



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

8° SEMESTRE

BIOLOGIA MOLECULAR

DOCENTE:

DR. JOSE MIGUEL CULEBRO RICARDI

ALUMNO:

MARIO FREDY RUIZ ALFARO

TUXTLA GUTIERREZ CHIAPAS , SEPTIEMBRE DE 2020

Desde el nacimiento de las ciencias hasta el establecimiento de distintas disciplinas a finales del siglo XIX la vida se concibe desde un punto de vista totalmente mecanicista, reduciendo la célula a sus partes constitutivas. Gracias a este planteamiento se esclarecieron muchos procesos elementales de la fisiología celular (enzimas, rutas metabólicas, localización intracelular de proteínas y orgánulos, etc. Esta visión se ve favorecida por los estudios de la herencia y la bioquímica de finales del siglo XIX y principios del XX. Aunque ya Aristóteles había señalado que «la herencia biológica implicaba alguna forma de transmisión de padres a hijos», hubo que esperar varios siglos hasta que los sencillos trabajos en Brno (actual República Checa) de Johann Gregor Mendel (1822-1884), aparecidos en 1865, lo llevaran a postular la existencia de entes de naturaleza desconocida e inmutable (los genes) responsables de la transmisión de los caracteres hereditarios.

Cuando Mendel muere, en 1884, se estaban descubriendo los cromosomas y el núcleo mediante microscopía. Dos años después, en 1886, August Weismann (1834-1914) publica su libro *El plasma germinal: una teoría de la herencia*, en el que idea un modelo donde se meten en el mismo saco la herencia y el desarrollo. Es curioso cómo los análisis de los biólogos celulares posteriores, como Edmund Beecher Wilson (1856-1939) y Nettie Maria Stevens (1861-1912) —descubridores de forma independiente de los cromosomas sexuales, en 1905—, y los que analizaban la mitosis, vieron que había una segregación de los cromosomas igual a la propuesta por Mendel. Pero no se asociarán ambas cosas hasta principios del siglo XX, con los trabajos del holandés Hugo de Vries (1848-1935), del alemán Karl Correns (1894-1933) y del austriaco Erich von Tschermak-Seysenegg (1871-1962). Los grupos de investigación de estos tres científicos redescubrieron independientemente las leyes de Mendel y asociaron los factores genéticos a los cromosomas. Fue un gesto noble por su parte devolver a Mendel la importancia de sus descubrimientos.

Entre 1868 y 1869, el suizo Friedrich Miescher (1844-1895), siendo estudiante de postdoctorado en el laboratorio de Friedrich Hoppe-Seyler (el acuñador del término «bioquímica»), en Tübinga, aisló núcleos a partir del pus de los vendajes usados en el hospital. Tras un tratamiento simple, comprobó que estaban formados por una única sustancia química muy homogénea y no proteica, que denominó nucleína el término ácido nucleico fue acuñado posteriormente, en 1889, por Richard Altman. Según sus palabras, la nucleína son (sustancias ricas en fósforo localizadas exclusivamente en el núcleo celular). Era algo tan excepcional que Hoppe-Seyler decidió demorar hasta 1871 la publicación de estos resultados, a la espera de la confirmación definitiva. E. Zacharias caracterizó en 1881 la naturaleza química de los cromosomas, comprobando que se trataba de una nueva sustancia a la que denominó nucleína. Entre 1879 y 1882 Walther Flemming (1843-1905) y Robert Feulgen, independientemente, desarrollaron nuevas técnicas de tinción y lograron visualizar los cromosomas en división, lo que les permitió describir la manera en que se replican los cromosomas (la mitosis). En 1889 August Weismann (1834-1914) asoció de manera teórica, casi intuitiva, la herencia y los cromosomas, puesto que habría que esperar hasta 1902 para que Walter S. Sutton (1877-1916) realizase

una serie de experimentos que le permitieron proponer que los genes de Mendel son unidades físicas que realmente se localizan en los cromosomas.

Parte del trabajo que permitió a Sutton proponer ese modelo se debió a su descubrimiento de la meiosis junto con Theodor Boveri (1862-1915). A su vez, Thomas Hunt Morgan (1866- 1945) realiza en la Universidad de Columbia (1909) los experimentos que hoy se consideran clásicos sobre los rasgos genéticos ligados al sexo, lo que le valió el Nobel en 1933.

Por esa época se descubre que algunas enfermedades, como la alcaptonuria, tienen su origen en una enzima defectuosa fenómeno ya descrito por el físico inglés Archibald Garrod en 1909. En 1913, Calvin Bridges (1889-1938) demuestra que los genes están en los cromosomas, a la vez que Alfred Henry Sturtevant (1891-1970), alumno de Morgan, demuestra que algunos de ellos tienden a heredarse juntos, por lo que se deduce que se colocan de forma lineal sobre el cromosoma, y elabora el primer mapa genético de un organismo: *Drosophila melanogaster*. En 1915 quedan definitivamente establecidas las bases fundamentales de la herencia fenotípica al aparecer el libro *El mecanismo de la herencia mendeliana*, escrito por Thomas H. Morgan, Alfred Sturtevant, Hermann Muller y Calvin Bridges. En este contexto se inicia la teoría cromosómica de la herencia, a pesar de no conocer su naturaleza química. Se puede hablar de la edad de oro de la genética clásica.

