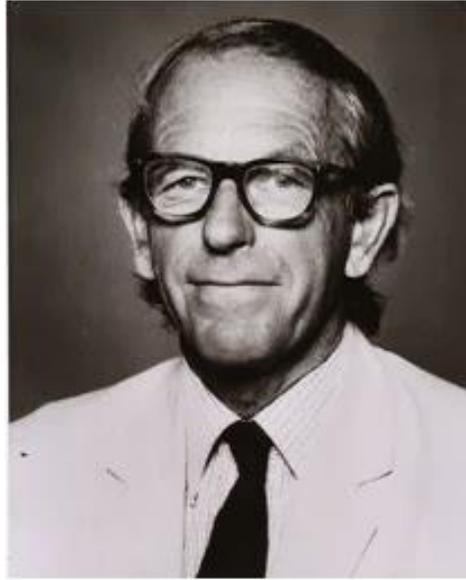
ENZIMA DE RESTRICCIÓN	ORGANISMO DE DONDE SE EXTRAE
EcoRI	Escherichia coli
EcoRII	Escherichia coli
HindII	Haemophilus influenzae
HindIII	Haemophilus influenzae
HaeIII	Haemophilus aegyptius
HpaII	Haemophilus parainfluenzae
PstI	Providencia stuartii
MspI	Serratia marcescens
BamHI	Bacillus amyloliquefaciens
BglII	Bacillus globigii



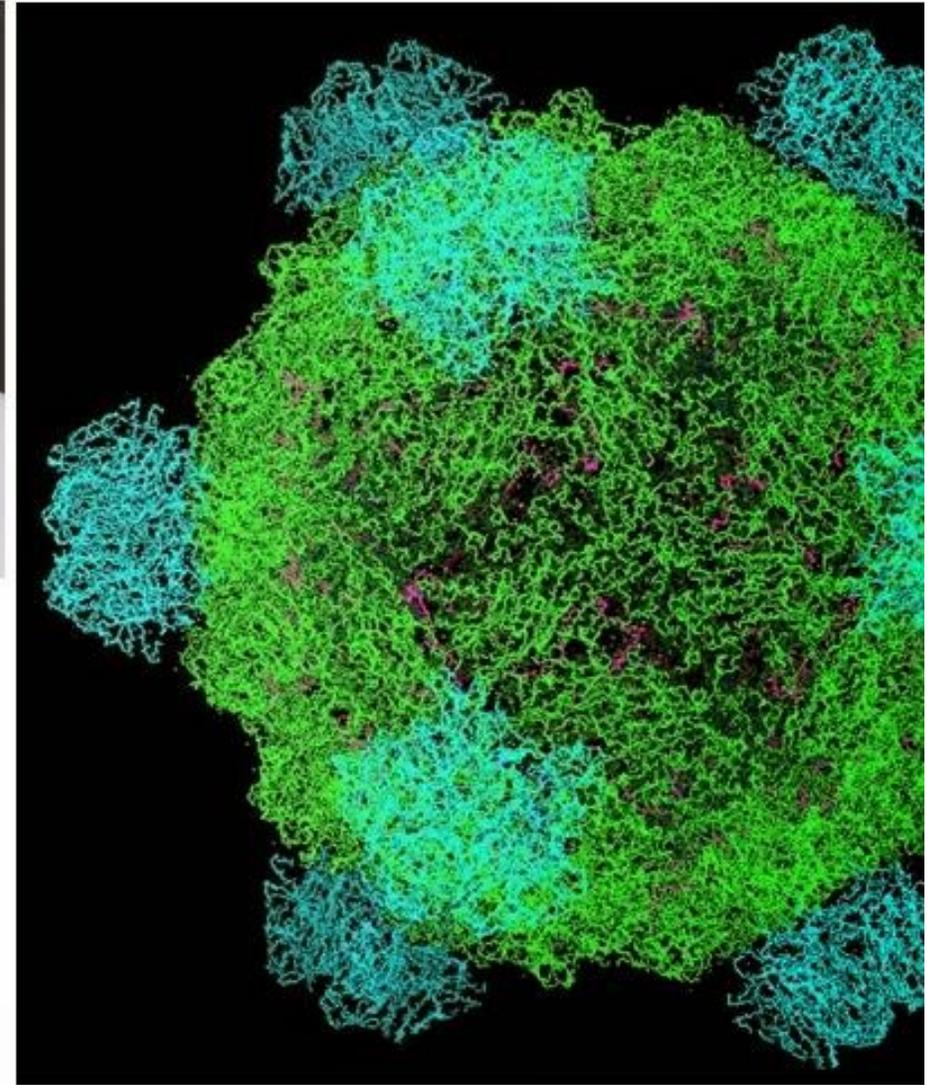
Tabaco transgénico, expresando los genes de la luciferasa (proteína que produce bioluminiscencia en la luciérnaga)

