



De la Genética a la Genómica

M. en C. Laura Castañeda Partida¹, Dra. América Nitxin Castañeda Sortibrán² y
Dra. Rosario Rodríguez-Arnaiz²

Somos hombres y mujeres de dos siglos extraordinarios. El siglo XX, heredero de las grandes ideas y revoluciones del siglo XIX y el XXI que quizá cristalizará los sueños largamente acariciados que quedaron pendientes en la agenda biológica del siglo XX: cáncer, SIDA, neurobiología, diferenciación celular, envejecimiento, medio ambiente y desarrollo sustentable. También será necesario reflexionar, difundir el conocimiento y continuar con la discusión sobre temas tan relevantes como los organismos transgénicos y las terapias génicas.

Indudablemente entre los campos de mayor desarrollo en las últimas décadas se encuentran la Informática y la Biología, y en particular la Genética han desempeñado un papel preponderante. De los trabajos de Mendel [1864] al Genoma Humano totalmente secuenciado [2003] median sólo 138 años. Una revolución de conocimiento sin precedentes. La generación de nuevos datos científicos, el descubrimiento de procesos a través de herramientas cada vez más finas y el nacimiento de nuevos conceptos se incorporan cotidianamente al conocimiento científico.

¿Cómo fue posible tal avance? ¿Qué sucedió durante esos 138 años? El viaje histórico es obligado para entender nuestra herencia científica, donde estamos parados, qué nos trajo hasta acá y qué nos toca hacer como generación. Esto permite ubicarnos en tiempo y espacio y da la oportunidad de plantear investigaciones mejor sustentadas. De la misma manera que la generación de los 50's en el tiempo que se descubrió la estructura química del DNA supo lo que seguía hacer, nosotros debe-

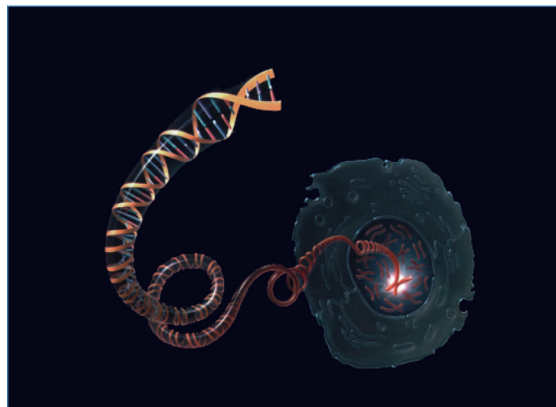
mos trabajar en investigaciones más pertinentes y mejor dirigidas para generar las respuestas a las preguntas que nos tocan, con la ventaja de un mayor soporte tecnológico y la información generada por la Genómica.

La generación de conocimiento nuevo se da a través de los conocimientos previos de la materia, la historia de los descubrimientos son como el citoesqueleto de una célula, le dan forma y capacidad de comunicación a sus componentes. Al revisar la historia del desarrollo de la disciplina quedan claramente definidos diversos hitos o núcleos de conocimiento que le dieron sentido en el tiempo. Estos son:

Siglo XIX.

La teoría de la evolución, los trabajos de Mendel y el Descubrimiento de la nucléina

Un aporte fundamental en la historia de la Biología fue la propuesta de la Teoría de la Evolución



Courtesy of the National Human Genome Research Institute



de Charles Darwin, relativa al origen de las especies, la evolución y la biogeografía (la forma en la que se distribuyen los organismos sobre la Tierra), las que plasmó magistralmente en su libro "El origen de las especies" (1959). La evolución se da a través de la selección natural: los organismos más aptos se reproducen más y aportan sus genes y variantes a la siguiente generación. Darwin reunió gran cantidad de pruebas racionales de muy diversos campos en favor de su teoría, como son los resultados de la selección artificial sobre las especies domésticas, las pruebas aportadas por la paleontología, por la distribución geográfica, por la anatomía y la embriología comparadas y por la existencia de órganos rudimentarios. Desafortunadamente la teoría carecía de una explicación sobre el origen y el mantenimiento de la variación genética sobre la que opera.

El fenómeno hereditario fue conocido y practicado de forma empírica por los primeros seres humanos sedentarios, quienes, por selección artificial de los caracteres deseados lograron domesticar a varias especies. Las reglas fundamentales acerca de la transmisión, generación tras generación, de las características hereditarias discretas fueron establecidas por Gregorio Mendel (1865). Mendel realizó numerosas cruizas controladas entre variedades del guisante *Pisum sativum* lo que le permitió establecer los patrones que rigen la herencia. Su trabajo no fue entendido por sus contemporáneos. Es reconocido como el padre de la Genética, disciplina científica que estudia la herencia y la variación. Darwin y Mendel, dos gigantes del siglo XIX que modificaron nuestra forma de entender y conocer la naturaleza, fueron contemporáneos pero no se conocieron ni establecieron contacto epistolar alguno.

