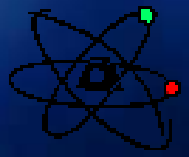
# GENÉTICA MOLECULAR

## Dogma central de la biología molecular



# GENÉTICA CLÁSICA Y GENÉTICA MOLECULAR

## CONCEPTO CLÁSICO Y MOLECULAR DE LOS GENES

Para **Mendel** (1822-1884) los **genes** eran considerados como **factores** hereditarios que determinaban las características externas de los seres vivos. En su época se ignoraban su composición química o su localización. Para poder referirse a ellos fueron denominados mediante letras. Así, en los guisantes, el gen **A** determina que las semillas sean de color amarillo y el gen **a** hace que sean verdes. Pero nadie sabía qué era lo que hacía que los guisantes fueran verdes o amarillos ni cómo lo hacía. Esto es, no se sabía la naturaleza de los factores hereditarios ni cuál era su mecanismo de actuación

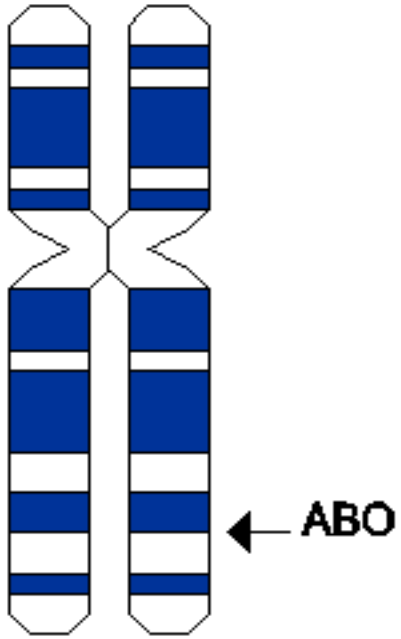



*Imagen de un cromosoma; al lado, esquema del cromosoma número 9 humano mostrando la posición aproximada del gen que determina los grupos sanguíneos ABO.*

# CONTEXTO HISTÓRICO

## EL ADN COMO PORTADOR DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

1865 **Mendel** presenta su monografía sobre las leyes de la herencia.

1928 **Griffit** descubre que una molécula es la que determina los caracteres hereditarios.

1944 **Avery y col.** Descubren que el factor transformante de Griffit es el ADN.

1901 **Garrod** Relaciona por primera vez a una enzima con la manifestación de un carácter hereditario.

1952 **Crick** plantea la Hipótesis de la colinealidad.

# GENÉTICA MOLECULAR

## ¿QUÉ ES LA GENÉTICA MOLECULAR?

Definiremos la Genética como la parte de la Biología que se ocupa del estudio de la herencia biológica, intentando explicar los mecanismos y circunstancias mediante los cuales se rige la transmisión de los caracteres de generación en generación.

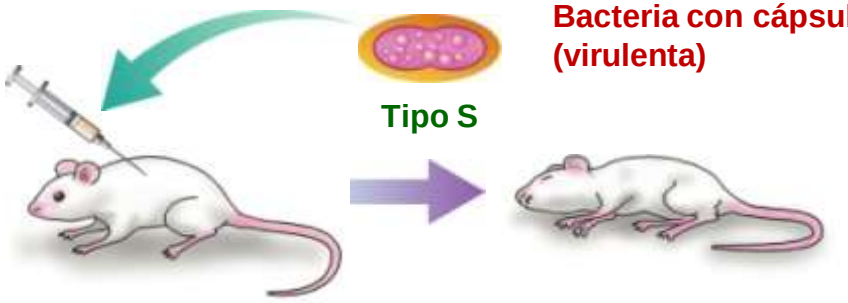
La genética molecular estudia estos procesos desde un punto de vista químico.

## ¿CUÁL ES LA NATURALEZA DEL MATERIAL GENÉTICO?

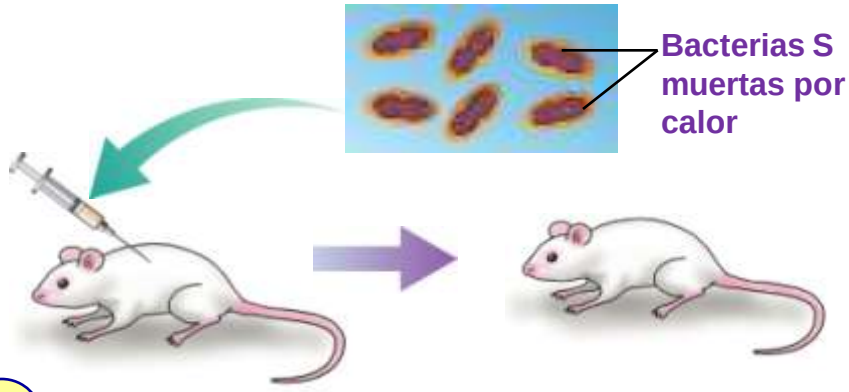
I) LOS EXPERIMENTOS DE GRIFFITH: La bacteria Diplococcus pneumoniae es un pneumococo, una bacteria causante de enfermedades. Existen dos cepas, la S (Smooth = lisa), virulenta, y la R (rough = rugosa), no virulenta. Las bacterias S, vivas, producen la muerte en los ratones, pero no la produce si están muertas. Las segundas no son capaces de desarrollar la enfermedad. En 1928 Griffith realizó con esta bacterias las siguientes experiencias:

# LOS EXPERIMENTOS DE GRIFFITH

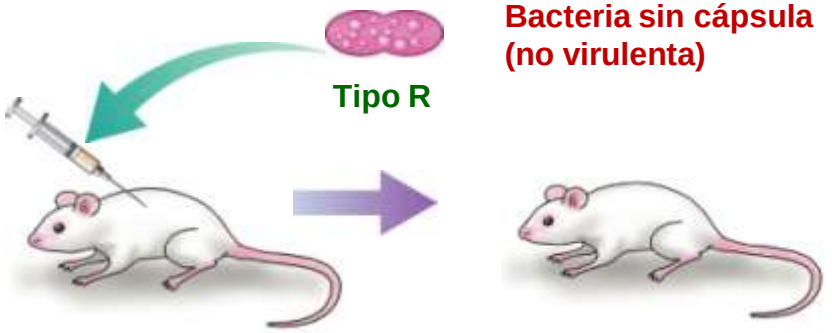
**Las experiencias de Griffith y Avery (1ª mitad s. XX) probaron que era el ADN, y no las proteínas, el soporte de la información genética.**