Secuenciación del primer genoma (1977)

El **bacteriófago Phi-X174** fue el primer organismo en ser secuenciado su genoma, en 1977, por **Frederick Sanger**. Este bacteriófago o fago tiene una muy pequeña cantidad de ADN. Se identificaron 11 genes en 5.386 bases; conformado por un solo cromosoma, en una topología circular. Muchas de sus expresiones tienen similares funciones en los dos grupos.



Frederick Sanger
(1918)



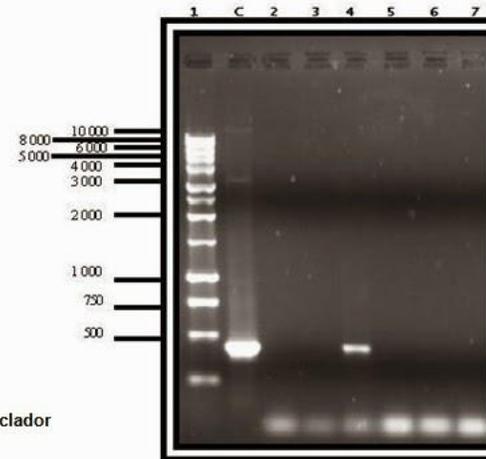
Estructura de la cápside del fago Phi X174

Polymerase Chain Reaction (PCR) (1986)

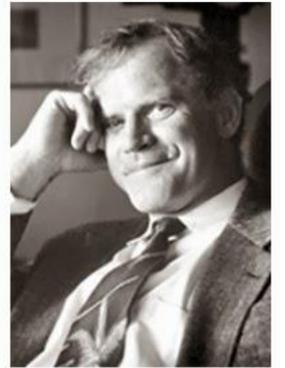
La reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (*Polymerase Chain Reaction*), es una técnica de biología molecular descrita en 1986 por Kary Mullis, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo de ADN; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original o molde.



Termociclador



Bandas de ADN obtenidas en un gel de agarosa por electroforesis



Kary Mullis
(1944)

Un gen codifica la forma del cuerpo (1995)

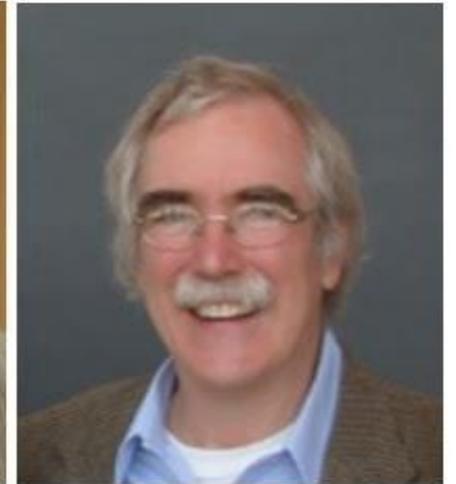
Edward W. Lewis desarrolló trabajos en el campo de la genética, con descripción de la **influencia de los genes en el desarrollo embrionario del feto**. Junto con C. Nüsslein-Volhard y Eric Wieschaus, obtuvo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1995.



Edward W. Lewis
(1918-2004)

