



**TEMA: UNIDAD II ELEMENTOS BIOQUÍMICOS
QUE INTERVIENEN EN EL FLUJO DE LA
INFORMACIÓN GENÉTICA.**

MATERIA: BIOQUIMICA II

PROFESOR: SERGIO CHONG VELAZQUEZ

ALUMNO: ERNESTO MARTINEZ ESPINOSA

TRABAJO 3, 2° CUATRIMESTRE. ENSAYO



EL EVENTO MAS IMPORTANTE DE LA HISTORIA

En un artículo de 900 palabras enviado a Nature, el 2 de abril de 1953, titulado: "Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid" Watson y Crick (1953), describían la estructura de la molécula del ADN (Shelly Cummings, 2000). Este descubrimiento no necesitó, al menos por parte de sus principales gestores –aquellos que se hicieron merecedores al premio Nóbel–, de tubos de ensayo, inacabables marchas químicas, ni incubadoras. Aunque en la fabricación del modelo se utilizaron numerosas piezas metálicas, con la forma de los átomos constituyentes de la molécula, además de alambres y tuercas, sin duda los principales apoyos al descubrimiento fueron el acecho constante y a menudo muy oportuno, de cuanto se estaba haciendo en los diferentes laboratorios en los que se investigaba con el ADN, la profunda atención prestada a las publicaciones escritas, a las informaciones obtenidas en las charlas -formales e informales- de los congresos y reuniones de tipo científico y.... ¡por supuesto! la indiscutible agilidad de las mentes creativas de los dos descubridores, indispensable en el momento de atar cabos, que aislados no hubiesen permitido armar un modelo, tan maravillosamente preciso, como el de la estructura molecular del gen.

LOS PROTAGONISTAS

James Dewey Watson, uno de los descubridores del ADN, nació en 1928, en Chicago. Hijo de un sastre humilde y, de una empleada de la oficina de admisiones de la Universidad de Chicago, heredó de su padre la pasión por las aves, en los paseos de observación que realizaban juntos los domingos. En los comienzos de la década de los cuarenta, a la edad de 15 años, se vinculó a la universidad de Chicago, donde tomó algunos cursos de biología que le permitieron aprender las bases de la genética. Como dato curioso se puede decir que la Universidad de Chicago fue la sede de la primera pila clandestina de uranio, diseñada por Enrico Fermi, ignorada por el mismo rector del claustro e instalada en un viejo estadio de fútbol. Completamente decidido por la biología Watson se propuso descubrir el secreto del gen, motivado por la lectura del libro, ¿Qué es la vida? publicado en 1945 por Erwin Schrödinger, cuyo tema central es el de los genes como componentes claves de las células vivientes. El problema era que él no sentía especial atracción por la química, las fórmulas ni los experimentos (Gallardo-Cabello, 2001; Lee, 1994). Finalizada su carrera, después de haber sido rechazado en Harvard y en CalTech, Watson llegó becado a la Universidad de Indiana, en Bloomington, en 1947. El académico más destacado del claustro, en esa época era Herman Muller, quien recibió el premio Nobel en 1947, por sus trabajos sobre mutaciones inducidas por rayos X, realizados en 1927 (Muller, 1927). No obstante, fue el italiano Salvador Luria quien logró cautivar al joven científico y llegó a dirigir su doctorado vinculándolo con Max Delbrück, un notable físico alemán, discípulo de Niels Bohr, llegado a los Estados Unidos en 1937. Estos dos científicos, conformaban el famoso "Grupo de fagos" y eran

