

**UNIVERSIDAD DEL SURESTE  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA.  
CAMPUS COMITAN DE DOMINGUEZ.**

**Nombre del Alumno:**

Corazón de Jesús Ugarte Venegas.

**Catedrático:**

Dra. Alejandra de Jesús Aguilar Sanchez.

**Asignatura:**

Biología Molecular.

**Evidencia/Actividad:**

Resumen preciso de la Unidad.

**Semestre:**

Cuarto Semestre, Unidad 1, Grupo 4° "D".

## Generalidades.

La biología Molecular es el área de la biología que estudia la estructura, contexto y función de moléculas ADN, ARN y Proteínas. En cuanto a Genética Medica respecta abarca aspectos genéticos en la especie humana y su relación con la salud y enfermedad, aplicación de diagnóstico, pronóstico y asesoramiento de enfermedad y familia.

## Hitos.

- **Charles Darwin** en 1859 "Origen of Species".
- **George Mendel** 1859, determina las "Leyes Mendelianas de la Herencia".
- **Miescher** en 1871, hace el descubrimiento del ADN (nucleína).
- En 1955 **Frank y Crick**, Dogma de la Biología Molecular.
- En el periodo 1983-1985, el científico **Kary Mullis** descubre la "Reacción en cadena de la Polimerasa".

1865	<b>Gregor Mendel</b> Postula el GEN™	
1869	<b>Miescher</b> Describe la nucleína	
1900	<b>Levene</b> Propone que toda célula animal tiene nucleotina.	
1902	<b>Sutton y Theodor Boveri</b> Propone que el gen se ubica en el cromosoma	
1950	<b>Robertus todd</b> Estructura lineal del DNA, ganadores del nobel de 1957 Artículo de la doble hélice, y la propiedad semiconservativa	
1974	<b>Estuctura 3D de ARNt</b>	
1983	<b>Mullis</b> Inventa la PCR (reacción en cadena de la polimerasa). En 1993 fue premiado con el Nobel.	
1997	<b>Clonación de la Oveja Dolly</b>	

Proyecto del genoma Humano (1990-2003) con la finalidad de adquirir información fundamental sobre el material genético para profundizar en el conocimiento de la genética humana y el papel de los distintos genes en salud y enfermedad.

Durante este periodo de tiempo; en 1996 se establece como tal el Mapa del Genoma Humano, para lograr hasta el año en que culmino el proyecto una Secuencia completa de ADN. Posteriormente durante 2005-2008 se consigue codificar la secuencia individual de cada persona (individuo).

Los objetivos del Proyecto:

Se logro la identificación de 30 mil genes, determinando la secuencia de ADN (3 billones pb). Entre lo mas relevante un objetivo primordial fue la generación de base de datos públicos y con ello mejorar las herramientas para análisis de datos, y con ello definir principios; éticos, legales y sociales.

De los 3 billones de pares bases, se determinaron 20-25 mil de lo cual el 50% con función desconocida. Compartimos 99.09% de secuencia genética con nuestros congéneres y mas del 99% con otras especies.

Los polimorfismos son cambios en la secuencia de ADN en donde dos secuencias diferentes pueden estar presentes, cada secuencia en al menos 1% de la población sin asociarse en forma directa con el desarrollo de la enfermedad.

En base a los hallazgos se determina que la complejidad del genoma no radica en el numero de genes, sino en la interacción entre ellos.

La mayoría de genes por su parte son polimórficos (variabilidad genética).

La regulación epigenética, son cambios heredables de la expresión que ocurre sin que se presenten modificaciones en la secuencia de ADN.

Los principales mecanismos de estas son los siguientes:

- Metilación del ADN
- Modificación post-traducional de histonas
- Silenciamiento de genes mediados por microARNs.

El CA consta en una Hipometilación, mientras que por su parte las mutaciones son ocasionadas por una Hipermentilación.

### **El genoma Eucariótico.**

Organización física. El genoma humano está contenido en dos compartimientos distintos: el núcleo y las mitocondrias el **Genoma**, corresponde a la serie de datos genéticos. De los 20-25 mil genes identificados están codificados en el nucleo celular, donde se contiene material derivado tanto de la línea paterna como de la línea materna, cabe aclarar que existe el ADN mitocondrial el cual es exclusivamente materno, quien representa 37 genes.

El ADN nuclear eucariótico se vincula con distintas proteínas, en conjunto constituyen una estructura compleja de Cromatina, la cual tiene como función la configuración de moléculas de ADN, misma no es considerada estatica, actúa de manera dinámica.