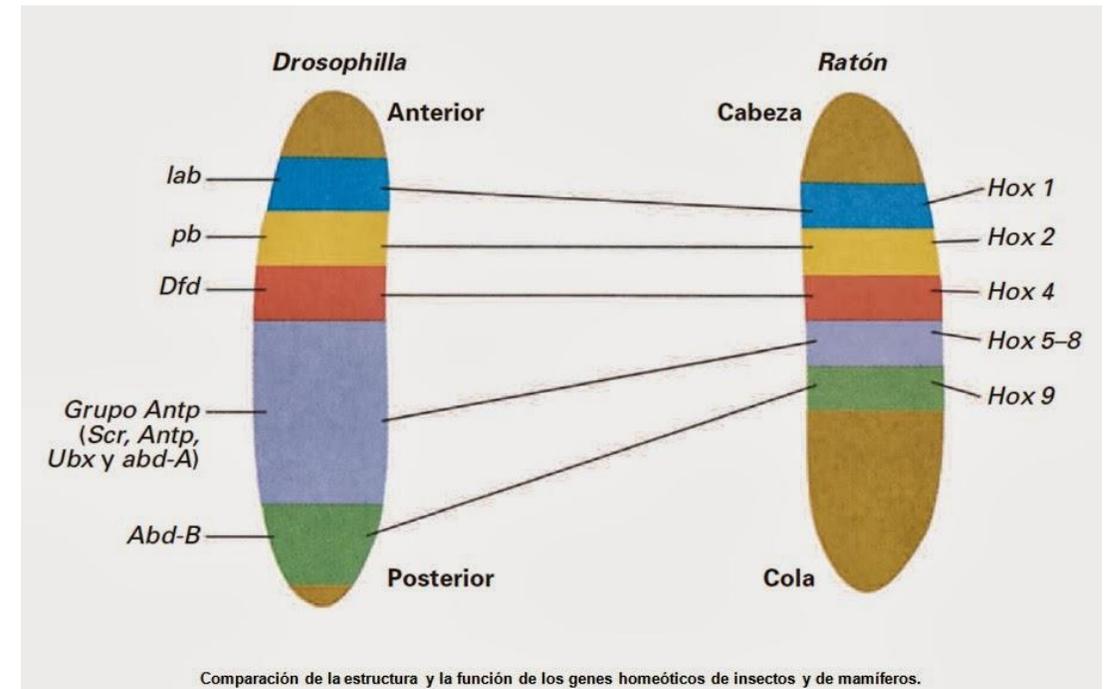
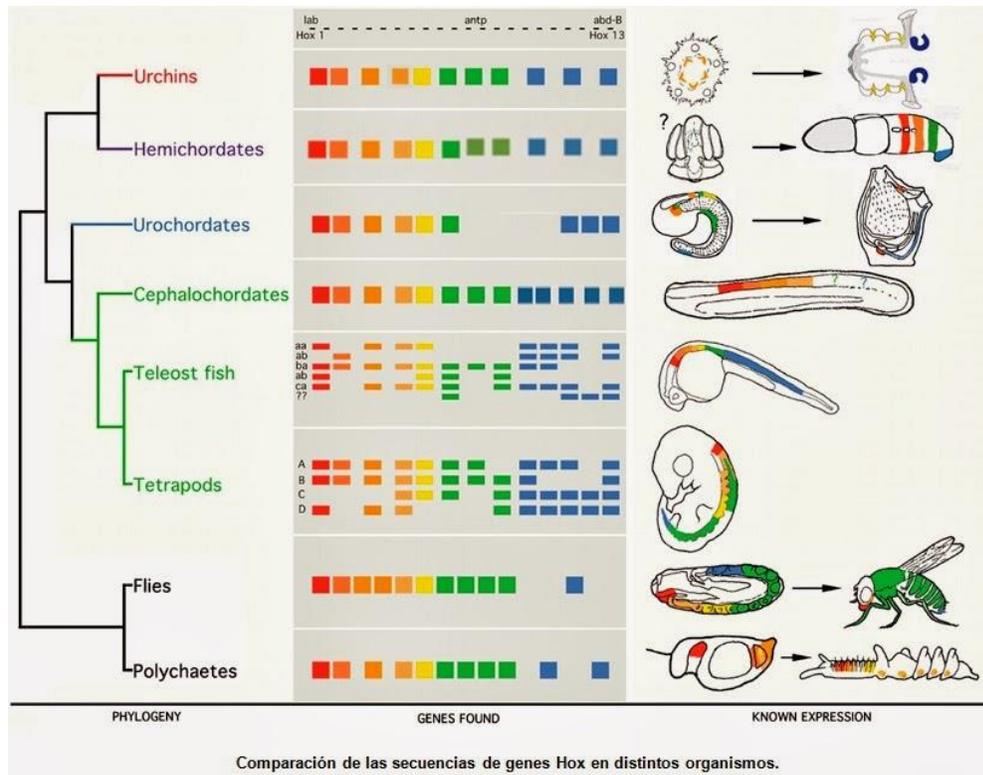


Christiane Nüsslein
(1942)



Eric Wieschaus
(1947)

Nüesslein-Volhard y Wieschaus consiguieron identificar respectivamente en la *Drosophila melanogaster* una serie de genes que determinan la evolución de los distintos segmentos del animal y deciden su conversión en organismos especializados.



