

HISTORIA DE LA BIOLOGIA MOLECULAR

ROLANDO DE JESUS PEREZ MENDOZA
IQ. JOSE LUIS MUÑOZ MORALES

UDS Universidad Del Sureste
01 de marzo del 2021



George Wells Beadle y Edward Lawrie Tatum

En **1941**, George Wells Beadle y Edward Lawrie Tatum en la Universidad de Stanford, California, encontraron sólidas evidencias de una correlación entre los genes y las enzimas en el hongo *Neurospora crassa*, mediante el estudio de rutas metabólicas implicadas en la síntesis de los aminoácidos

Sus experimentos consistían en exponer a *Neurospora crassa* a rayos X que causaban mutaciones que originaban cambios en las enzimas implicadas en rutas metabólicas. Sus resultados, publicados en 1941, proponían un vínculo directo entre los genes y las enzimas, conocido como la hipótesis "Un gen, una enzima"



en **1943**, el médico italiano **Salvador E. Luria**, conocido por el medio de cultivo para E. coli LB (**Luria broth**), y **Max Delbrück** demostraron que las mutaciones en E. coli ocurrían de forma espontánea, sin necesidad de exposición a agentes mutagénicos, y que éstas se transmitían siguiendo las leyes de la herencia.

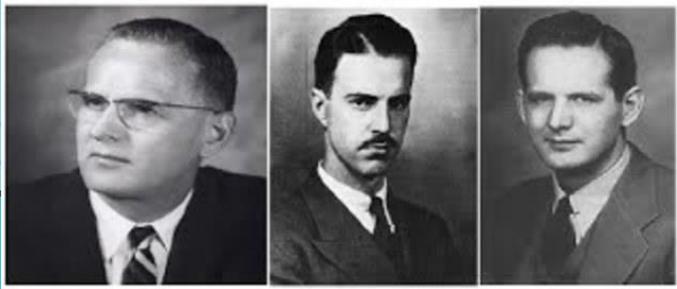
Estos autores postularon que las mutaciones son las causantes de la resistencia de las bacterias a fármacos. A Luria, Delbrück y Alfred Day Hershey se les otorgó el Premio Nobel de Fisiología en 1963 por sus descubrimientos acerca del mecanismo de replicación de los virus y su estructura genética.



Oswald Theodore Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty



En **1944**, Avery, MacLeod y McCarty demostraron que las cepas inocuas de neumococo estudiadas por Griffith se transformaban en patógenas al adquirir la molécula de ADN y no proteínas, como se creyó en un principio, y demostraron así que el principio transformante era ADN.



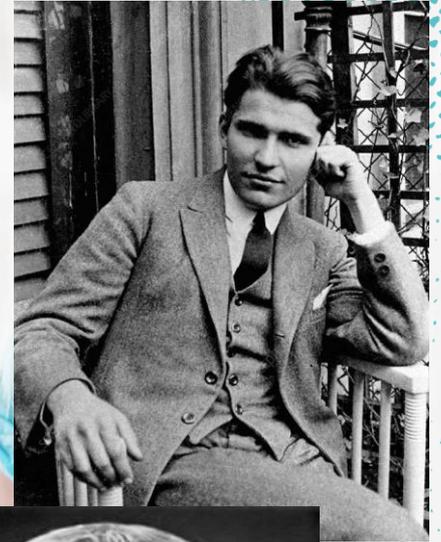
Este compuesto se trató con proteasas (enzimas que degradan proteínas), lipasas (enzimas que degradan lípidos) y glucosidasas (enzimas que degradan carbohidratos), con la finalidad de conocer su naturaleza química. El tratamiento con estas enzimas no logró inactivar su acción. El análisis permitió suponer que el factor transformante podría estar compuesto por ácidos nucleicos, ya que su peso molecular era alto y se precipitaba en presencia de alcohol

Erwin Chargaff



En **1950**, Erwin Chargaff descubre las leyes que rigen la complementariedad de bases de los ácidos nucleicos. Mediante cromatografía en papel, Chargaff demostró que el ADN aislado de diferentes organismos contiene la misma proporción de Adeninas y de Timinas, así como de citosinas y de guaninas

En ese mismo año, lord Alexander Robertus demostró que los nucleótidos se unían al ADN a través de enlaces fosfodiéster, por lo que propuso una estructura lineal para la cadena de ADN.