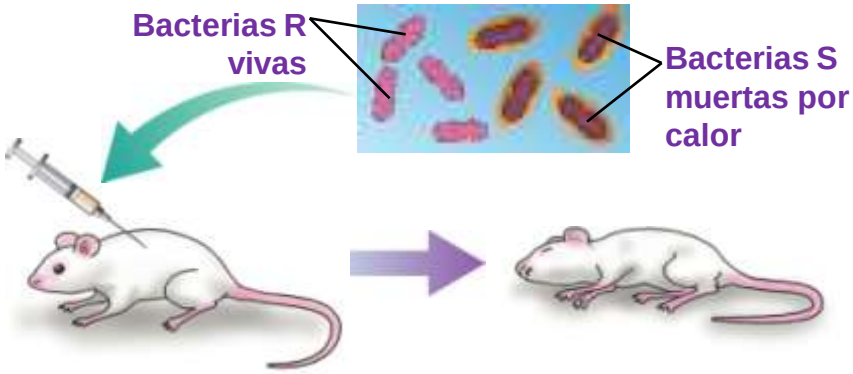

**1** *De los ratones muertos se extraen bacterias vivas de la cepa S*




**2** *De los ratones inoculados no se extraen bacterias vivas*

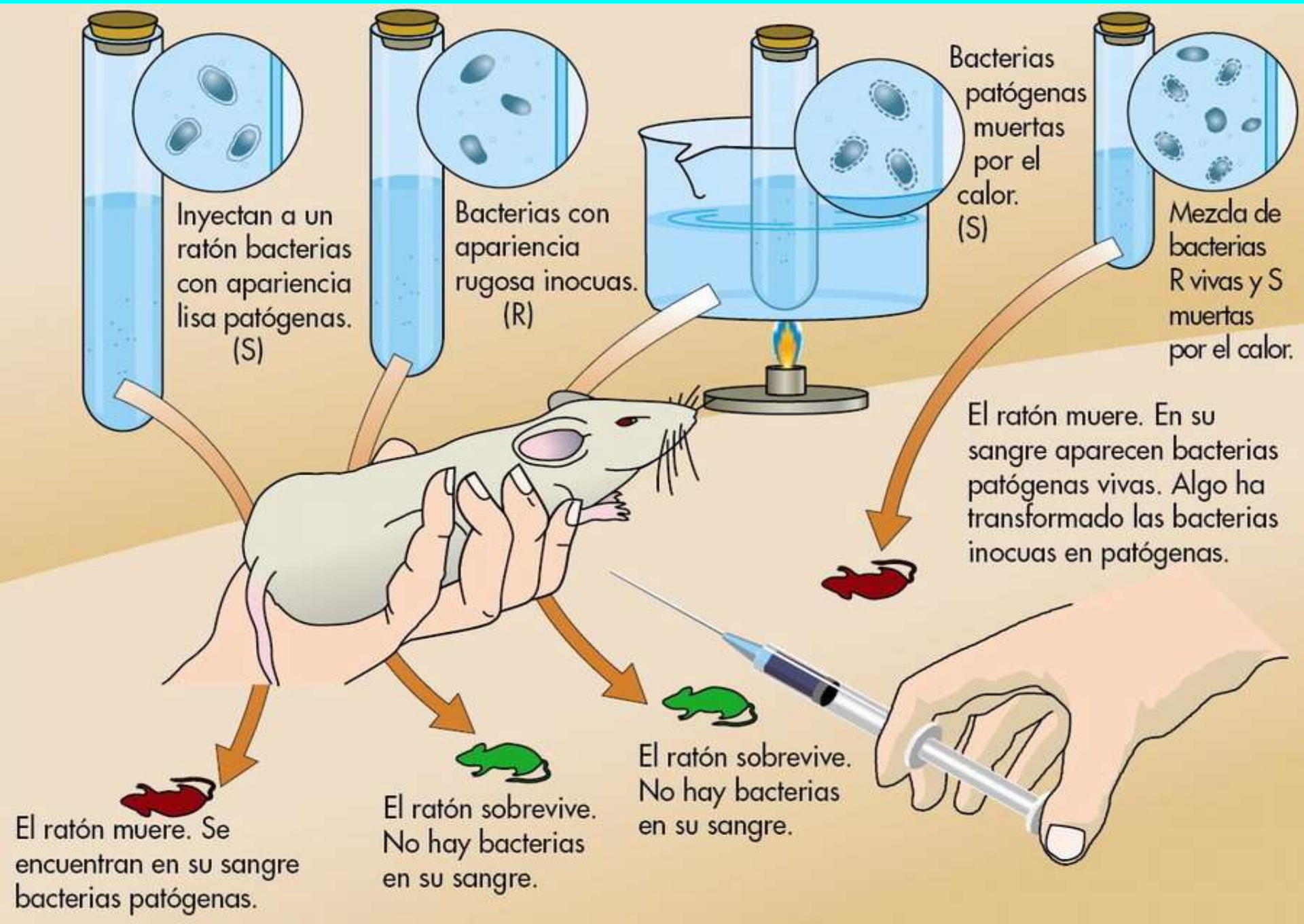



**3** *De los ratones inoculados no se extraen bacterias vivas, pues no crecen en el animal.*




**4** *De los ratones muertos se extraen bacterias vivas de la cepa S*

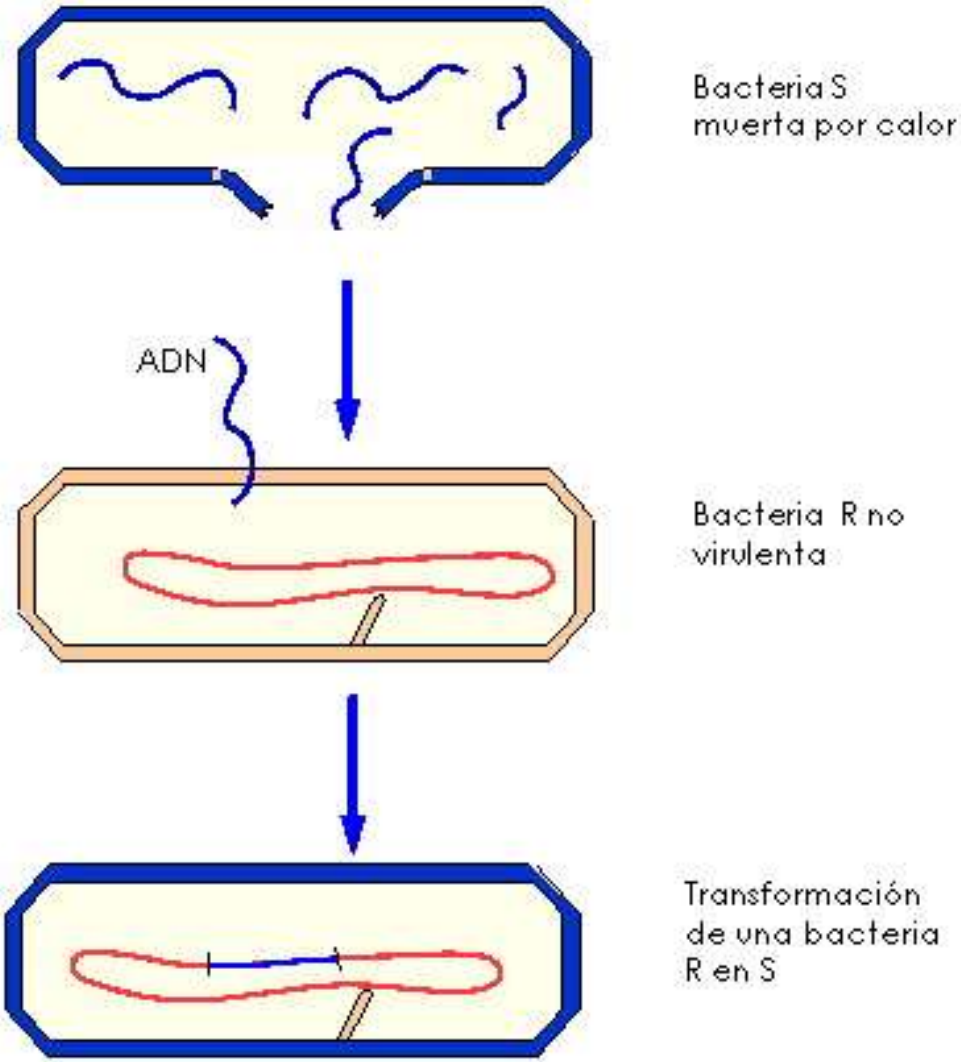
# LOS EXPERIMENTOS DE GRIFFITH



# EXPLICACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS DE GRIFFITH

Transformación de bacterias R (no virulentas) en S (virulentas) al adquirir ADN de bacterias S muertas por calor.

Oswald Avery (1877-1955)