ADN alberga el patrón estructural de todas las instrucciones genéticas. Dos de las bases son compuestos heterocíclicos o purinas –adenina (A) y guanina (G)– y las pirimidinas – citosina (C) y timidina (T).

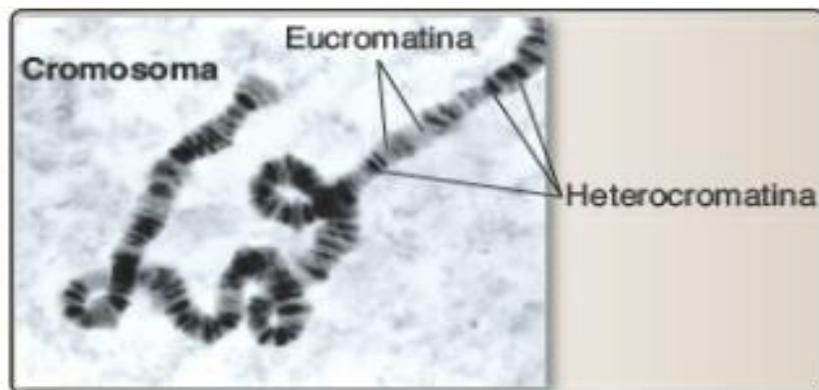
El esqueleto fosfodiéster (La famosa estructura de doble hélice del ADN) deriva de Desorribosa-Fosfatasa, el cual consta de una pentosa en unión a un nucleósido,

mediante enlaces no covalentes, sino más bien de enlaces fosfodiéster, a eso se debe el nombre.

Las histonas por su parte son un grupo heterogéneo de proteínas básicas con relación estrecha entre si, son ricas en arginina y lisina y se encargan como parte de su función de la compactación de la. Mientras que por su parte el Nucleosoma es la organización fundamental sobre la que se estructura la condensación mayor orden de la cromatina. Cada región central de un cromosoma está conformada por un complejo de 8 proteínas histonas, las cuales son: H2A, H2B, H3 Y H4, lo que en conjunto dan como resultado un nucleosoma, donde el ADN de doble cadena se encuentra enredado en torno a ella.

Entre las funciones del nucleosoma se encuentra determinar factores de transcripción ADN para regular expresión de un gen cercano.

**Euromatina y heterocromatina** son términos que se refieren:



Se refieren a la compactación del ADN en el cromosoma, y se utilizan para clasificar con más precisión la cromatina. Las regiones con condensación o compactación intensas (más oscuras) de la cromatina se denominan **heterocromatina**, y, en gran medida, muestran inactividad genética por lo tanto al no haber transcripción, se desconoce su función.

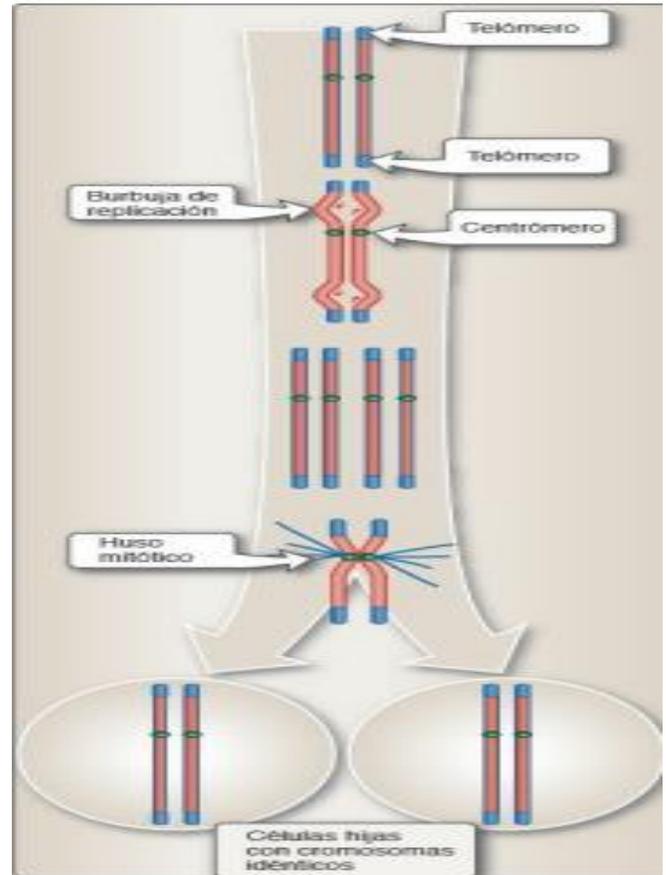
Las regiones de cromatina con compactación menos intensa (más clara) en un núcleo con actividad transcripcional se denominan euromatina.