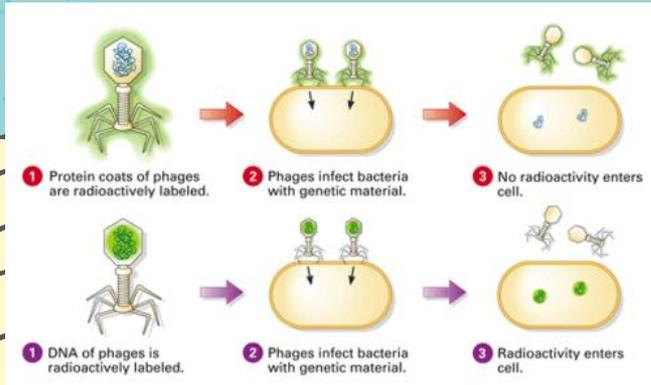
Alfred Hershey y Martha Chase

En **1952**, Alfred Hershey y Martha Chase (también conocida como Martha C. Epstein, utilizando bacteriófagos (virus que infectan bacterias) marcados con isótopos radiactivos ^{35}S o ^{32}P (el azufre como elemento químico propio de las proteínas y el fósforo del ADN), demostraron que cuando un virus infecta a una bacteria solamente penetra el ADN viral



”

•



La cápside viral no se introduce a la bacteria y, por lo tanto, no participa en la formación de nuevas partículas virales, y concluyeron que el ADN, y no las proteínas, contiene la información genética para la síntesis de nuevos viriones.

Rosalind Franklin

Entre **1950 y 1953**, la mayor parte de la comunidad científica comenzaba a admitir que el material genético es el ADN.

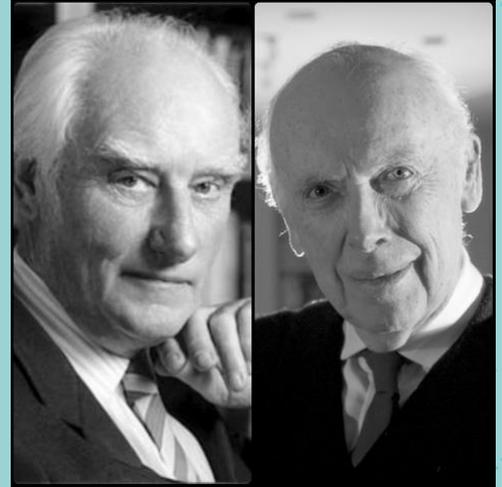
La quimicofísica Rosalind Elsie Franklin, mediante estudios de difracción de rayos X, descubrió que el ADN presentaba los grupos fosfato hacia el exterior y podía hallarse de dos formas helicoidales distintas: las que hoy conocemos como ADN-A y ADN-B



James Dewey Watson y Francis Harry Compton Crick

En **1953**, el bioquímico estadounidense Watson y el biofísico inglés Crick elaboraron el famoso modelo de la doble hélice de ADN, que explicaba de manera clara que el ADN podía duplicarse y transmitirse de una célula a otra.