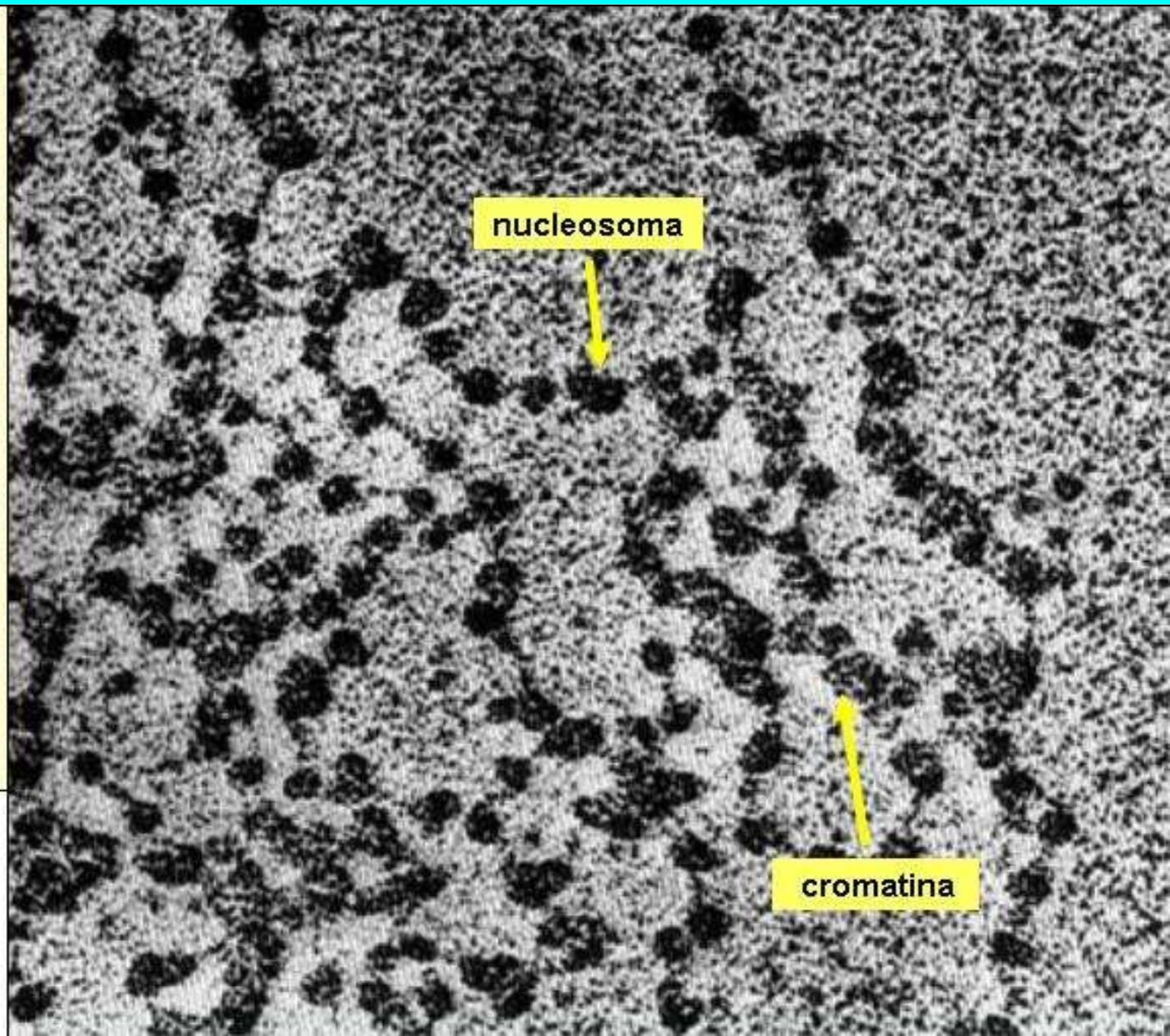


# LA INFORMACIÓN GENÉTICA ESTÁ EN EL ADN (no en las proteínas)

**Fibras nucleosómicas**

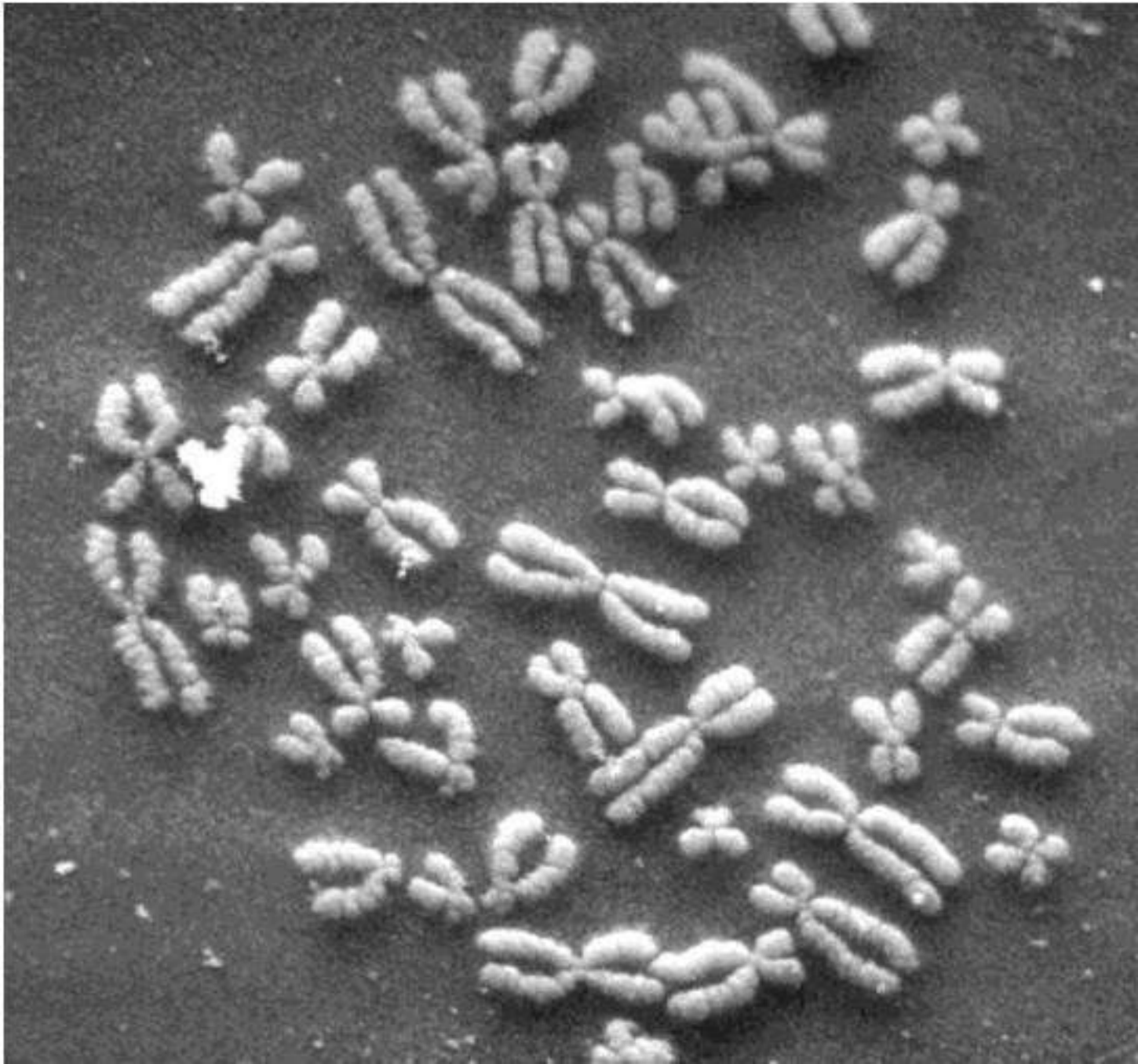
En el núcleo celular la cromatina está formada por ADN y proteínas.

Los genes se encuentran localizados en las moléculas de ADN.



# LA INFORMACIÓN GENÉTICA ESTÁ EN EL ADN (no en las proteínas)

Cuando la célula se va a dividir el ADN se empaqueta fuertemente formado los cromosomas metafásicos (cromosomas de una célula humana en división).

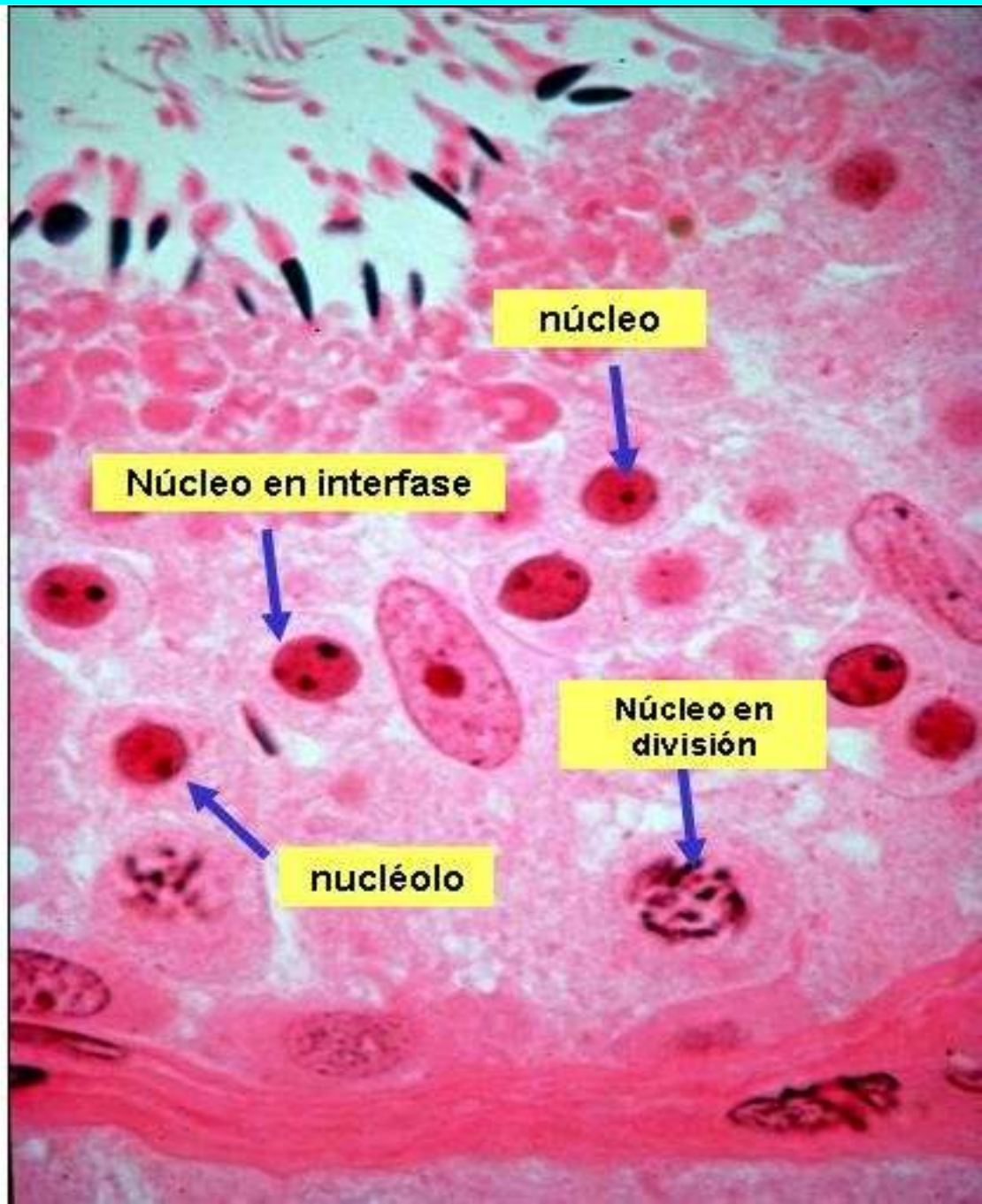


# LA INFORMACIÓN GENÉTICA ESTÁ EN EL ADN (no en las proteínas)

Los genes se encuentran en el núcleo de todas las células.

En las células humanas se cree que hay unos 30 000 genes, localizados en 46 cromosomas. Cada cromosoma es una molécula de ADN que contiene miles de genes.

En la figura,células de los tubos seminíferos del testículo, productoras de espermatozoides, vistas al microscopio óptico X1000. Se observan núcleos en interfase y núcleos en división. Los puntos más oscuros dentro del núcleo son los nucléolos.