Proyecto Genoma Humano (1990-2003)

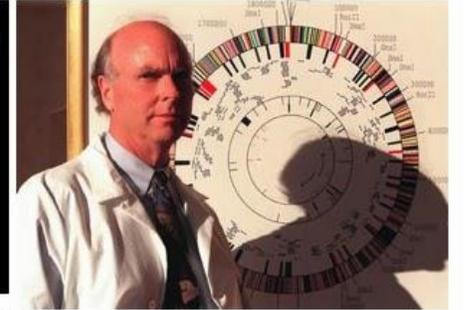
El 6 de abril de 2000 se anunció públicamente la terminación del primer borrador del genoma humano secuenciado que localizaba a los genes dentro de los cromosomas. Los días 15 y 16 de febrero de 2001, las dos prestigiosas publicaciones científicas americanas, Nature y Science, publicaron la secuenciación definitiva del Genoma Humano, con un 99.9% de fiabilidad y con un año de antelación a la fecha presupuesta. Sucesivas secuenciaciones condujeron finalmente al anuncio del genoma esencialmente completo en abril de 2003, dos años antes de lo previsto. En mayo de 2006 se alcanzó otro hito en la culminación del proyecto al publicarse la secuencia del último cromosoma humano en la revista Nature.



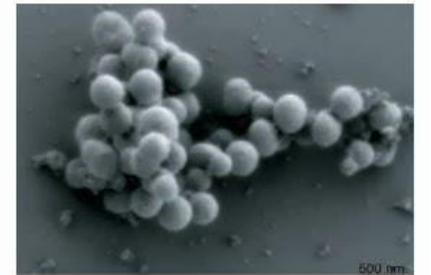
Conferencia de prensa presidida por Bill Clinton, entonces presidente de Estados Unidos, en donde Craig Venter y Francis Collins, representantes de Celera Genomics y del proyecto gubernamental, respectivamente, daban a conocer el primer borrador de la lectura del genoma humano

Biología sintética (2010)

En marzo de **2010**, un grupo de investigadores encabezado por **J. Craig Venter**, notificó que habían logrado la inserción de ADN de síntesis artificial (**un cromosoma sintetizado en el laboratorio**) en una bacteria (*Mycoplasma*) y la misma se dividió y reprodujo. Anteriormente, este mismo grupo de investigadores habían publicado la creación del primer cromosoma artificial y su transferencia exitosa a una bacteria del género *Mycoplasma*.



J. Craig Venter
(1946)





S.XIX

1859

1865

1871

S.XX

1953

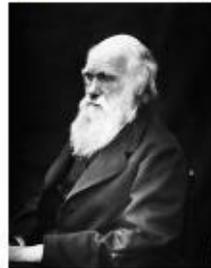
S.XXI

1990

2003



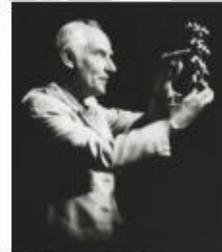
Mendel.
Leyes de segregación alélica



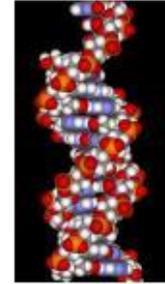
Darwin.
"El origen de las especies"



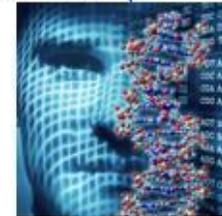
Miescher.
Aislamiento de la molécula de ADN