Su maqueta representaba al ADN formado por dos cadenas antiparalelas: una que corre en dirección 5'-3', y la otra que lo hace en la dirección opuesta 3'-5'. Estas cadenas tienen una estructura de α -hélice y se hallan unidas por dos y tres puentes de hidrógeno entre las bases A-T y G-C, respectivamente



Era moderna de la biología molecular

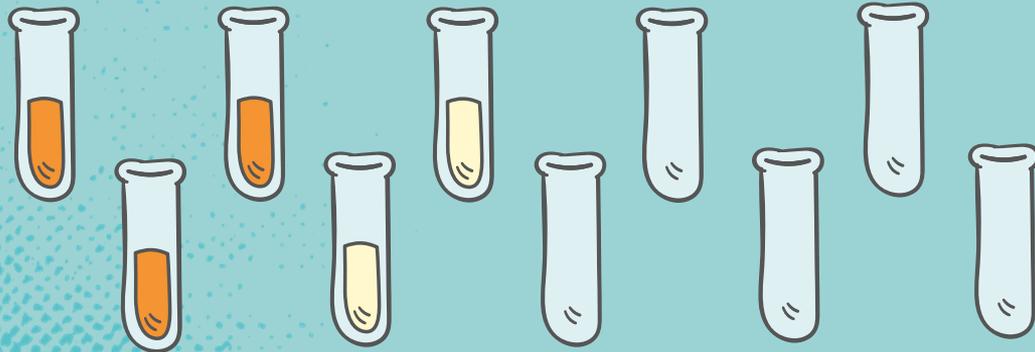


El hallazgo de la estructura del ADN es uno de los descubrimientos esenciales en las ciencias de la vida y marcó el inicio de la biología molecular moderna. En **1955**, Crick, siguiendo el modelo de la doble hélice, propuso la existencia de la tautomería y la replicación semiconservadora del ADN, y propuso que para la síntesis de proteínas debe existir una molécula mediadora entre las proteínas y el ADN, función que hoy se sabe realiza el ARN. En ese mismo año, propuso el dogma central de la biología molecular: “El ADN dirige su propia replicación y su transcripción para formar ARN complementario a su secuencia; el ARN es traducido en aminoácidos para formar una proteína”. En 1957 propuso que el código genético debe leerse en tripletes.



Mathew Stanley Meselson y Franklin Stahl

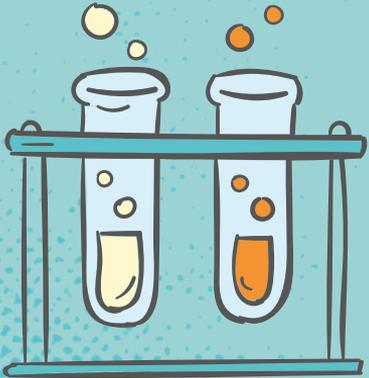
En **1958**, Mathew Stanley Meselson y Franklin Stahl confirmaron la replicación semiconservadora propuesta por Crick. En su experimento utilizaron centrifugación con gradientes de soluciones de cloruro de cesio (CsCl). Cultivaron bacterias en un medio que contenía el isótopo ^{15}N (pesado) para marcar las cadenas de ADN progenitoras



Este resultado fue observado por Meselson y Stahl. Después de dos replications en ^{14}N la mitad de las moléculas de ADN eran ligeras y la otra mitad, híbridas, es decir, con densidad intermedia, justo como lo predice la replicación semiconservadora

Hamilton Smith, Daniel Nathans, Werner Arber

En **1968**, Stewart Lynn y Werner Arber descubrieron los sistemas de restricción de las bacterias. Hamilton Smith, a principios de la década de 1960, en la Universidad de Ginebra, Suiza, descubrió que las bacterias infectadas por virus liberaban unas enzimas (enzimas de restricción), que los inactivan al cortar sus secuencias de ADN.



El enorme potencial del empleo de las enzimas de restricción quedó demostrado por un colega de Smith, Daniel Nathans, de la Universidad Johns-Hopkins, que logró cortar el ADN del virus SV40 (que induce la formación de tumores cancerosos en los simios)