# ESTUDIOS SOBRE EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

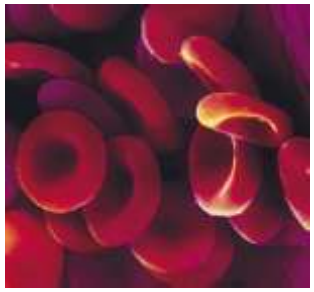
## G. Beadle y E. Tatum

*Neurospora crassa,* moho con el que trabajaron

**Establecen una relación directa entre la molécula de ADN y la secuencia de aminoácidos de una enzima: "un gen, una enzima".**

**No todas las proteínas son enzimas y hay proteínas formadas por varias cadenas polipeptídicas. La hipótesis se transforma: "un gen, una cadena polipeptídica".**

## Linus Pauling



Normales

Falciformes

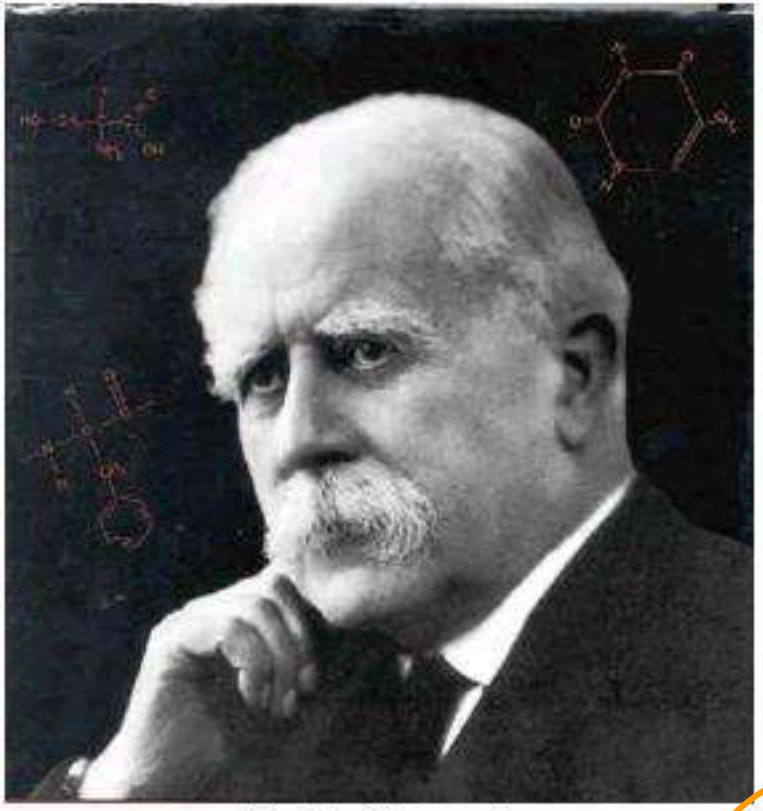
**Descubre, estudiando la anemia falciforme, la relación entre una mutación en el ADN y la pérdida de actividad biológica de una proteína: en la cadena B el sexto aminoácido, que debería ser *ácido glutámico*, es sustituido por *valina*.**

← Globulos rojos

## Hershey y Chase

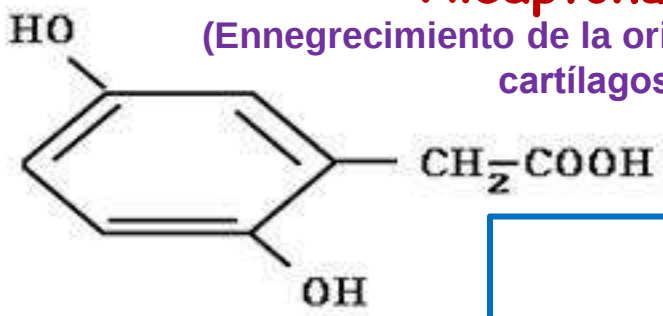
**Apoyan la teoría de que el ADN es el portador de la información para la síntesis de proteínas con el estudio del fago T2 que es capaz de hacer sintetizar a la célula infectada sus proteínas con la sola inoculación de su ADN.**

# UN GEN UNA ENZIMA – LOS ESTUDIOS DE GARROD



A. E. Garrod

**Alcaptonuria**
(Ennegrecimiento de la orina y cartílagos,…).




Ácido homogentísico

SIN ENZIMA

Enzima homogentísico-oxidasa

Fenilalanina > Tirosina > ácido polihidroxifenilpirúvico > ácido homogentísico > X > ácido maleilacetoacético > ácido fumarilacetoacético > ácido fumárico > ácido acetoacético >acetil Coa > Ciclo de Krebs

Se sabía que la alcaptonuria era una enfermedad hereditaria recesiva.

# LOS ESTUDIOS DE GARROD

## UN GEN UNA ENZIMA.

En 1901 los estudios de GARROD sobre la **alcaptonuria** permitieron empezar a conocer cómo actuaban los genes.

La alcaptonuria es una enfermedad hereditaria recesiva debida a una alteración en el metabolismo celular que determina la aparición del **ácido homogentísico**. Este ácido provoca al oxidarse el ennegrecimiento de la orina y un color grisáceo en los cartílagos y ligamentos, también puede llegar a producir artritis.

El ácido homogentísico aparece en el metabolismo del aminoácido fenilalanina. Por la acción de diversas enzimas la fenilalanina se transforma en tirosina, otro aminoácido, después, en ácido polihidroxifenilpirúvico y, finalmente, en ácido homogentísico.

**Fenilalanina → Tirosina → Ácido polihidroxifenilpirúvico →Ácido Homogentísico**

En las personas sanas el ácido homogentísico es transformado por la enzima homogentísico-oxidasa en el ácido 4-maleil-acetoacético que, posteriormente, se transformará en acetil-CoA, que será degradada en el Ciclo de Krebs a $CO_2$ y $H_2O$.

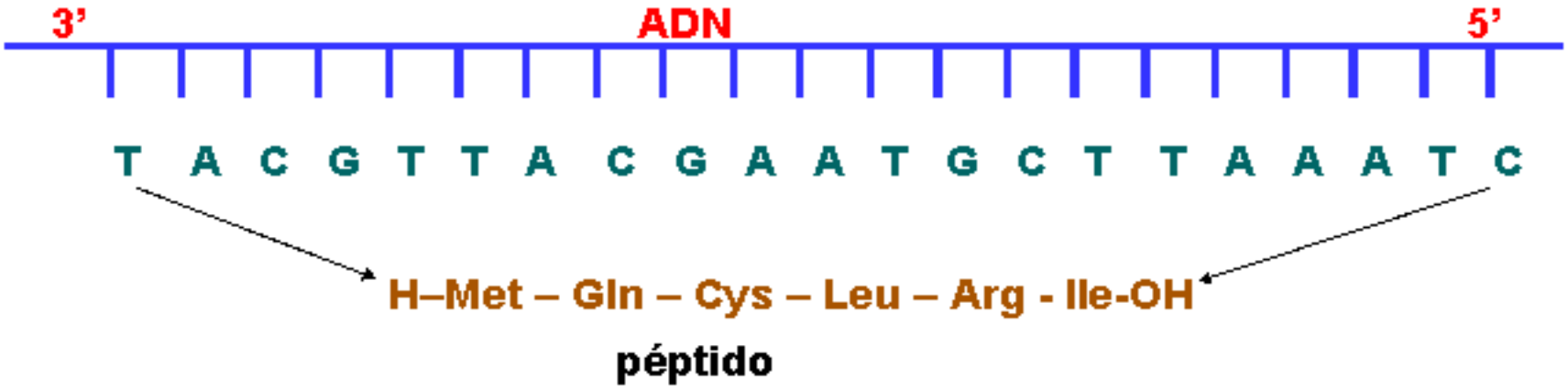
GARROD llegó a la conclusión de que el gen normal (A) produce la enzima necesaria, mientras que el gen (a) recesivo no la produce. Ésta era la primera vez que se relacionaba un gen con una enzima y, por tanto, con una reacción.

# FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

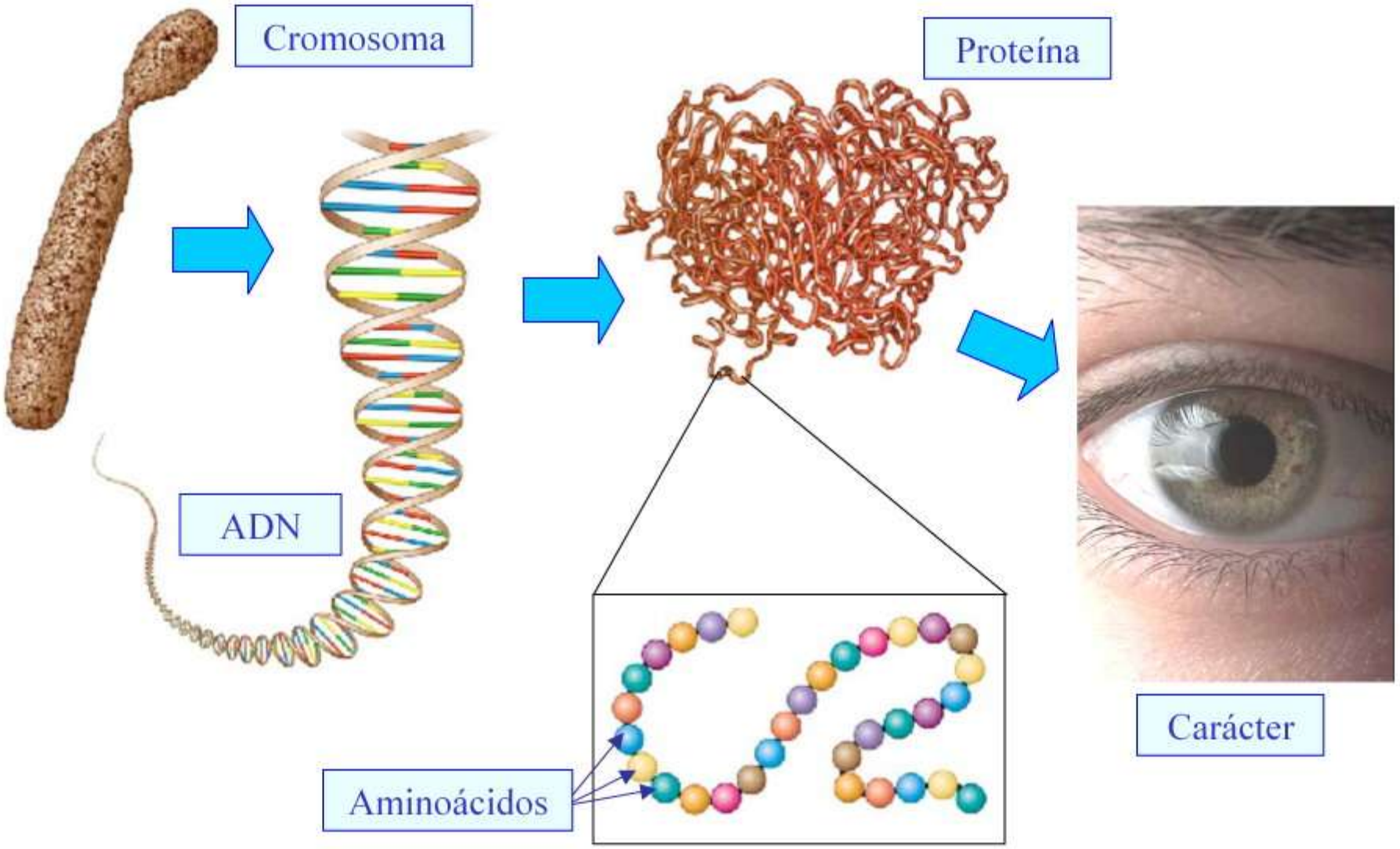
## HIPÓTESIS DE LA COLINEALIDAD DE CRICK

