

# HISTORIA DE LA BIOLOGIA MOLECULAR

## UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

Alumna: Axel Guadalupe Ceballos Salas

Docente :Dr Jose Miguel Culebro Ricaldi

Materia: Biología molecular en la clínica

Octavo semestre

Periodo: Agosto- Enero

Por difracción de rayos X, en 1938 sir William Thomas Astbury 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. La preocupación de Astbury por la estructura del DNA y las proteínas 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. Weaver era matemático y director del departamento de ciencias naturales de la Fundación Rockefeller, donde trabajaba sobre la «visión molecular de la vida». El mismo año, el físico cuántico Erwin Schrödinger publica el libro «¿Qué es la vida?», que para muchos autores es más importante para el desarrollo de la biología molecular que el nombramiento de Astbury. El libro de Schrödinger indica que las leyes de la física son inadecuadas para explicar las propiedades del material genético y, en particular, su estabilidad durante innumerables generaciones. La concepción vital expresada por el físico en su obra se basa en dos supuestos: en el primero se concibe al cromosoma como «un cristal aperiódico capaz de almacenar información y memoria ». En el segundo, se establece que «los organismos mantienen su orden minimizando su entropía, alimentándose de entropía negativa o del orden preexistente en el entorno». En resumen, en 1945 nace la Biología Molecular. La visión reduccionista de la Biología Molecular ha permitido su desarrollo se basara en los estudios estructurales, cuyo objetivo era el conocimiento de la estructura atómica de las macromoléculas y que coincidía en buena parte con la bioquímica estructural. Pero no menos importantes son los estudios sobre la transmisión de la información, cuyo objetivo era estudiar cómo se transfiere entre generaciones la información que reside en los genes.

Debido a que la mayoría de los problemas biológicos eran prácticamente inaccesibles a la experimentación directa, muchos físicos, sobre todo físicos nucleares, se interesaron por ellos, y su incorporación fue determinante para el desarrollo de la biología molecular. Por ejemplo, Niels Bohr escribió en 1933 un ensayo titulado «Light and Life» que influyó directamente en la forma de pensar de muchos físicos entre los que cabe destacar su discípulo Max Ludwig Henning Delbrück. Al coincidir Delbrück, en la Vanderbilt University, con Salvador Edward Luria y Alfred Day Hershey crearon el importante «grupo del bacteriófago» al utilizar el modelo más simple que conocían, los bacteriófagos (o simplemente fagos), posiblemente guiados por los experimentos del franco-canadiense Félix d'Hérelle, que en 1917 demostró que los bacteriófagos infectaban, mataban y disolvían las células bacterianas en poco más de media hora, así como el hecho de que las bacterias eran capaces de desarrollar de forma natural una resistencia al fago. El grupo del bacteriófago se dedicó a estudiar las mutaciones genéticas, la estructura de los genes, y los ciclos vitales de los fagos. Aunque su labor fue muy importante, tuvieron que esperar hasta 1969 para que fuera reconocida con la concesión del Nobel a Delbrück, Luria y Hershey. De hecho, sus trabajos son el origen de la vertiente informacionista de la biología molecular. En 1941, George Wells Beadle y Edward Lawrie Tatum, en la Universidad de Stanford, demuestran que un gen, una enzima, utilizando como modelo el hongo filamentoso *Neurospora crassa*. En 1949 Linus Pauling confirma esta hipótesis al identificar que la anemia falciforme se debía a una hemoglobina mutante. 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 había descubierto que *Streptococcus pneumoniae* mataba los ratones de neumonía porque los polisacáridos de la superficie de la bacteria evitaba que fueran destruidas por el sistema de defensa celular. Todas las cepas virulentas presentaban en cultivo unas colonias de aspecto liso (*smooth*, S). En cambio, las

cepas de colonias rugosas (*rough*, R) eran avirulentas pues no eran capaces de sintetizar la capa de polisacáridos. Cuando un ratón se infectaba con la cepa S inactivada por calor o con la cepa R, el animal sobrevive. Empleando esta capacidad del estreptococo, Oswald Theodore Avery, 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 (S) de Griffith se transformaban en virulentas (R) con la exposición al DNA, pero no a las proteínas. Así, cuando infectaban simultáneamente un ratón con bacterias R vivas y S inactivadas, el animal muere y se pueden aislar formas virulentas (S) vivas. Al componente de la bacteria muerta que había transformado la cepa R en S se le llamó principio transformante. Comprobaron que no se eliminaba cuando se aplicaban métodos de extracción de proteínas o lípidos, por lo que dedujo que eran ácidos nucleicos. Los experimentos de Avery, MacLeod y McCarty fueron puestos en entredicho por el propio Levene (el creador del modelo del tetranucleótido plano) aduciendo que, asociadas al DNA, podrían ir en cantidades ínfimas las proteínas portadoras de la información genética. Tuvo que ser un discípulo de Avery quien purificase el DNA con sólo un 0,02% de proteínas y quien demostrase que el principio transformante no se afectaba por la acción de proteasas o RNAsas, pero sí la acción de DNAsas.

Estos experimentos han tenido una honda repercusión en la terminología biotecnológica actual. Así, al hecho de que la bacteria tome el DNA de una manera estable se lo denomina transformación—las bacterias avirulentas que no producían la neumonía se «transformaban» en virulentas al tomar el DNA de una virulenta—. En 1959, trabajando en el Caltech, el italiano Renato Dulbeccointrodujo también el concepto de transformación para explicar que mezclando in vitro células sanas con virus productores de polioma 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.

Barbara McClintock (1950) se adelanta a su época al proponer la existencia de elementos genéticos móviles: los transposones que tantas aplicaciones han abierto después. Recibió el Nobel por estos trabajos... en 1981! También en 1950 Alexander Todd estudia los enlaces fosfodiéster del DNA y encuentra que son perfectamente normales, por lo que sugiere que debe ser una estructura lineal y no cíclica como proponía el modelo del tetranucleótido plano. Alfred D. Hershey y Martha Chase (que eran parte del grupo del bacteriófago) en 1952 estudiando la infección de la bacteria *Escherichia coli* por el fago T2 demuestran que la información, definitivamente, reside en el DNA. Usaron fagos con el DNA marcado con [<sup>32</sup>P] o con proteínas marcadas con [<sup>35</sup>S] para infectar la bacteria. Inmediatamente después, centrifugaron la muestra de manera que en el sedimento quedan las bacterias infectadas y en el sobrenadante quedan las cápsidas (proteínas) de los virus. El [<sup>35</sup>S] se encuentra en el sobrenadante, mientras que en las bacterias se encuentra el [<sup>32</sup>P]. Tras un ciclo de infección se observa que cuando se usaron fagos marcados en las proteínas con [<sup>35</sup>S], sólo el 1% de la radiactividad se incorporaba en la progenie. Pero cuando los fagos estaban marcados con [<sup>32</sup>P], más del 30% de la radiactividad se encontraba en la progenie. Demostraron directamente que lo que se transmite de una progenie a otra es el DNA y no las proteínas, a pesar de haberse «diluido» primero en una bacteria.

Los trabajos moleculares del material genético alcanzan su máximo en 1953 cuando aparece en Nature un artículo de una página donde se describe el modelo de la doble hélice del DNA propuesto por James D. Watson y Francis Crick. También aparecen los resultados de Maurice Wilkins por un lado y Rosalind Franklin por otro que confirman el modelo de Watson y Crick. Se abre un nuevo camino no sólo a la Biología Molecular sino a toda la Biología. En 1962 recibieron el Nobel Watson, Crick y Wilkins (Franklin había muerto de cáncer poco antes).