Frederick Mischer (1869) logra aislar de la pus de vendajes de heridos una sustancia a la que llama nucleína que no es más que un ácido nucleico (DNA).



Courtesy of the National Human Genome Research Institute

En 1900 tres investigadores de tres países diferentes redescubren de forma simultánea los trabajos de Mendel: Carl Correns, Hugo de Vries y Erich von Tschermak. Unos años después Correns denomina a las reglas de transmisión propuestas por Mendel Leyes de Mendel. Hecho que marca el nacimiento formal de la Genética.

Durante todo el siglo XX la disciplina fue desarrollándose e incorporando conocimientos sobre conceptos básicos, procesos biológicos comunes a todos los seres vivos y relaciones entre la organización de las secuencias de nucleótidos en un genoma.

Un hecho relevante para la biología fue la propuesta de la síntesis moderna de la evolución (1936), en la que convergen la teoría de la evolución por el mecanismo de selección natural, la herencia mendeliana como fuente de variación a través de las mutaciones aleatorias y la genética de poblaciones. En la síntesis moderna participaron muchos genetistas, tales como: Thomas Hunt Morgan, Ronald Aylmer Fisher, Theodosius Dobzhansky, John Burdon Sanderson Haldane, Sewall Wright, Julian Huxley y Ernst Mayr.





Tres núcleos básicos pueden considerarse en el desarrollo de la disciplina. Estos son:

Primer Núcleo.

Descubrimiento de la estructura y funciones del DNA, los tipos de RNA y desciframiento del código genético.

Oswald T. Avery, Colin M. MacLeod y Martha Chase (1944) demuestran que la transformación de cepas bacterianas que causan la neumonía (*Streptococcus pneumoniae*) se debe a la transferencia de un fragmento de DNA por lo que demuestran que esta molécula está implicada en la herencia.

Martha Chase y Alfred Hershey (1952) experimentan con el bacteriofago T2 y la bacteria *Escherichia coli* incorporando isótopos radiactivos de fósforo y azufre a los cultivos. Demuestran inequívocamente que el DNA queda marcado con fósforo y las proteínas con azufre, de modo que, comprueban de manera definitiva que el DNA es la molécula hereditaria.

James Watson y Francis Crick en 1953 proponen el modelo de la doble hélice, estructura química del DNA. Este descubrimiento por su trascendencia para la biología se ha comparado por su trascendencia para la física con la propuesta de la Teoría de la Relatividad (Albert Einstein, 1905).

Entre 1952 y 1966 se descubren los tres tipos de RNA y se descifra el código genético:

- 1952: Zamecnik y colaboradores descubren el RNA ribosomal (RNAr)
- 1958-1959: Watson y Tissieres descubren la función del RNAr en la biosíntesis de proteínas.
- 1958: Hoagland, Zamecnik y Stephenson aíslan el primer RNA de transferencia (RNAt) y

comprueban su función.

- 1960-1961: Jacob, Monod, Gros, Brenner y Meselson postulan la hipótesis del operón y la existencia del RNA mensajero (RNAm).
- 1958: Meselson y Stahl comprueban la replicación semiconservativa del DNA.
- Entre 1961 y 1966 diversos investigadores, entre ellos, Nirenberg, Ochoa, Matthaei, Leder y Khorana descifran el código genético.

Segundo Núcleo.

Nacimiento de la Biotecnología.

K. Wilcox y H. Smith (1970) descubren las enzimas de restricción que cortan secuencias cortas de DNA que se repiten en la doble hélice de forma invertida (palíndromes).

En 1972 se lleva a cabo la primera clonación de genes en vectores plasmídicos.

S. Cohen, A. Chang y H. Boyer (1973) producen el primer organismo con DNA recombinante.

En 1975 H. Boyer y colaboradores implantan el gen humano de la somatostatina en *Escherichia coli* bacteria que se convierte en el primer



Courtesy of the National Human Genome Research Institute





organismo genéticamente modificado capaz de producir la hormona de crecimiento.

Un año después (1976) se funda, en la bahía de San Francisco en California, Genentech (“Genetic Engineering Technology”) primera compañía biotecnológica de la historia.