considerados los padres de la genética de bacterias, por haber sido los primeros en estudiar y publicar sobre las mutaciones de estos microorganismos en 1943, (Luria y Delbrück, 1943; Stent y Calendar, 1978), Watson se doctoró en 1950, a los 22 años, con un trabajo sobre los efectos de los rayos X en los fagos y decidió viajar a Europa para escoger el campo que le permitiera continuar sus investigaciones. Ya en el viejo continente, James asistió, casualmente, en 1951, a una reunión científica en la estación zoológica de Nápoles, donde uno de los conferenciantes era Maurice Wilkins, del King's College de Londres, en cuyo laboratorio se centraba el trabajo del ADN. Wilkins, era uno de los tantos físicos que, frustrados por los estragos causados en la guerra por la bomba atómica, decidieron dirigir su interés a la comprensión de los problemas biológicos. El conferencista habló de la estructura molecular del ADN, ilustrando su charla con datos obtenidos en su laboratorio, mediante el uso de la cristalografía con rayos X. Al escucharlo, el interés de Watson – quien aún no estaba muy seguro del rumbo que tomaría en Europa - se despertó en forma inmediata, al darse cuenta de que podían formarse cristales regulares de ADN y, por tanto, la molécula podía ser analizada de un modo sistemático. Aunque pese a sus deseos, no obtuvo una invitación para trabajar directamente con Wilkins, sí consiguió, gracias a Salvador Luria, unirse al grupo de Max Perutz en el Laboratorio Cavendish (Watson, 1968).

EL DESCUBRIMIENTO

Las relaciones entre Rosalind y Wilkins no mejoraron y las contrariedades acercaron a este último a Watson y Crick, con los que logró establecer una relación de colaboración y camaradería. Gracias a este hecho, los avances de Wilkins y de Rosalind con el ADN les llegaban fácilmente a los descubridores, cuyas inquietudes giraban en torno a cuáles de los átomos en la molécula de ADN tenían más probabilidad de asociarse. Para resolver esta incógnita Watson y Crick pensaban construir un conjunto de modelos moleculares, mecánicos para intercambiarlos, de acuerdo con las posibilidades de agrupamiento de las distintas moléculas constituyentes. Los dos amigos se daban perfecta cuenta de que la solución al problema del ADN podría llegar a ser más compleja que la de la hélice alfa sencilla, descrita por Linus Pauling, (Pauling et al., 1951; Pauling y Corey, 1953). Los datos iniciales de Wilkins, usando rayos X, indicaban que la molécula de ADN era más ancha de lo que debería ser si consistiese sólo en una cadena de nucleótidos. Eso le había llevado a la conclusión de que el ADN era quizás una espiral compuesta de varias cadenas de nucleótidos que se trenzaban entre sí. Las cadenas podrían ser mantenidas juntas por enlaces de hidrógeno o quizás por enlaces entre los grupos fosfato. Por su parte, partiendo del supuesto de que los nucleótidos formaban una larga cadena, no ramificada, de azúcar-fosfato, en la que cada una de las unidades de desoxirribosa estaba asociada a una base nitrogenada, Watson y Crick pensaban que si el orden de las bases era irregular, tal como AATGCTACT, se dispondría de una increíble variabilidad para la molécula de ADN (Lee 1994).

LA REPLICACION

La especificidad en el apareamiento de las bases, permitió postular en forma inmediata el mecanismo de replicación para el ADN. Un mes después, de la publicación de la estructura de la molécula, en un segundo artículo, puramente especulativo, del cual los autores admitían no tener evidencia, Watson y Crick, (1953), planteaban que el ADN durante la división celular se copia a si mismo mediante la separación de los dos lados de la espiral, de tal modo que cada uno de ellos es el modelo para construir una cadena complementaria. 1. En 1954 Crick publicó "La estructura del material hereditario", con fotografías del ADN de Rosalind Franklin y la explicación de cómo funcionaba la cadena molde en la replicación (Crick, 1954, reproducido en Selecciones de Scientific American, 1978c, La base molecular de la vida). La especulación, acerca de la replicación del ADN, fue confirmada en: Meselson y Stall (1957). Matthew Meselson, era un estudiante de postgrado, de Cal Tech, adscrito al laboratorio de Linus Pauling y su compañero Franklin Stahl adelantaba, también en Cal Tech, sus estudios postdoctorales. El experimento era sencillo y elegante, en él se marcaba la molécula de ADN, con isótopos -formas alternas de un elemento químico que difieren de los otros átomos del mismo elemento por el número de neutrones del núcleo-. Un isótopo comercial, no radiactivo del nitrógeno, es el N15, "pesado". Meselson y Stahl cultivaron por muchas generaciones *Escherichia coli*, en un medio rico en N15, el cual fue incorporado a las bases nitrogenadas del ADN bacteriano. Los investigadores transfirieron parte de estas bacterias a un medio nutritivo con N14. Cada nueva generación de bacterias, era centrifugada y las células eran abiertas, liberando su contenido. Una muestra de éste era colocada en un tubo y centrifugada, en una solución de cloruro de cesio. En el gradiente de densidad el nivel del ADN de las bacterias con N14 es más alto mientras que el de las de N15 alcanza un nivel de flotación inferior. Después de una generación, como era de suponer para un ADN mixto, el ADN de las bacterias tenía un nivel intermedio entre los de N14 y N15. Después de la segunda generación, la banda con el nivel de flotación del ADN normal, se fue haciendo cada vez mayor, en relación con la mixta que permanecía igual, (Griffiths et al. 1997; Meselson y Stall, 1957; Stryer, 1976, Suzuki et al. 1996). Dieciséis años después, en 1973, Surgino y Okazaki demostraron que la replicación del ADN, es un proceso semiconservativo, discontinuo, en el que una gran proporción del ADN nuevo aparece en pequeños fragmentos, que se van uniendo en la medida que avanza el proceso (Surgino y Okazaki, 1973).