Una vez establecido el paralelismo entre genes y enzimas y tras ser propuesto en 1.953 el modelo de doble hélice del ADN por Watson y Crick, este último propuso la denominada **Hipótesis de colinealidad** de CRICK:

**" Existe una correspondencia entre la secuencia de nucleótidos del gen y la secuencia de aminoácidos de la enzima codificada".**

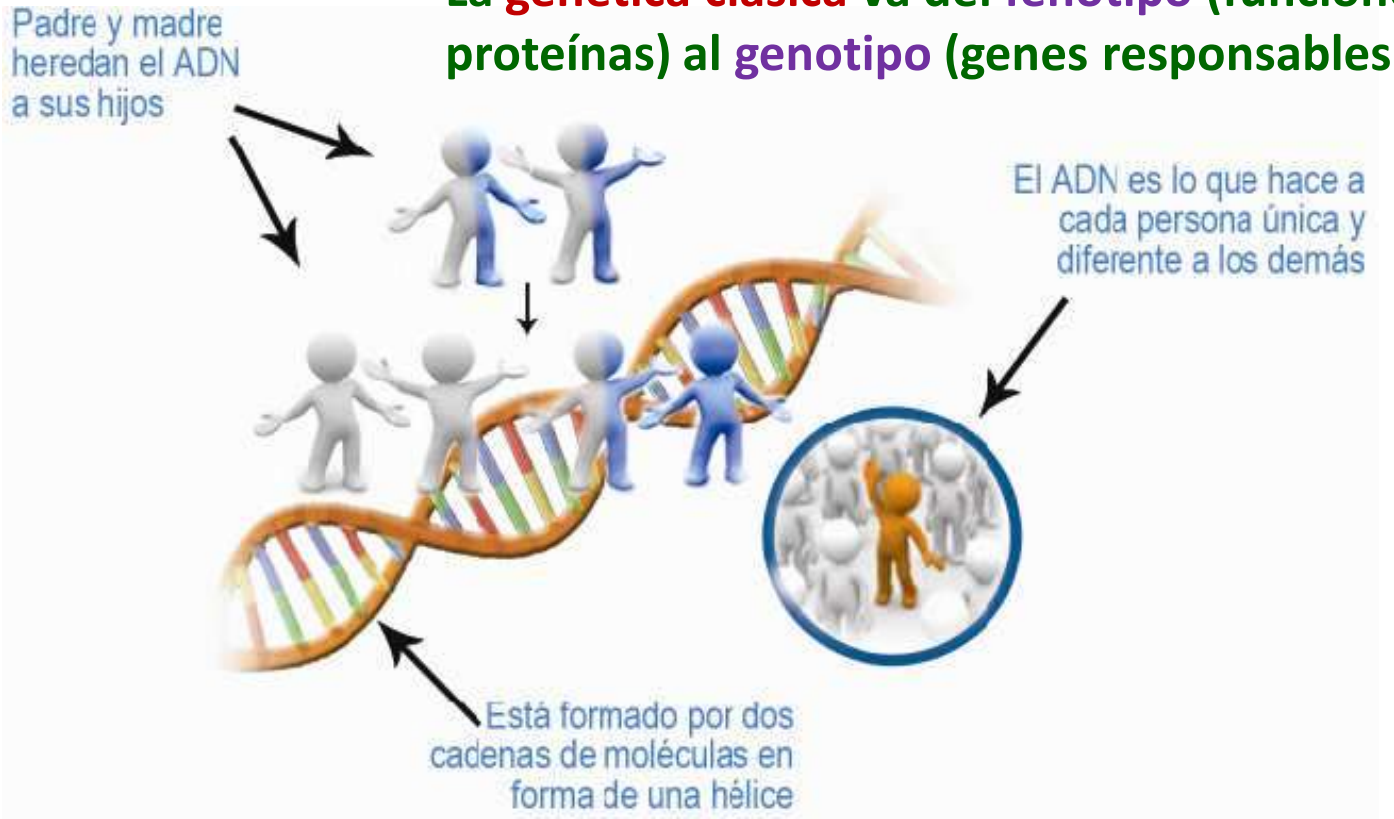


# FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA



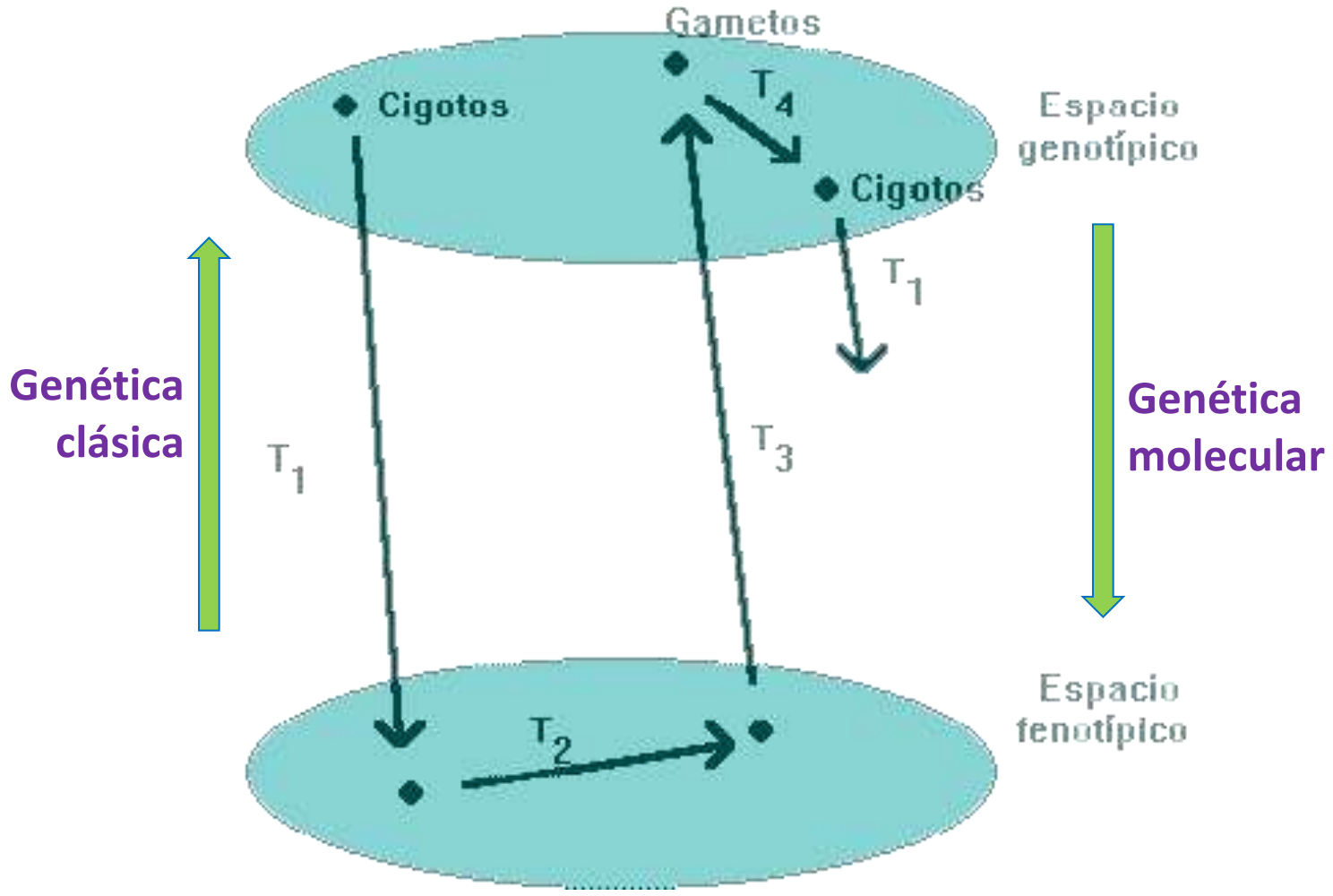
# GENÉTICA CLÁSICA Y GENÉTICA MOLECULAR

**La genética clásica va del fenotipo (funciones de las proteínas) al genotipo (genes responsables de su síntesis).**




**La genética molecular parte del genotipo (secuencias de bases de un gen) y deduce el fenotipo (secuencia de aa de la proteína corrrespondiente).**