Frederick Sanger logra en 1977 obtener la primera secuencia génica completa de un organismo, el virus ϕ X174.

Kary B. Mullis (1985) inventa el termociclador equipo que permite obtener, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) miles de millones de copias de una secuencia de DNA.

Se funda en 1988 el banco de genes (Genbank) base de datos de secuencias génicas de acceso público vía internet.

En 1990 aparecen en el mercado los secuenciadores automatizados que se basan en la detección de dideoxinucleótidos marcados con fluorocromos de diversos colores (cuatro) herramienta que posibilita la secuenciación de genomas completos.

Tercer Núcleo. Genómica Estructural y Funcional.

En 1990 nace el Proyecto Genoma Humano, que hacia el año 2000 se divide en dos grupos: el público liderado por Francis Collins y el privado por Craig Venter. Ambos grupos completan el trabajo en el año 2003. La meta era secuenciar el genoma completo de la especie humana, lo que dio origen a la Genómica estructural, es decir, el campo de conocimiento que caracteriza molecularmente genomas completos por lo que genera y estudia la secuencia completa de nucleótidos de un genoma dado y su organización.

P. Brown y colaboradores (1994) generan los microarreglos, herramienta que permite analizar la expresión génica en cientos o miles de genes simultáneamente, campo que se conoce como Genómica Funcional: estudio de los transcriptomas y proteomas.

En 1994 aparece el primer chip de genes para diagnóstico genético.

Siglo XXI. La era post-genómica.

Durante el siglo XXI quedan muchas tareas por hacer en el ámbito de la genómica, entre ellas:

- La investigación sobre la regulación de la expresión genética (en condiciones de activación y desactivación) de los cerca de 30,000 genes de la especie humana y obtención del transcriptoma y del proteoma. Lo cual tendrá un gran impacto en el sector de la salud pública.
- El establecimiento en la clínica del chip de DNA que hará posible el diagnóstico genético anticipado. Es decir, permitirá saber si una persona es portadora de un gen que se conoce es responsable de una determinada enfermedad con componente genético.
- El sector agropecuario eventualmente se verá impactado cuando los genomas de especies animales y vegetales de importancia comercial y comestible sean secuenciados masivamente para poder manipularlos.
- Las investigaciones sobre mejoramiento genético mediante la transferencia de genes (transgénicos) y la multiplicación de organismos especiales por clonación reproductiva.
- La Farmacogenómica que requerirá conocer el genoma de un paciente y su genotipo específico para el metabolismo de fármacos con lo cual se recetarán medicamentos más a la me-





da, más eficaces y con el menor número de efectos secundarios. Desde luego, la industria farmacéutica mundial apoya económicamente el desarrollo de este campo de conocimiento.

- Diseño de investigaciones genómicas enfocadas a estudios ecológicos y evolutivos intra e interespecíficos.

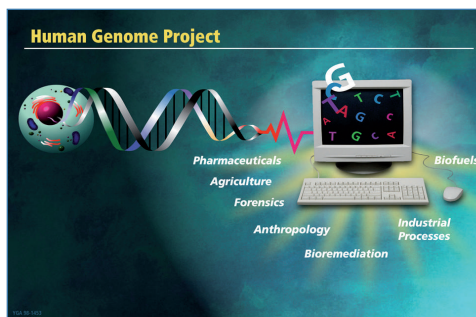
Situación de los estudios sobre genómica en México:

La secuenciación a escala masiva se hace en nuestro país en el Laboratorio Nacional para la Genómica de la Biodiversidad (LANGEBIO) del CINVESTAV, Irapuato, Gto.

El 31 de Diciembre de 2003 el Congreso mexicano aprobó por unanimidad la construcción del Instituto de Medicina Genómica (INMEGEN, www.inmegen.org.mx), el 11º. Instituto Nacional de Salud cuya primera piedra fue puesta en el 2004. En Abril del 2009 hizo público sus primeros trabajos sobre los haplotipos del genoma de los Mexicanos.

Conclusiones.

De la Genética a la Genómica se ha recorrido un camino extraordinario del que somos herederos. Estamos, justo ahora, en el umbral de una nueva aventura científica que permitirá a esta generación develar problemas fundamentales de las ciencias de la salud, tales como: cáncer, SIDA, neurobiología, diferenciación celular y envejecimiento, entre otras. ¿Estaremos a la altura de tan grandes retos? ¿Qué heredaremos a las generaciones por venir con la ayuda de la Genómica?