LA FUNCION

El descubrimiento de la estructura del ADN y su forma de replicación, no fueron los únicos eventos importantes en 1953. En ese año se marcó un hito en el desarrollo de la genética, por los grandes avances logrados; por ejemplo, el bioquímico inglés Fred Sanger, del laboratorio Cavendish, tras una década de trabajo rastreó la secuencia completa de aminoácidos en la insulina, proteína pequeña de dos polipéptidos, uno con 30 aminoácidos y el otro con 21. La secuencia de aminoácidos en una proteína era específica y consistente, lo que sugería que estaba determinada por un código (Sanger, 1955). Entre tanto, el microscopio electrónico había sido mejorado y permitía ver detalles celulares, como los “ribosomas”. George Palade, del Instituto Rockefeller, mostró que estas abundantes partículas también se encontraban en las células bacterianas. En ese mismo año, 1953, Paul Zamecnik, investigador del Hospital General de Massachusetts, usando aminoácidos que contenían C14, un isótopo radiactivo del carbono, rastreó el lugar de la síntesis de proteínas en ratas, encontrando que estaba en los ribosomas. Después de la publicación de la estructura del ADN, tanto Watson como Crick volcaron su atención al ARN. En Cal Tech Watson comenzó a trabajar en el análisis del ARN mediante rayos X. Durante los meses en los que estuvo preocupado por el modelo del ADN, había pegado en la pared la frase: “ADN a ARN a proteína”. Desde 1955 Crick propuso, informalmente, la hipótesis del adaptador, aunque esta idea se quedó sin publicar hasta 1958, cuando apareció en Crick, (1958). La primera idea, ingenua, tal como el mismo Crick la calificó, fue que el RNA tomara una configuración capaz de formar veinte cavidades diferentes, una para cada cadena lateral de cada uno de los veinte aminoácidos. El RNA presenta una secuencia de lugares donde pueden producirse puentes de hidrógeno. Podría esperarse por ello que llegase al molde en forma específica, formando puentes de hidrógeno. Por lo tanto, es una hipótesis lógica que los aminoácidos son transportados hacia el molde por una molécula adaptadora, y que el adaptador es la parte que ajusta realmente con el RNA. En su forma simplificada uno requeriría veinte adaptadores, uno para cada aminoácido (Crick, 1958). Para confirmar esta hipótesis, hacia finales de 1956, los bioquímicos, con extractos libres de células y sistemas bacterianos, diseñaron un esbozo de la síntesis de proteínas, la cual incluía el ARN como molécula “portadora”, que recogía aminoácidos y los llevaba a los ribosomas. Cada aminoácido parecía tener su propia molécula específica de ARN, y la asociación del aminoácido con el ARN se realizaba mediante enzimas específicas. Era como si tuviese que haber veinte “obreros” diferentes, CINCIENTA Y TRES AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA DE ADN cada uno para llevar una parte distinta a la línea de ensamblado. Zamecnik descubrió que cada uno de esos ARN portadores tenía la misma secuencia de nucleótidos en un extremo de la molécula (CCA). El aminoácido se asociaba en ese punto de tres bases. Este tipo de ARN que portaba los aminoácidos, fue denominado “ARN de

transferencia" o ARNT, porque al parecer transfería los aminoácidos desde el citoplasma a los ribosomas.