La euromatina corresponde a estructuras de cromatina desenrolladas que permiten a las polimerasas del ARN y las proteínas reguladoras acceder al ADN. Durante la división celular la cromatina alcanza gran compactación y enrollamiento, y se condensa para dar origen a la estructura tan conocida del cromosoma mitótico.

### Estructura del Cromosoma.

Los **telómeros** son repeticiones hexaméricas de ADN [(TTAGGG)<sub>n</sub>] ubicadas en los extremos de los cromosomas, que sirven para protegerlos contra la degradación. Los centrómeros funcionan como “manijas” que permiten a los **husos mitóticos** unirse al cromosoma durante la división celular (centrómero y huso mitótico dan origen al cinetocoro).

Al tiempo que la célula avanza por la fase mitótica o M del ciclo celular, la cubierta nuclear se degrada y los cromosomas se segregan hacia los polos opuestos de las células (para formar a las células hijas) al tiempo que se forma un **cinetocoro**, conformado por el centrómero y los husos mitóticos. El **centrómero** también sirve como un límite que separa los dos brazos del cromosoma.



**Organización de la Información.** La ploidía se refiere al número de copias de cromosomas que contiene una célula. Casi todas las células somáticas en el organismo son diploides, lo que implica que cada núcleo cuenta con dos copias de cada cromosoma, una obtenida de la madre y otra del padre. El proteoma humano, o número total de especies proteicas, es 5 a 10 veces mayor que el de la mosca de la fruta.

**Organización Funcional.** En la célula las funciones suelen estar codificadas por genes. Los genes se encuentran en los cromosomas y las mitocondrias, gen es la región de secuencia completa necesaria para generar un producto funcional. Epigenética Excepto por la mutación, todas las células en un individuo tienen un contenido y una secuencia de ADN idénticos.

Los cambios que no afectan la secuencia del ADN del genoma, y se denominan epigenéticos, ocurren en concierto y ayudan a explicar las modificaciones de la expresión genética que se heredan en forma estable.

## ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO, DNA.

El postulado principal de la teoría celular establece que toda célula se genera de una célula similar preexistente. La idea de que todos los organismos están formados por células la propuso por primera vez **R. Hooke en 1660**, al observar al microscopio unos cortes finos de corcho. En **1838, M. Schleiden** encontró que los tejidos vegetales están formados por células, **T. Schwann** extendió esta observación a los animales. En **1858**, cuando **R. Virchow** demostró que una célula no se genera espontáneamente, sino que proviene de otra célula igual.

**En 1859, Charles Darwin**, en su libro *El origen de las especies*, pretende explicar el origen de la inmensa diversidad de los seres vivos, en el propuso dos ideas principales:

- 1) los organismos actuales son descendientes modificados de ancestros comunes
- 2) la fuerza principal que dirige los cambios evolutivos de los organismos es la selección natural.

Darwin interpretaba la evolución como un proceso dinámico entre dos fuerzas: la tendencia de los organismos a aumentar su número y a generar variantes al reproducirse —ya que los descendientes no son idénticos a sus antecesores— y, por otro lado, la selección natural de las variantes mejor adaptadas a su ambiente.

El monje G. Mendel estableció las leyes de la herencia en 1865, unos cuantos años después de la publicación del libro *El origen de las especies*.

En la década de **1940, T. H. Morgan**, un genetista que eligió como modelo biológico de estudio a la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). Descubrió que algunos cambios fenotípicos en las moscas se correlacionaban con cambios morfológicos en los cromosomas. Ya que los cromosomas contienen principalmente dos clases de moléculas, proteínas y ácido desoxirribonucleico (DNA).

**En 1953, Watson y Crick** lograron integrar un modelo de estructura secundaria para el DNA y pasar a la historia. Para muchos investigadores, la publicación de los artículos de Watson y Crick marca el nacimiento de la biología molecular y en general el de la biología moderna. Durante este año se inició el estudio intensivo de los mecanismos moleculares que permiten la duplicación, reparación, recombinación y transposición del DNA y del procesamiento celular de la información genética presente en esta molécula.