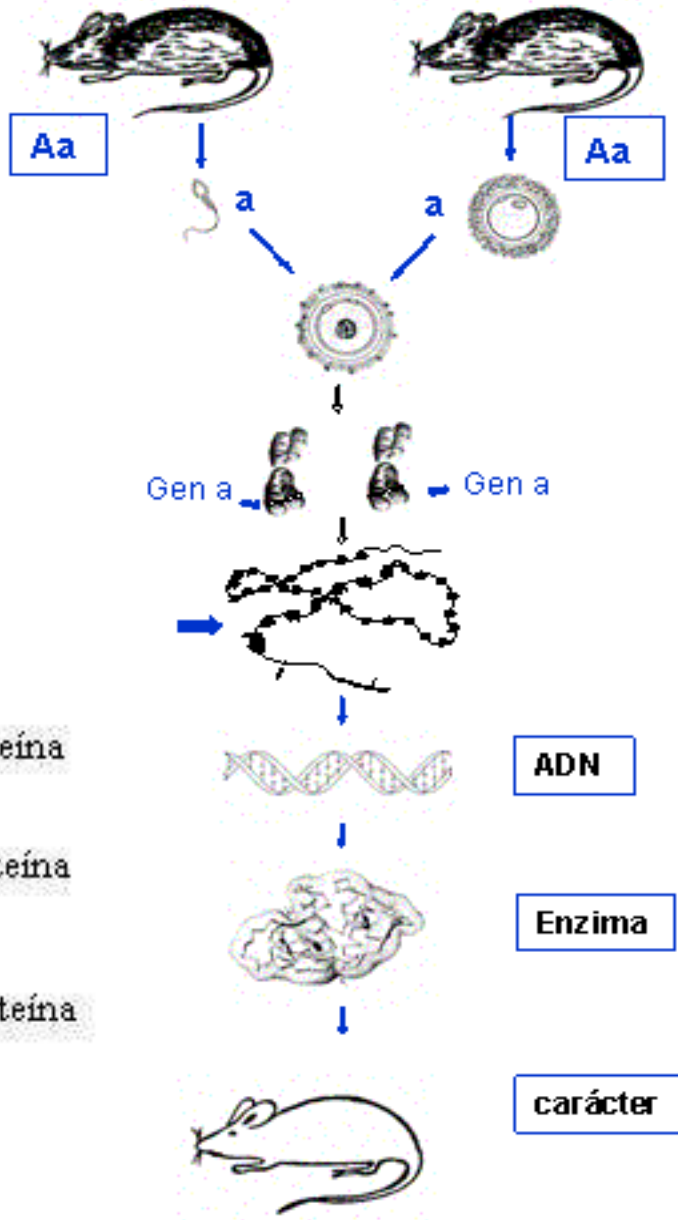
# GENÉTICA CLÁSICA Y GENÉTICA MOLECULAR

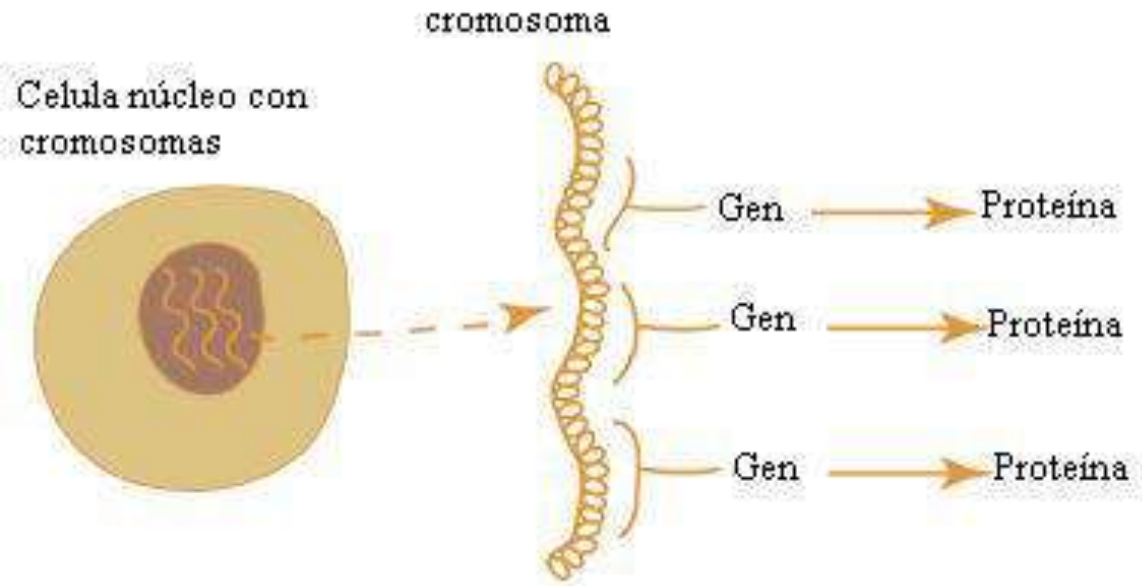


# EJEMPLOS DE ESTUDIO DE LA GENÉTICA MOLECULAR

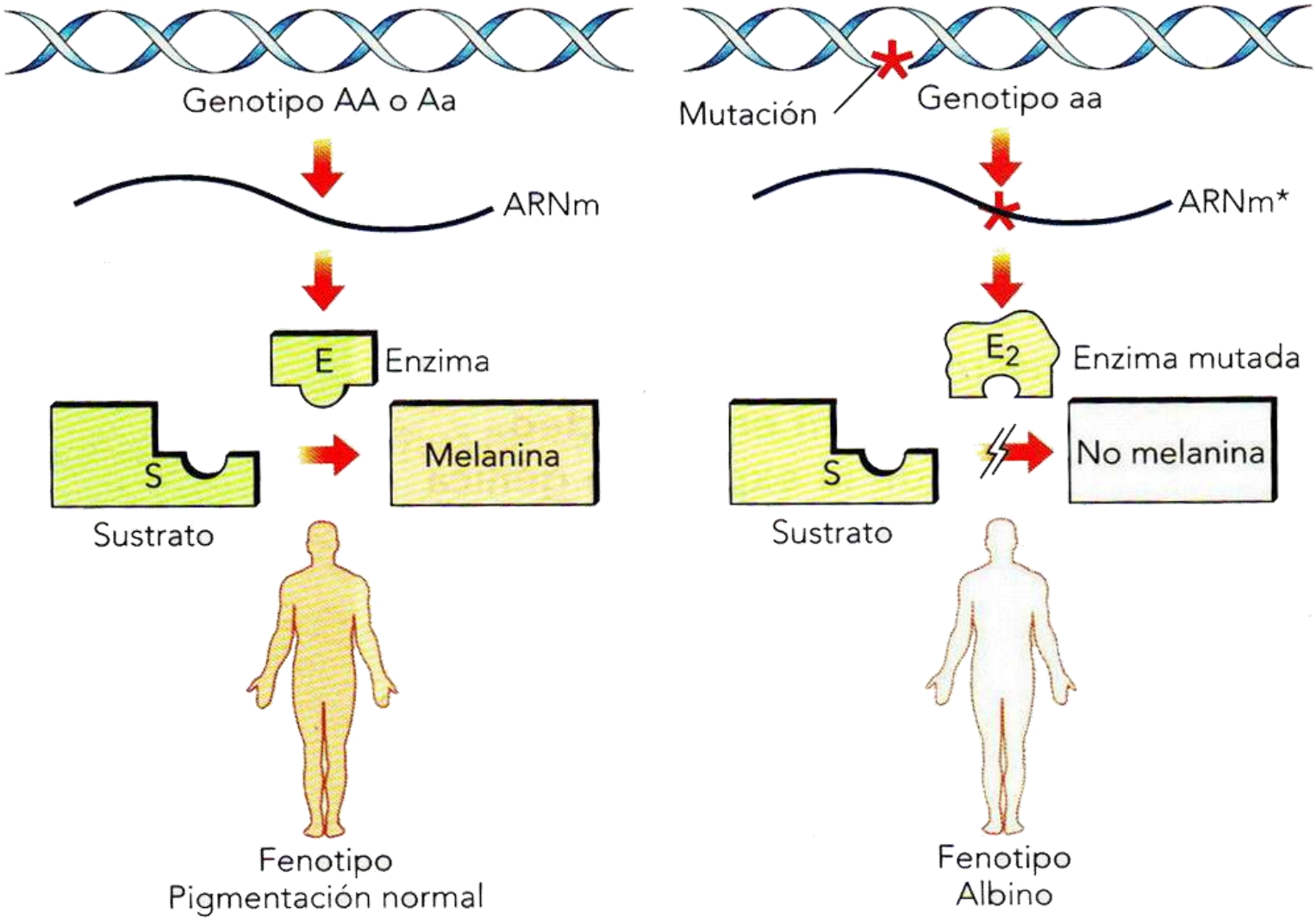
**Herencia de los caracteres mendelianos.**