Watson, Crick y Franklin.
Estructura de doble hélice del ADN



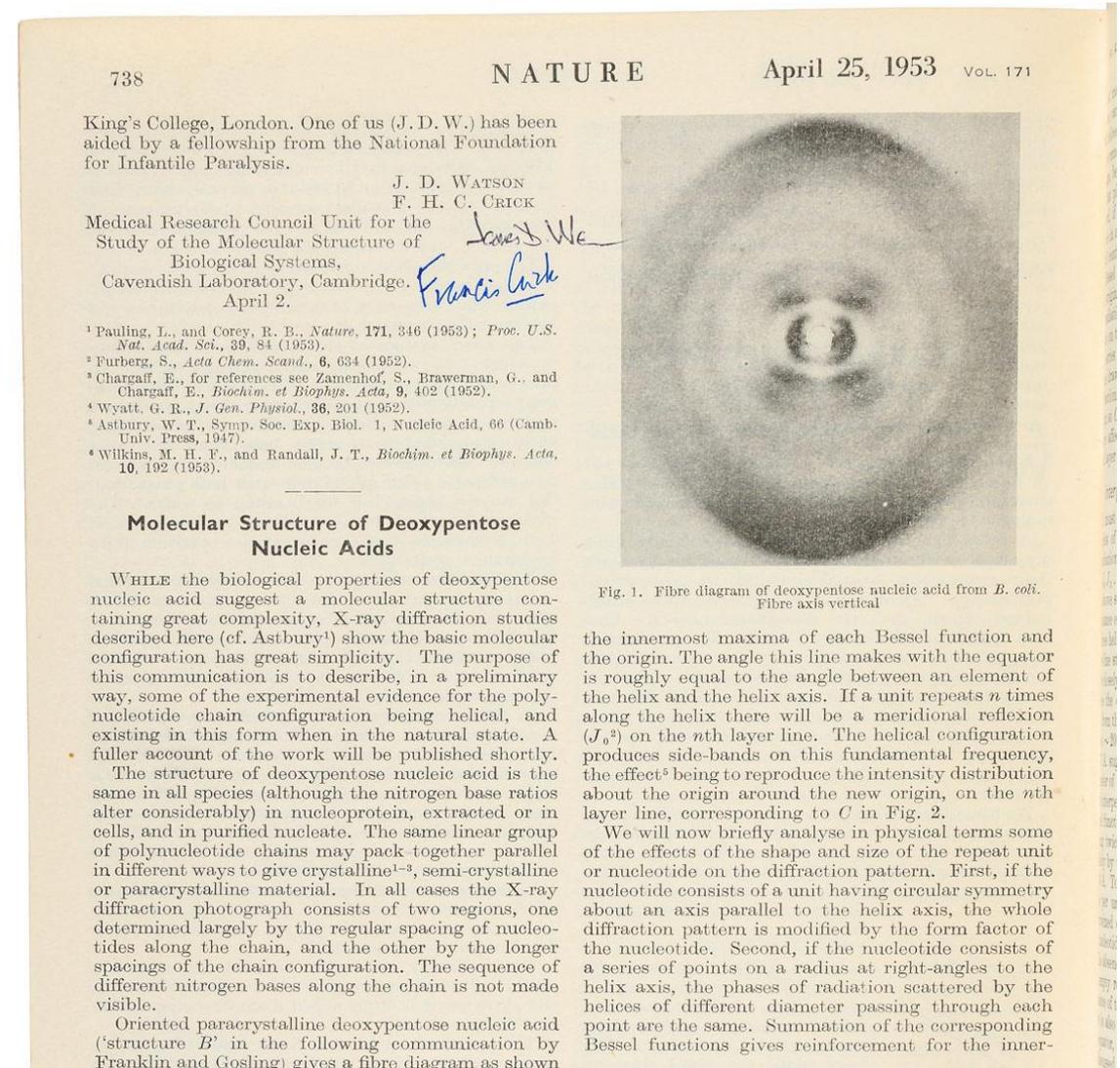
Inicio de la secuenciación del genoma humano