La principal función del DNA es contener la información, que, al expresarse de manera selectiva y regulada, permite generar una nueva célula (organismos unicelulares) o un nuevo organismo, a partir de un óvulo fecundado por un espermatozoide (organismos multicelulares complejos). La información del DNA primero se transcribe; es decir, se copia selectivamente a moléculas de RNA y

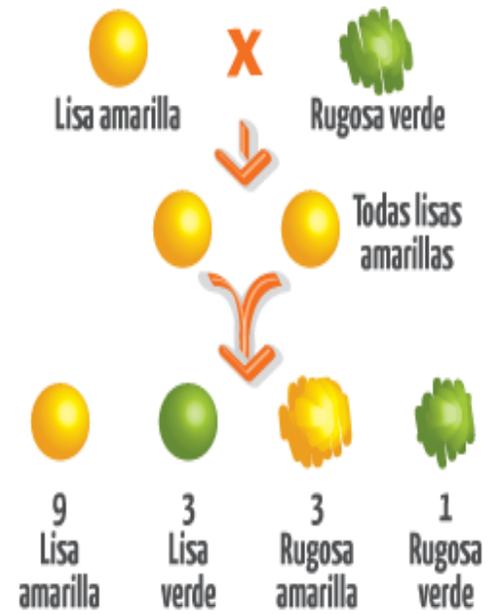
posteriormente la información de algunas de estas moléculas se traduce a proteínas. La información genética de las células se encuentra en el DNA, se transcribe a moléculas de RNA y finalmente se traduce a proteínas. Esta regla, o dogma central de la biología molecular, se completó al descubrirse la transcriptasa reversa, una enzima que sintetiza DNA a partir de una molécula de RNA.

### Leyes de la herencia (Mendel) 1865.

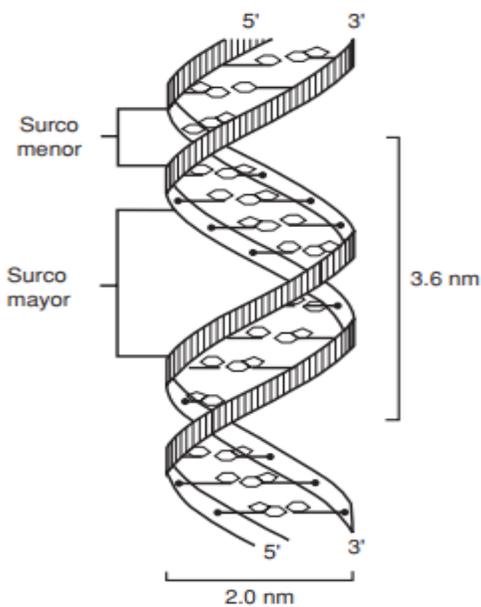
Modelo experimental para estudiar las leyes de la herencia a cepas puras de plantas de chícharo (*Pisum sativum*).

**Primera ley o principio de segregación:** “Los dos miembros de un par de factores se segregan separados en cada uno de los gametos, por lo que la mitad de los gametos lleva un miembro de un par y la otra mitad de los gametos lleva al otro factor”.

**Segunda ley, o principio de segregación independiente.** Principio establece que, cuando los gametos se forman, los alelos de un gen para una característica dada se segregan independientemente de los alelos para otra característica.



### Estructura química del DNA.



Los desoxinucleótidos se unen para formar el polímero lineal, o polidesoxinucleótido, en el cual el grupo fosfato en posición 5' de la desoxirribosa se une por un enlace éster con el hidroxilo 3' de la desoxirribosa del desoxinucleótido vecino, y así sucesivamente. La estructura secundaria del DNA propuesta por Watson y Crick es una hélice de giro a la derecha formada por dos hebras de polidesoxinucleótidos orientadas en sentido antiparalelo; es decir, el extremo 5' de una hebra queda frente al extremo 3' de la otra.

En uno de los extremos de la molécula de DNA, una hebra tiene el ácido fosfórico que se une al carbono 5' de la desoxirribosa libre y en el otro extremo contiene la desoxirribosa con el -OH 3' libre; la otra hebra tiene, frente al ácido fosfórico 5', la desoxirribosa con el -OH 3' libre y frente a la desoxirribosa con el -OH libre, un

ácido fosfórico 5'.

Las dos hebras se unen por puentes de hidrógeno que se establecen de manera específica o complementaria entre las bases de las dos hebras.