Courtesy of the National Human Genome Research Institute

Bibliografía

1. **Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB.** (1973). Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Biotechnology*. 1992;24:188-92.
2. **Correns C., G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde, Ber. Dt. Bot. Ges.** 18 (1900) 158-168. Reprinted in: *Fundamenta Genetica*, Brno (1965) 156-168. English translation by Piternick L.K., G. Mendel's Law Concerning the Behaviour of Progeny of Varietal Hybrids, *Genetics* 35 (1950) 33-41. [4] Tschermak E. von, Ueber künstliche Kreuzung bei Pisum
3. **Darwin, Charles.** (1859). *The Origin of Species by Means of Natural Selection or The Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. First Edition. John Murray, Albemarle Street. London.
4. **de Vries, Hugo.** *The Mutation Theory* [German edition Bd. 1-2](#) (1901-03), [English edition Volume 2](#) (1909-10).
5. Hershey, A.D. and Chase, M. (1952) [Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage.](#) *J Gen Physiol*. 36:39-56.
6. **Jacob, F; Perrin, D; Sánchez, C; Monod, J; Edelman, S.** (1960). The operon: a group of genes with expression coordinated by an operator. *C.R. Acad. Sci. Paris* 250 (1960) 1727-1729.
7. **Jimenez-Sanchez G, Silva-Zolezzi I, Hidalgo A, March S.** (2008). [Genomic medicine in Mexico: initial steps and the road ahead.](#) *Genome Res.* Aug; 18 (8):1191-8. [Free article at journal site](#)





8. **Leder, P; Nirenberg, M W** (1964), [RNA Codewords and Protein Synthesis. 3. On the Nucleotide Sequence of a Cysteine and a Leucine RNA Codeword. Proceedings of the National Academy of Sciences](#) 52: 1521-1529, 1964 Dec.
9. **Mendel, J.G.** (1866). Versuche über Pflanzenhybriden Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr, 1865 Abhandlungen: 3-47. For the English translation, see: Druery, C.T and William Bateson (1901). "[Experiments in plant hybridization](#)". Journal of the Royal Horticultural Society 26: 1-32. <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf>.
10. **Meselson, M. & Stahl, F. W.** (1958). The replication of DNA in Escherichia coli. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 44 , 671-682. [FREE Full Text](#)
11. **Myers EW, Sutton GG, Smith HO, Adams MD, Venter JC.** (2002). [On the sequencing and assembly of the human genome](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Mar 19. Jun 25: 99(13):9081.
12. **Oswald T. Avery, Colin M. MacLeod and Maclyn McCarthy.** (1944). [Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from Pneumococcus type III. 1944.](#) Mol Med. 1995 May;1(4):344-65. [Free article in PMC](#)
13. **Rheinberger, H J.** (2000). "Mendelian inheritance in Germany between 1900 and 1910. The case of Carl Correns (1864-1933)". C. R. Acad. Sci. III, Sci. Vie 323 (12): 1089-96. [PMID 11147095](#)
14. **Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, et al.** (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. [Science](#) 239: 487-491.
15. **Sanger F, Nicklen S, Coulson AR.,** (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors, Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Dec; 74 (12):5463-7.
16. **Smith, H. O., and K. W. Wilcox.** (1970). A restriction enzyme from Hemophilus influenzae. I. Purification and general properties. J. Mol. Biol. 511:379-391
17. [E. von Tschermak-Seysenegg y la contribución al mejoramiento vegetal: Eine ausführliche Darstellung des wissenschaftlichen Werkes \[en inglés\].](#)
18. **Watson, J. D. & Crick, F. H. C.** (1953). Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature 171 , 964-967.pmid:13063483 [Medline](#)
19. **Wolfsberg TG, Wetterstrand KA, Guyer MS, Collins FS, Baxevanis AD.** (2002). [A user's guide to the human g](#)

Datos de las autoras

M.en C. Laura Castañeda Partida

Lab. de Genética Toxicológica
Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

Dra. Rosario Rodríguez Arnaiz

Laboratorio de Genética y Evolución
Departamento de Biología Celular
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México
Apartado Postal 70-399, México D. F. 04510,
México
Tel. (52-55) 56 22 49 06
Fax. (52-55) 56 22 48 28

E-mail: rosario.rodriguez@ciencias.unam.mx

Dra. América Nitxin Castañeda Sortibrán

Laboratorio de Genética
Departamento de Biología Celular
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México
Apartado Postal 70-399, México D. F. 04510,
México
Tel. (52-55) 56 22 49 06
Fax. (52-55) 56 22 48 28
E-mail: nitxin@ciencias.unam.mx