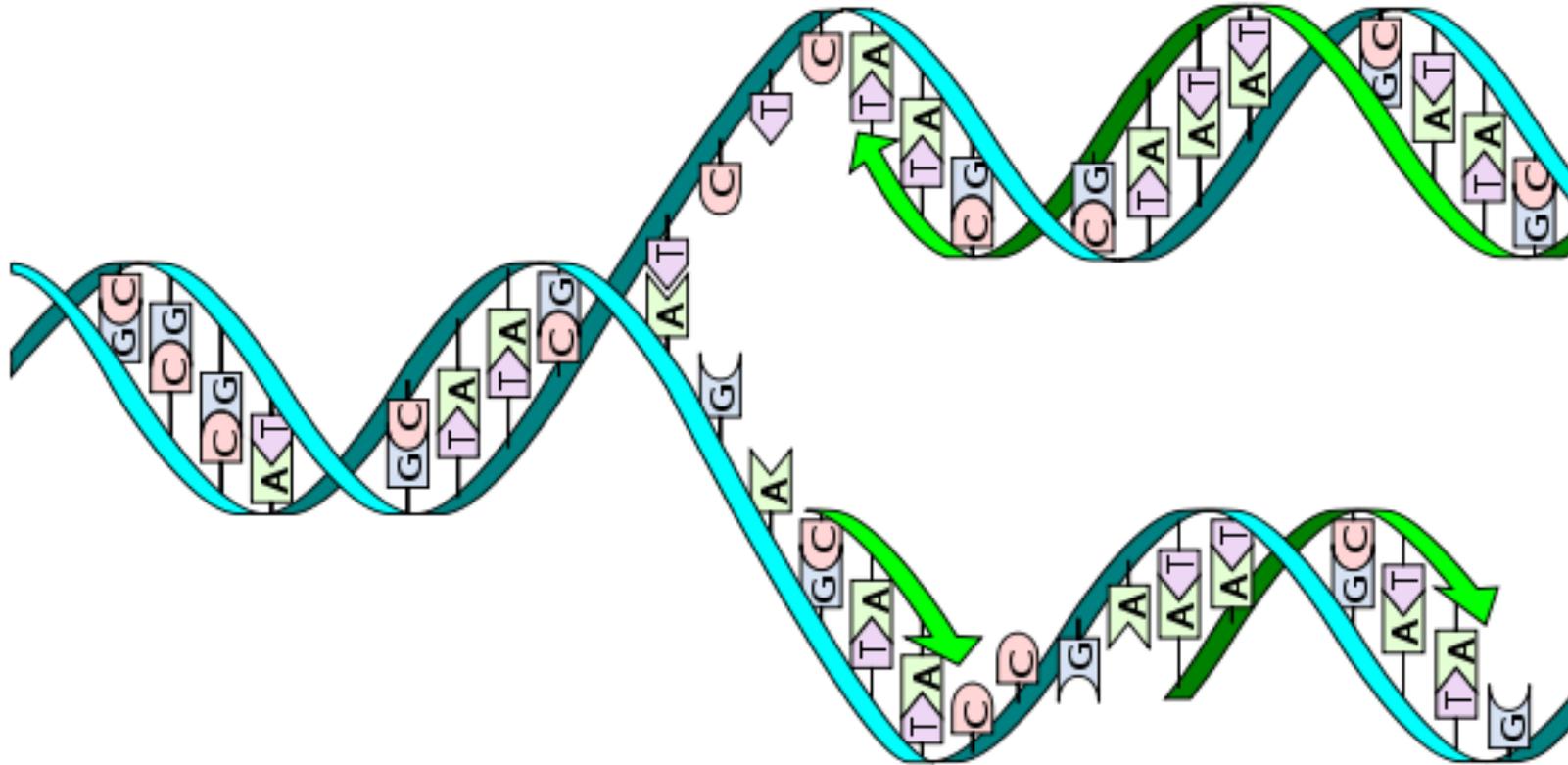


GENOMA HUMANO COMPLETO

Naturaleza de la información genética

- El famoso artículo publicado en la revista **Nature** el año **1953** fue el comienzo de una revolución biológica destinada a cambiar el propio rumbo de la humanidad.
- El **ADN** es una molécula con estructura de doble hélice formada por dos largas cadenas de moléculas de un azúcar – desoxirribosa– unidas por fosfatos. Conectando ambas cadenas, como peldaños de una escalera, otras moléculas llamadas bases nitrogenadas mantienen la estabilidad de la estructura.





Como notaron inmediatamente Watson y Crick, la propia estructura de la molécula explica el mecanismo de replicación dando lugar a moléculas iguales y, por lo tanto, asegurando la fidelidad de la información biológica a través de generaciones.

Figura 6. Comparación de algunos genomas importantes.

El gusano nemátodo <i>C. elegans</i> (1998)	90 x 10 ⁶ bp	19.000 genes
La mosca del vinagre <i>Drosophila</i> (2000)	120 x 10 ⁶ bp	14.000 genes
La especie humana (2001)	3.300 x 10 ⁶ bp	40.000 genes

Las técnicas informáticas nos permiten comparar las secuencias de ADN de especies diferentes, es decir, su grado de similitud genética:

Los humanos tenemos 50% de identidad con el gusano *C. elegans*
 60% de identidad con la mosca *Drosophila*