**Ejemplo de cómo se hereda el carácter pelo albino de los ratones a partir de padres negros heterocigóticos.**



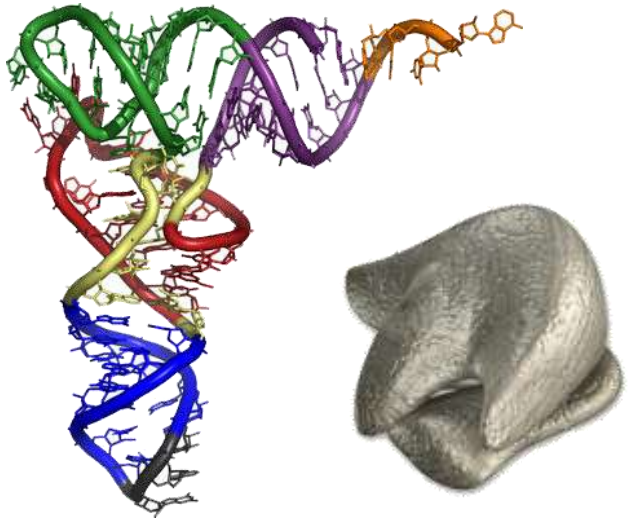
# EJEMPLOS DE ESTUDIO DE LA GENÉTICA MOLECULAR




**La genética molecular identifica la naturaleza del genotipo responsable del fenotipo albino. Los alelos aa mutados no producen la enzima funcional responsable de la síntesis del pigmento melalina, lo que produce el albinismo.**

# MODOS DE EXPRESARSE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

Hay genes que se transcriben y se traducen: son aquellos que originan ARNm.

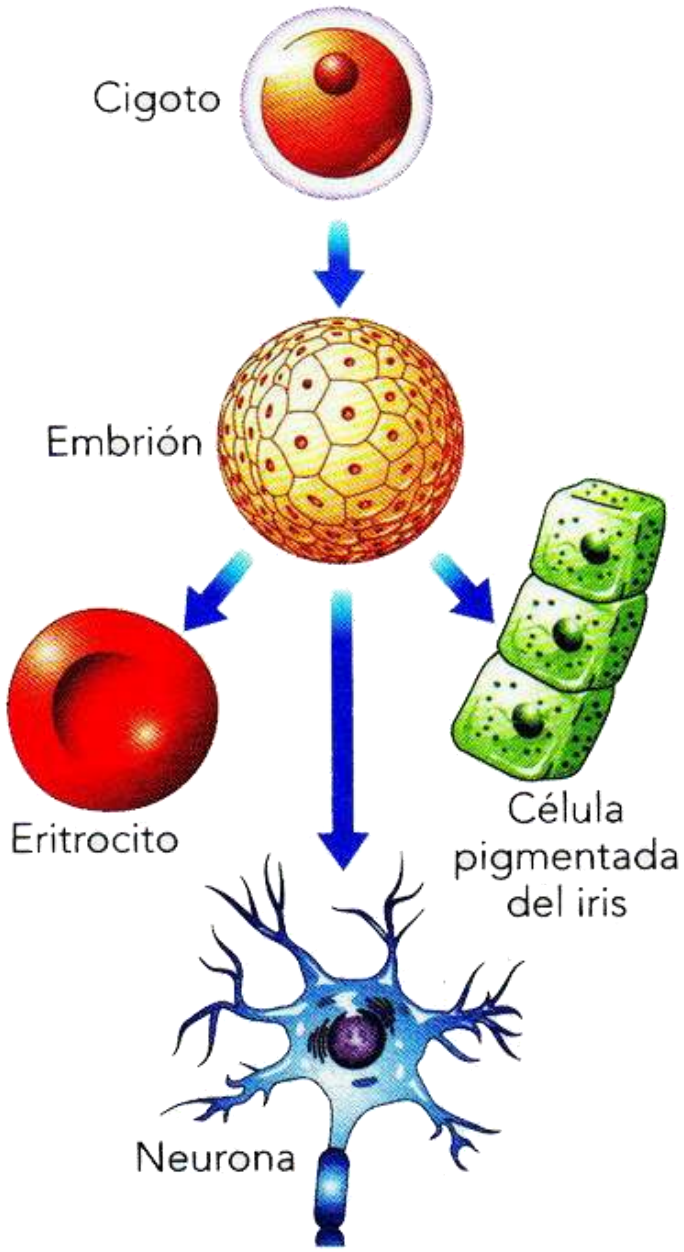


Hay genes que se transcriben pero no se traducen: son aquellos que originan ARNt y ARNr.

Hay secuencias génicas en el interior de los genes que ni se transcriben ni se traducen: son las secuencias génicas reguladoras que indican por dónde se debe comenzar a transcribir el gen y dónde debe finalizar la lectura.

# SECUENCIAS GÉNICAS REGULADORAS

Las células embrionarias poseen el mismo genotipo, pero no todas manifiestan el mimo fenotipo, pues los genes no se expresan por igual en cada una de las células cuando se especializan.

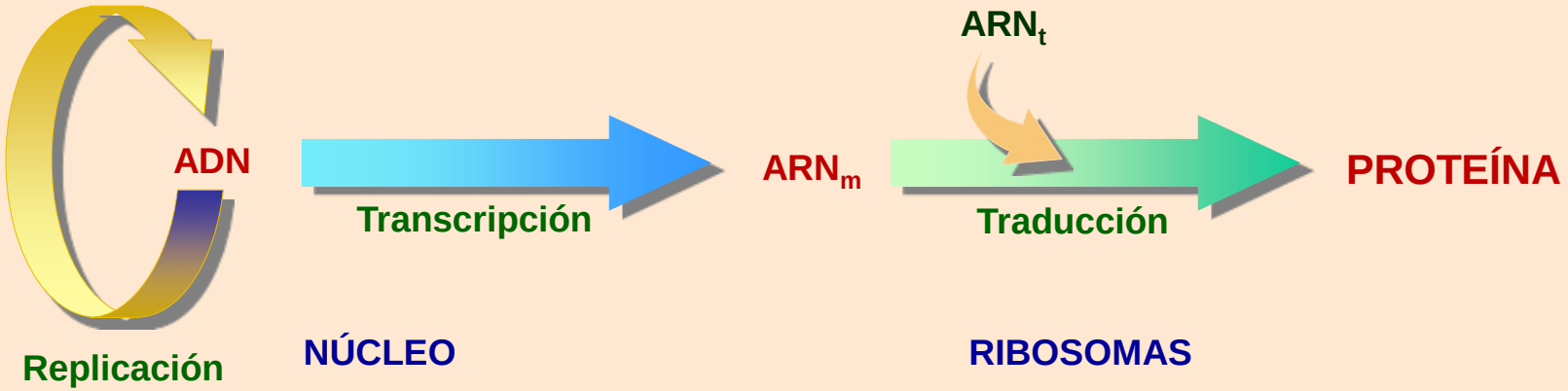



Los genes de la *hemoglobina* sólo se expresan en los eritrocitos.

# DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

**UN GEN → UNA ENZIMA (PROTEÍNA) → UN CARÁCTER**

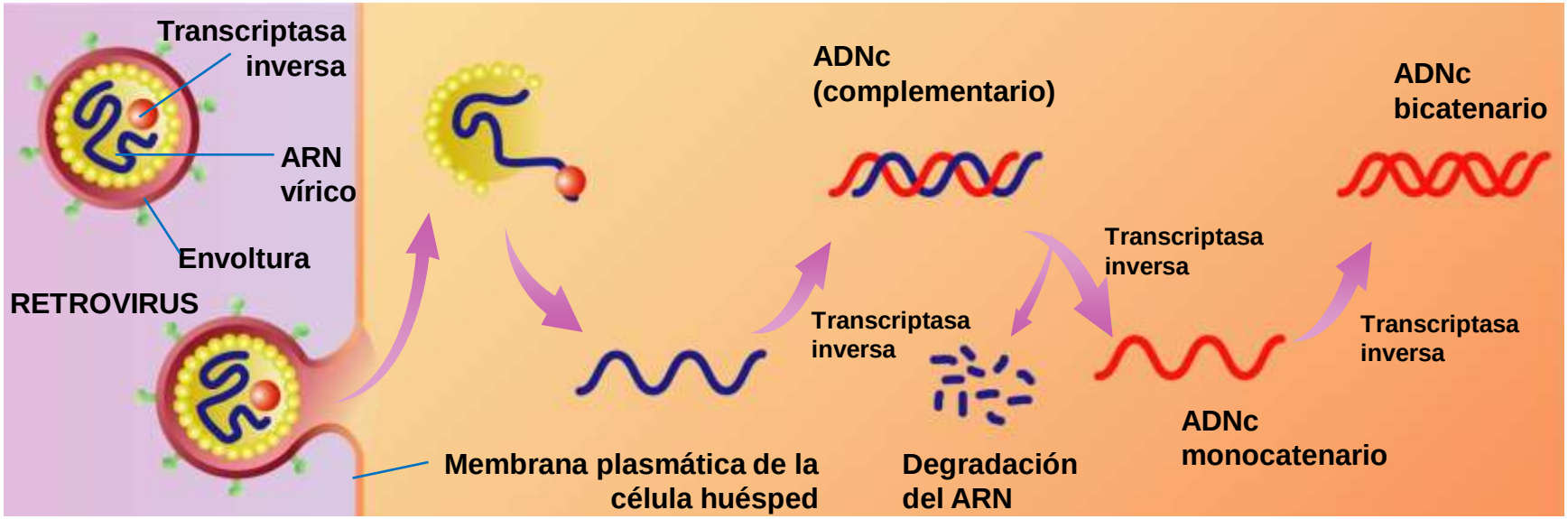
**Entre la información del ADN que se encuentra en el núcleo y la síntesis de proteínas que se realiza en los *ribosomas* (citoplasma), existe un intermediario: el $ARN_m$.**