El término genética fue propuesto en 1906 por el inglés William Bateson (1861-1926), ya que hasta entonces se venía utilizando el término «eugenética», acuñado por sir Francis Galton (1822-1911) en 1883. También fueron acuñados por Bateson los términos «alelomorfo», «cigoto», «homocigoto» y «heterocigoto». Hasta el momento la genética y la embriología se estudiaban mezcladas, sin diferenciar. Fue Morgan quien se encontró con la necesidad de separar el análisis de la herencia (genética) del análisis del desarrollo embriológico (embriología); éste último fue plenamente desarrollado por el alemán Hans Speman (1869-1941), galardonado por ello con el Nobel en 1935. A partir de entonces, las investigaciones se iban a dedicar al análisis de las mutaciones, la bioquímica implicada en la transmisión de los caracteres y las bases moleculares de la herencia. Era el contexto adecuado para que, en 1926, Hermann Muller (1890-1967) y Lewis Stadler demostraran que la radiación X inducía mutaciones en los genes, aunque el reconocimiento tardara en llegar: el Nobel les fue concedido 20 años después, en 1946.

Volviendo al análisis de la naturaleza química de los cromosomas, en 1888 el bioquímico alemán Albrecht Kossel (1853-1927) había demostrado que la nucleína de Miescher contenía proteínas; también mostró que la parte no proteica de la nucleína contenía sustancias básicas ricas en nitrógeno, y así identificó las cinco bases nitrogenadas que hoy conocemos. Finalmente, presentó pruebas de la presencia de un glúcido de cinco átomos de carbono. Este trabajo, que dio acceso a Kossel al Nobel en 1910, fue continuado por su discípulo, el químico ruso-estadounidense Phoebus Aaron Theodor Levene (1869-1940), quien comprobó en 1900 que la nucleína se encontraba en todos los tipos de células animales analizadas. Más adelante, en 1909, mientras verificaba los experimentos de Kossel,

puso de manifiesto que los ácidos nucleicos estaban compuestos de ácido fosfórico, una pentosa y las bases nitrogenadas.

Levine demostró que la pentosa que aparecía en la nucleína de levadura era ribosa, pero tuvo que esperar hasta 1929 para identificar como desoxirribosa la pentosa aislada del timo de los animales. Esta diferencia le hizo proponer que la nucleína de los animales era el nucleato de desoxirribosa hoy en día llamado «ácido desoxirribonucleico» o DNA, mientras que los vegetales contenían nucleato de ribosa ácido ribonucleico o RNA.

En 1938 sir William Thomas Astbury (1898-1961) y Florence Bell, de la Universidad de Leeds, proponen que el DNA debe de ser una de fibra periódica, al encontrar un espaciado regular de 0,33 nm a lo largo del DNA mediante estudios preliminares de difracción por rayos X. En aquel momento Astbury veía que las bases estaban apiladas a 0,33 nm unas de otras, y perpendiculares al eje de la molécula; de hecho, era la distancia que separaba los tetranucleótidos. Astbury siguió trabajando desde el punto de vista estructural sobre proteínas fibrosas, como las queratinas, en lana. Su preocupación por la estructura de las moléculas hizo que consiguiera en 1945 la primera cátedra de Estructura Biomolecular; además fue el primer científico en denominarse «biólogo molecular» aprovechando que el término biología molecular había sido acuñado en 1938 por Warren Weaver (1894-1978), matemático y director del departamento de ciencias naturales de la Fundación Rockefeller, que trabajaba sobre la «visión molecular de la vida».

Estas coincidencias llevan a muchos autores a proponer que el nombramiento de Astbury marca el nacimiento de la biología molecular como área de conocimiento independiente, tal cual la conocemos hoy: «La biología molecular es el dominio de la biología que busca explicaciones a las células y organismos en términos de estructura y función de moléculas; las moléculas más frecuentemente analizadas son las macromoléculas del tipo proteínas, ácidos nucleicos y glúcidos, así como conjuntos moleculares del tipo membranas o virus» (H. Salter). Este concepto de biología molecular llevó a una tendencia reduccionista de los problemas biológicos, favoreciendo que lo que se desarrollase en primer lugar fuera su vertiente estructuralista, cuyo objetivo era el conocimiento de la estructura atómica de las macromoléculas antes mencionadas y que coincidía en buena parte con la bioquímica estructural.