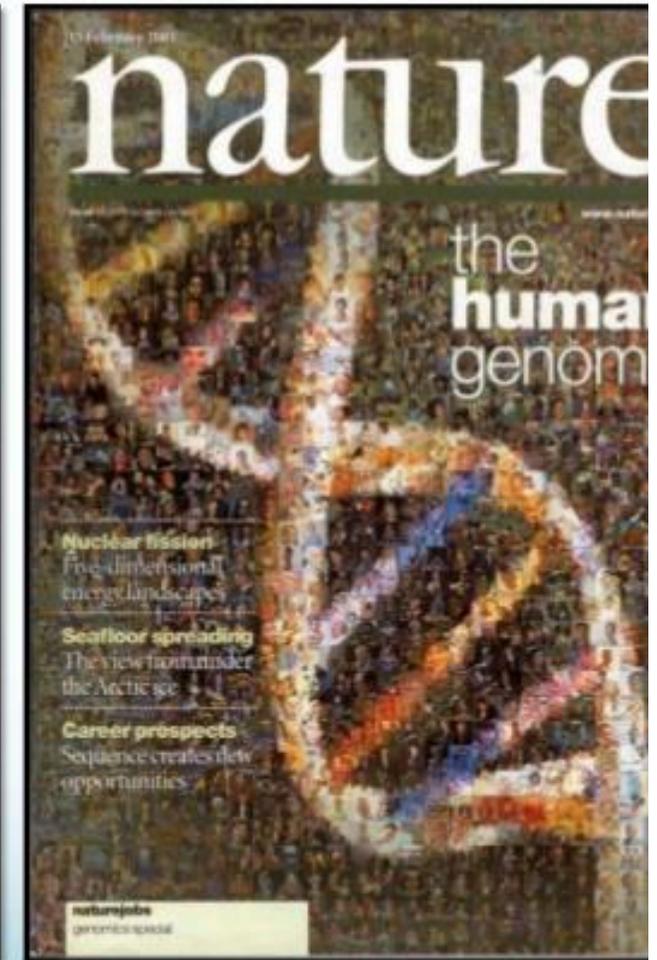
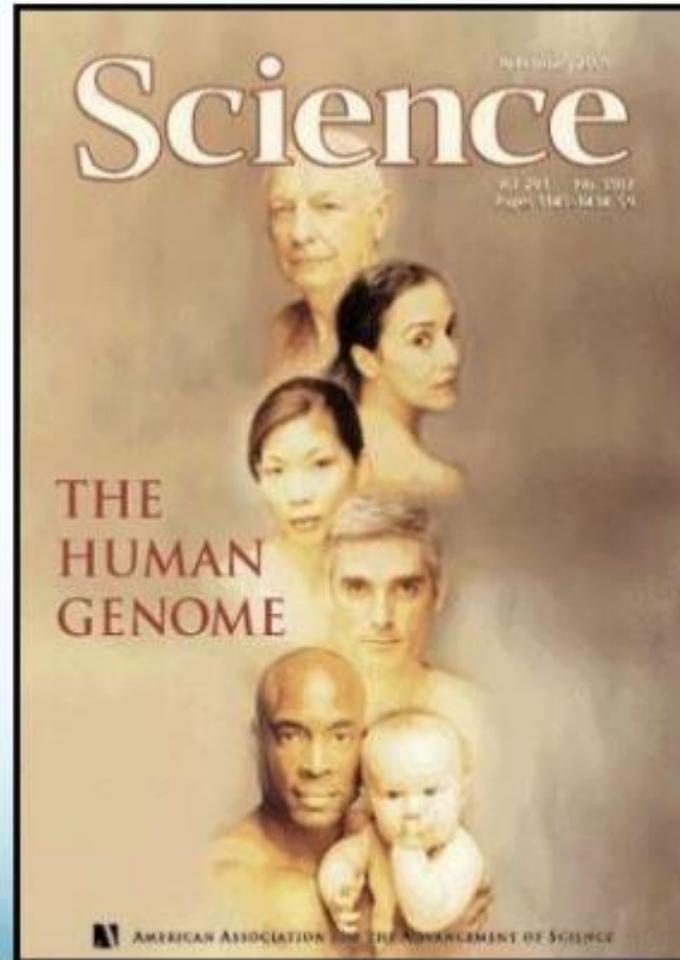
Desarrollo de la Biología Molecular

El descubrimiento de que el ADN es el manual de instrucciones para hacer un ser vivo y el desciframiento de los mecanismos básicos de la función génica, el código genético y la manufactura de proteínas, marcan el comienzo de la **biología molecular**. El estudio del ADN, su estructura y sus propiedades se convirtió en el principal foco de esta disciplina a partir de los años setenta del pasado siglo.



- Esta concentración de esfuerzos ha dado lugar a conceptos y técnicas extraordinariamente poderosas que permiten manipular el ADN con gran eficiencia.

- Son estas técnicas las que permiten el clonaje de genes, la generación de animales y plantas transgénicas, la posibilidad de terapia génica y los **Proyectos Genoma**.