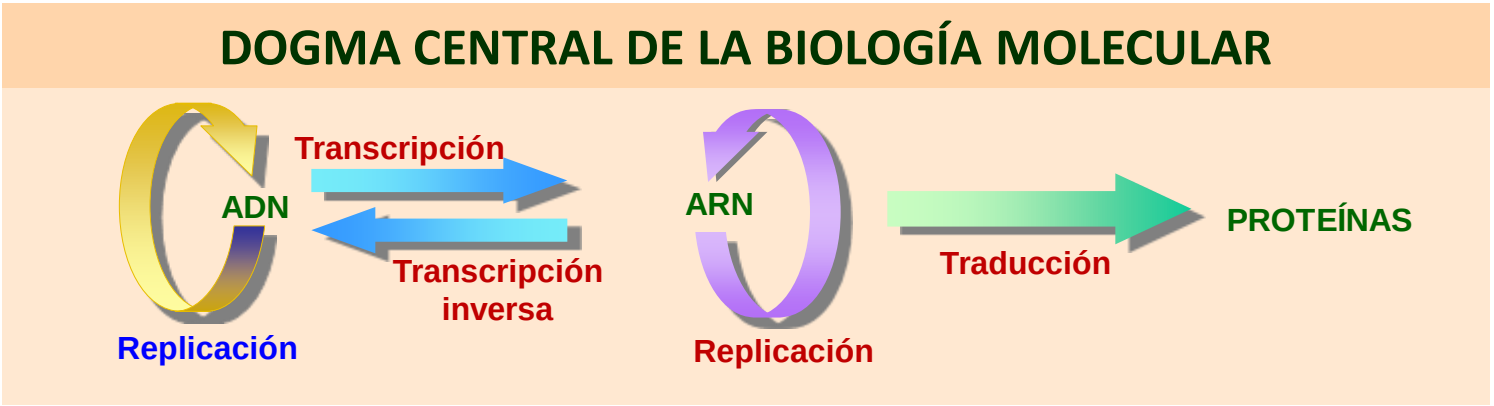



**Este esquema fue considerado durante muchos años el "dogma central de la biología molecular".**

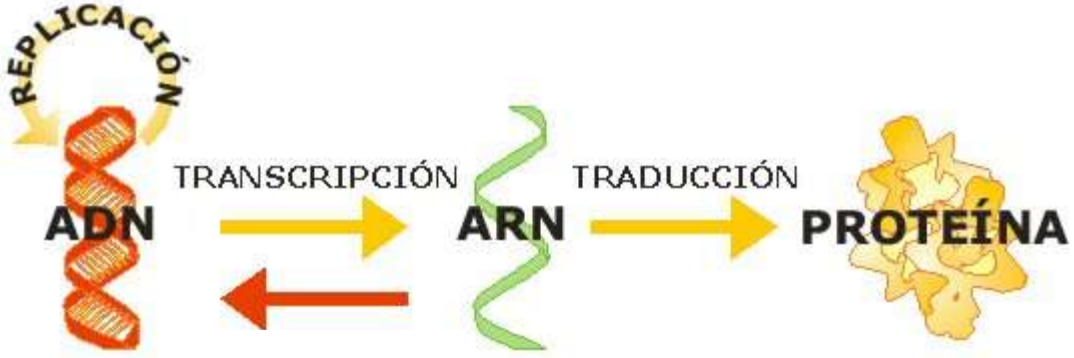
# DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

**Algunos virus poseen ARN replicasa, capaz de obtener copias de su ARN. Otros poseen transcriptasa inversa que sintetiza ADN a partir de ARN mediante un proceso de transcripción inversa o retrotranscripción.**

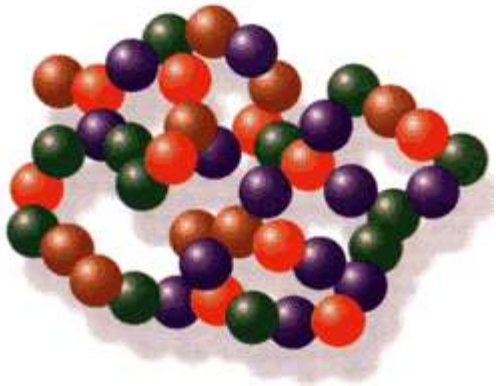


# DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR




**Transcripción inversa o retrotranscipción**



# EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE GEN

Hasta mediados del siglo XX se pensaba que el gen era:

**La unidad de función** → Tª "un gen – una enzima – un carácter"

**La unidad de estructura** → Parte más pequeña capaz de *mutar*, y que susceptible de *intercambiarse* en una recombinación

Los experimentos de Benzer (años 50) con la *Escherichia coli* demostraron que, efectivamente, el gen o cistrón sí era la unidad de función, pero no la unidad de estructura, la cual corresponde al nucleótido.

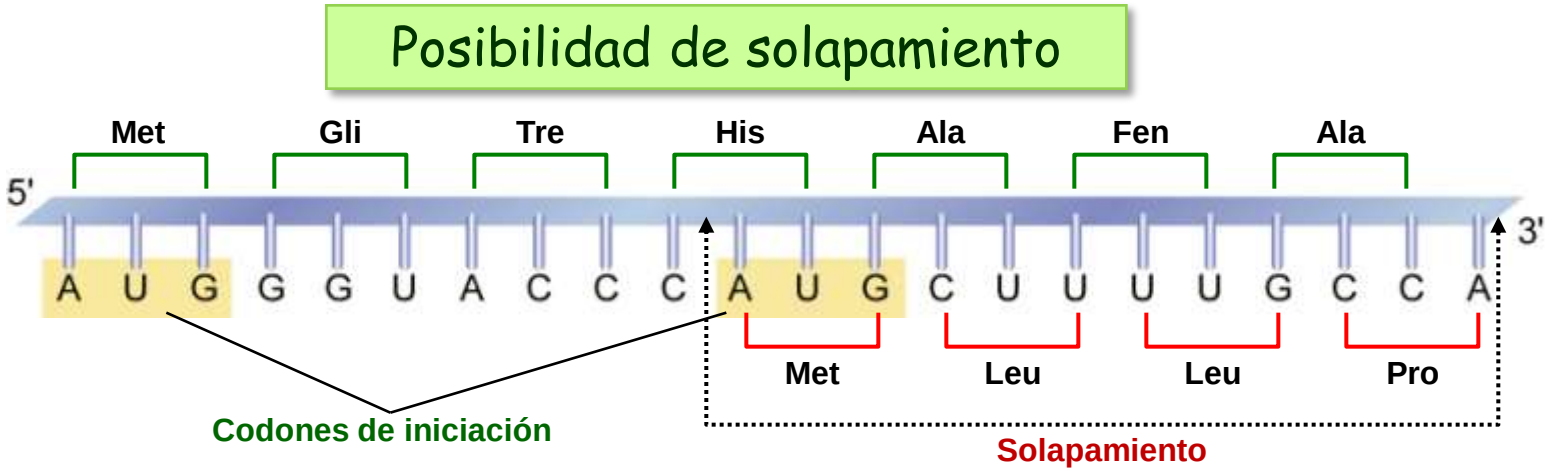
Hoy se considera al gen como un segmento de ADN (o de ARN en ciertos virus), con información para formar una *cadena polipectídica* o para un ARN, si bien hay partes con información (exones) y partes sin información (intrones). Tb. hay genes solapados que contienen dos informaciones según se comience a leer por el 1º o el 2º nucleótido.

# CARACTERÍSTICAS DEL ADN

**ADN en procariontes** → Apenas hay ADN silencioso y los genes no tienen *intrones*.

Hay genes solapados: a partir de una misma secuencia de ADN se pueden sintetizar uno o dos productos diferentes si varía el *punto de inicio* de lectura.

En los eucariontes no hay genes solapados: cada secuencia de ADN sintetiza un solo producto.



# CARACTERÍSTICAS DEL ADN

**ADN en eucariontes** → Hay mucho ADN silencioso (sólo el 10 % del ADN son *genes*), y éstos tienen intrones.

**ADN altamente repetitivo o ADN satélite** (10-50 %)

Secuencias cortas de 5-10 pb que se repiten en tándem $10^6$-$10^8$ veces en zonas *genéticamente inactivas* del ADN: telómeros y centrómeros de los cromosomas. Su función quizás sea estructural. Algunos creen que el origen de este ADN serían los virus o elementos transponibles que se han multiplicado en el ADN al no causar perjuicios (→ ADN egoísta).

**ADN moderadamente repetitivo** (20 %) (300-5600 pb)

Está intercalado en todo el genoma. Comprende los genes que codifican las histonas, ARNr, ARNt,…

# CARACTERÍSTICAS DEL ADN

**ADN en eucariontes** → Hay mucho ADN silencioso (sólo el 10 % del ADN son genes), y éstos tienen intrones.

**ADN no repetitivo o simple** (70 %)

Su información se transcribe al ARNm y se traduce a proteínas, aunque tb.contiene ADN espaciador que no se transcribe.
Sus genes pueden ser de copia única o estar duplicados, aunque las copias no siempre son iguales y producen proteínas más o menos aptas según el ambiente histológico. Las copias que *no se transcriben* nunca se llaman pseudogenes.

FIN