La hélice tiene alrededor de 10 pares de bases por vuelta y un diámetro de 2 nm. La distribución helicoidal de los desoxinucleótidos determina la formación de una superficie exterior con un surco mayor ancho y uno menor angosto. Muchas de las proteínas que interactúan de manera específica con ciertas secuencias de bases en el DNA lo hacen a través del surco mayor, ya que en este surco las bases se encuentran más expuestas. Estas interacciones son muy importantes para la regulación de la expresión genética.

### **El DNA-B representa la estructura “ideal” del DNA**

Es una estructura que se obtiene al cristalizar el DNA con sodio como contra-ion y 92% de humedad. Antes de conocerse la estructura tridimensional del DNA, se sabía que la molécula era polimórfica; es decir, podía presentar más de una forma.

En condiciones de baja humedad (75%), el DNA-B presenta un cambio conformacional reversible a una nueva estructura más ancha y rígida, denominada **DNA-A**.

**DNA-C** que se forma con sodio a una concentración elevada y una humedad intermedia entre la que se requiere para favorecer las estructuras DNA-A y DNA-B.

**DNA-Z**. Esta estructura se encontró al estudiar por difracción de rayos X, Este fragmento se sintetizó químicamente, la del DNA-Z gira en cortes bruscos (zigzag) a la izquierda, y tiene un diámetro menor y 12 pares de bases por vuelta de hélice. El DNA-Z es una estructura inestable y fácilmente adopta la conformación B.

### **Codificación de la información genética en el DNA.**

En el DNA de las células de un organismo se encuentra toda la información genética que lo define. Un gen, una unidad de información genética, contiene la información para la síntesis de una molécula de RNA que es complementaria a una de las dos hebras del DNA.

Los principales RNA celulares son el RNA ribosomal (rRNA), el RNA de transferencia (tRNA) y el RNA mensajero (mRNA). El mRNA contiene la información para la secuencia de aminoácidos de una proteína, mientras que las moléculas de rRNA y de tRNA forman parte de la maquinaria celular que traduce la información de los mRNA a proteínas. La información para la secuencia de aminoácidos de una proteína está codificada en el mRNA, en unidades independientes de tres bases llamadas codones. Los 64 codones y el significado de cada uno constituyen el código genético. Una proteína está formada por la combinación de alrededor de 20

aminoácidos diferentes, por lo que varios codones pueden codificar para un mismo aminoácido. El código genético es universal; la secuencia de aminoácidos de la proteína de una bacteria y de la de una humana se encuentran codificadas en el DNA por el mismo código; sin embargo, por la degeneración de éste, es posible que un mismo aminoácido se encuentre preferentemente codificado por un codón en la bacteria y por otro en el humano.

#### Organización de las moléculas de DNA en las células

Las moléculas de DNA se encuentran en las células organizadas en estructuras compactas, en las que la hélice se encuentra bajo una fuerte tensión estructural.

El superenrollamiento puede ser de dos tipos: plectonómico y toroidal.



Si se toma un eje imaginario que pasa por el centro, a lo largo de la hélice del DNA, el superenrollamiento plectonómico es aquel en el que este eje forma, a su vez, una hélice en el espacio. En el superenrollamiento toroidal, el eje se enrolla alrededor de proteínas.

El grado de superenrollamiento plectonómico del DNA está determinado principalmente por la acción de enzimas llamadas **topoisomerasas**. Las topoisomerasas cortan y ligan nuevamente las hebras del DNA, después de que éstas han cambiado su posición en el espacio, lo que genera un cambio en la topología o estructura tridimensional de la molécula.

Las topoisomerasas son de dos clases: I y II. **Las de clase I** cortan una de las dos hebras del DNA, no requieren ATP y causan el relajamiento progresivo de las moléculas superenrolladas de DNA, mientras que las de **clase II requieren ATP**, cortan las dos hebras del DNA y las ligan después de que éstas rotan en el espacio, introduciendo supervueltas en el DNA.

Las bacterias, algunas de las topoisomerasas de clase II son capaces de cambiar la posición de las hebras, antes de unir las nuevamente. Estas enzimas se denominan **girasas**.

### **Fuentes Bibliográficas.**

-Biología Molecular y Celular 2° edición. Capítulo 6. El Genoma Eucariótico. Lippincott Illustrated Reviews.

-Biología Celular y Molecular. Luis Felipe Jiménez Horacio Merchant. Capítulo 1 Acido Desoxirribonucleico, DNA. Jesús Ramírez Santos - Carmen Gómez Eichelmann.