Esto permite mezclar por métodos químicos fragmentos de ADN —genes— de origen heterólogo. Una vez que se han desarrollado métodos para introducir estos fragmentos en el organismo receptor, éste dispone ahora de un gen de origen diferente. Un ejemplo claro lo constituyen, por ejemplo, las **estirpes de levaduras a las que se les ha introducido el gen humano que codifica para la insulina**. Mediante este procedimiento las levaduras transgénicas manufacturan insulina humana.

conogasi

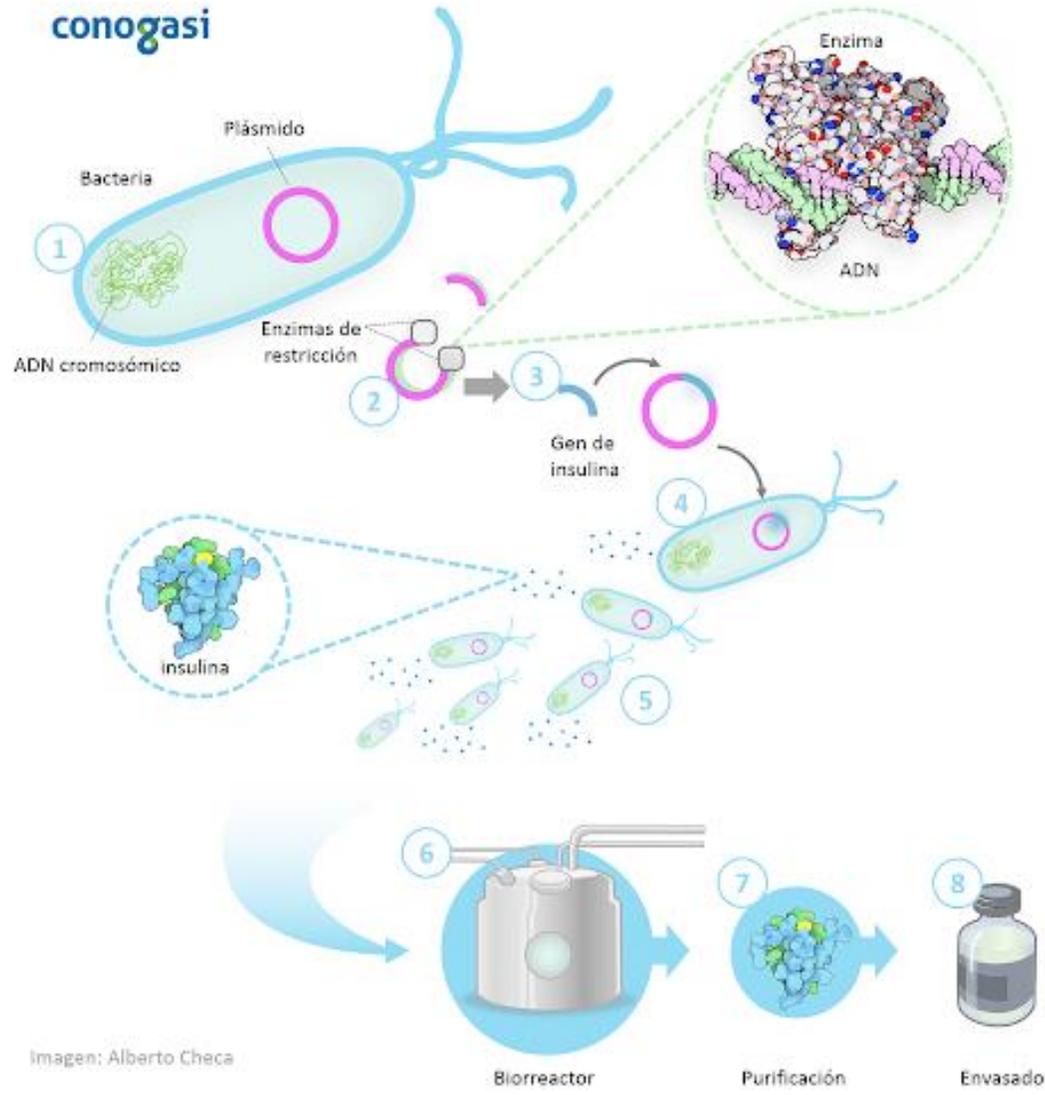
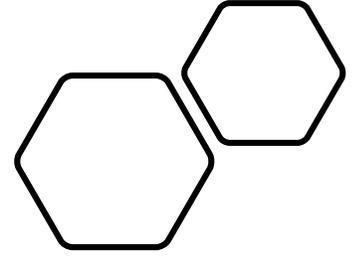


Imagen: Alberto Checa



Árbol de la biotecnología: aplicaciones y disciplinas que contribuyen en la biotecnología