En 1941, George Wells Beadle (1903-1989) y Edward Lawrie Tatum (1909-1975), en la Universidad de Stanford, encontraron en el hongo *Neurospora crassa* sólidas evidencias de una correlación entre los genes y las enzimas mediante el estudio de rutas metabólicas implicadas en la síntesis de aminoácidos. Postularon por primera vez dicha correlación como «un gen, una enzima». El médico italiano Salvador E. Luria (conocido por el medio de cultivo para *E. coli*, el LB, que significa Luria broth) y Max Delbrück demostraron en 1943 que las mutaciones en *E. coli* ocurren al azar, sin necesidad de exposición a agentes mutagénicos, y que estas mutaciones se transmiten siguiendo las leyes de la herencia. En 1928 el microbiólogo Fred Griffith (1881-1941) había descubierto cómo el *Streptococcus pneumoniae* avirulento puede

transformarse en virulento al infectar un ratón sano con la cepa avirulenta viva y la virulenta muerta. Empleando esta capacidad del estreptococo, Oswald Theodore Avery (1877-1955), Colin MacLeod y Maclyn McCarty intentan desentrañar la naturaleza del material genético en el Instituto Rockefeller, durante 1944. Dominados por el modelo del tetranucleótido plano, y en contra de sus propias expectativas, demostraron que las cepas avirulentas de Griffith se transformaban en virulentas con la exposición al DNA, pero no a las proteínas.

Siguiendo la línea de pensamiento abierto por Avery y sus colaboradores, en 1946 Joshua Lederberg (1925) y Edward Tatum demuestran en la Universidad de Yale que las bacterias también intercambian material genético en función de su sexo.

En 1959, trabajando en Caltech, el italiano Renato Dulbecco (1914) introdujo también el concepto de transformación para explicar que mezclando in vitro células sanas con virus productores de poliovirus y SV40 se pudieran obtener células de aspecto oncogénico; o sea, que las células sanas se habían «transformado» en células cancerosas en contacto con los virus. Por esta dualidad de significado del término «transformación», se impuso el término transfección para hacer referencia a la entrada de DNA en células eucariotas. Los trabajos de Dulbecco sobre células cancerosas le valieron el Nobel en 1975.

Una de las primeras consecuencias de que los físicos comiencen a considerar los problemas biológicos la tenemos en el desarrollo de la cristalografía mediante difracción de rayos X sobre material biológico. Esta técnica se había comenzado a aplicar a sustancias sencillas gracias a los trabajos de sir William Henry Bragg (1862-1942) y su hijo William Laurence Bragg (1890-1971), lo que les valió el Nobel en 1915.

En 1953, Fred Sanger (1918), trabajando en el Medical Research Council británico, consigue la primera secuencia de aminoácidos completa: la insulina. Así conseguirá su primer premio Nobel, en 1958.

El modelo del tetranucleótido plano empieza a ponerse en entredicho seriamente cuando en 1950 el checo Erwin Chargaff (1905-2002), de la Universidad de Columbia, descubre las leyes de complementariedad de bases de los ácidos nucleicos. Chargaff demuestra que la composición de los ácidos nucleicos de distintos organismos es muy diferente de lo que inicialmente se creía.

Uno de los golpes definitivos al modelo del tetranucleótido lo asestó lord Alexander Robertus Todd en 1950 (1907-1997), al demostrar que los enlaces fosfoéster en el DNA son perfectamente normales, por lo que propuso una estructura lineal y no cíclica para el DNA.

Sin que haya un registro histórico evidente, entre 1950 y 1953 la mayor parte de la comunidad científica empieza a admitir que el material genético es el DNA, por lo que comienza una nueva ola de experimentos dedicados a conocer su estructura real. A comienzos de los años cincuenta, la química-física Rosalind Elsie Franklin

(1920-1958) abrió una línea de investigación en el laboratorio de sir John Turton Randall (1905-1984), en el King's College, sobre el estudio de la estructura del DNA mediante difracción de rayos X. Así encontró que el DNA podía hallarse en dos formas helicoidales distintas con los fosfatos hacia el exterior (las formas que hoy conocemos con DNA-A y DNA-B).

En 1983 Kary Banks Mullis (1944) describe una técnica que va a volver a revolucionar la investigación en biología molecular. Se trata de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

Todavía en 1984, Charles Cantor y David Schwartz desarrollan la electroforesis en campo pulsante para separar moléculas de DNA de alto peso molecular.

El primer gen de humanos se clonó en 1977, pero habría que esperar hasta 1990 para que el Proyecto genoma humano comenzara formalmente.

En 1997 Ian Wilmut consigue el primer organismo superior clonado, la oveja Dolly, en el Instituto Roslin de Edimburgo; un año después, Dolly dio a luz a Bonnie, demostrando que los clones pueden dar a luz individuos perfectamente normales.

#### Bibliografía:

Claro, G. (2019). *Aproximación histórica a la biología molecular a través de sus protagonistas, los conceptos y la terminología fundamental*. <<http://www.medtrad.org/pana.htm>>. Retrieved 14 September 2020, from <<http://www.medtrad.org/pana.htm>>.