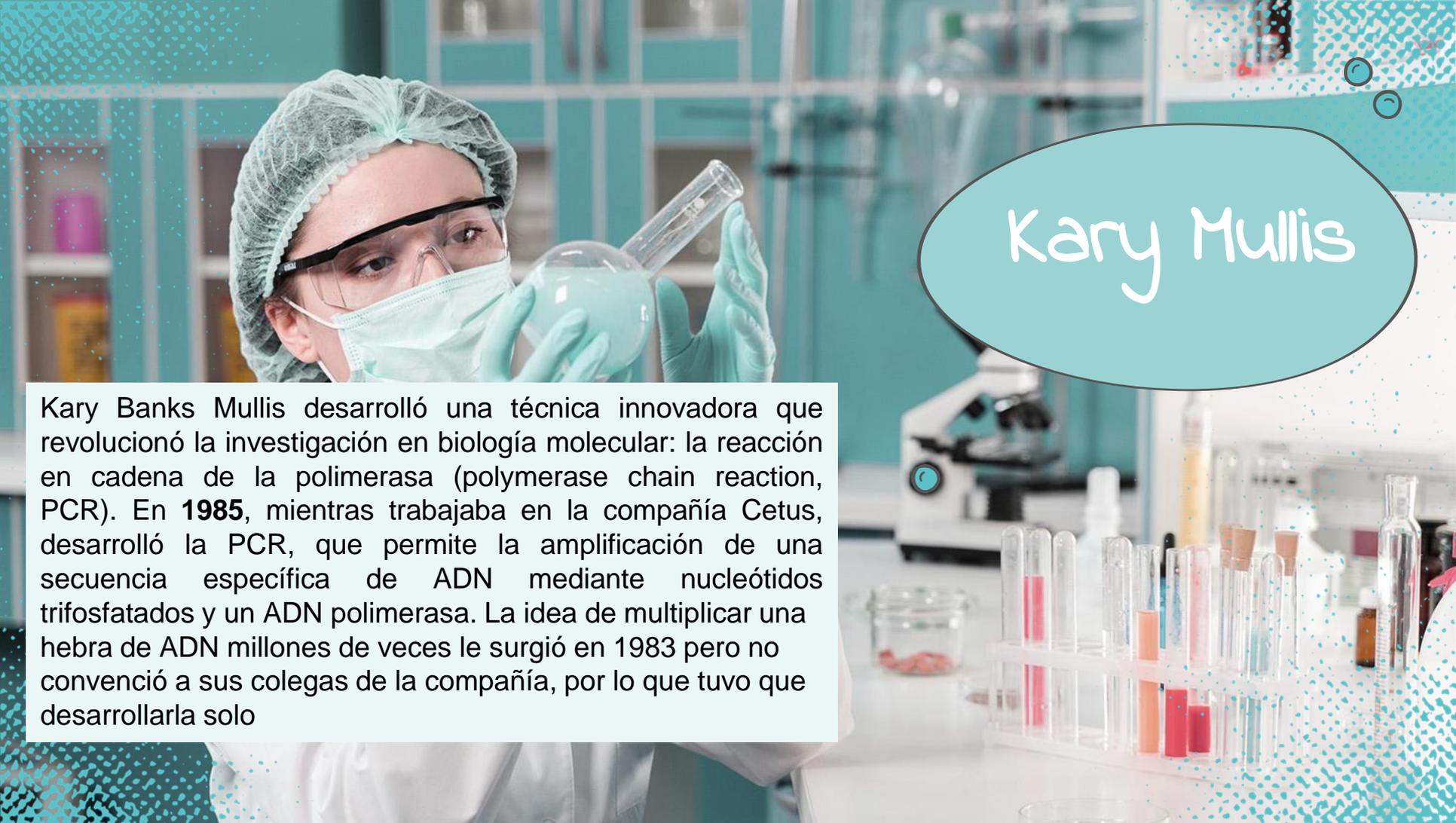
Howard Martin Temin y David Baltimore

En **1970**, Howard Martin Temin, de la Universidad de Wisconsin-Madison, y David Baltimore, del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), de manera independiente descubrieron una nueva enzima denominada transcriptasa inversa o retrotranscriptasa, con función de ADN polimerasa dependiente de ARN.

El principal cuestionamiento acerca de los virus de ARN era si el genoma de estos virus pasaba de padres a hijos como ARN o se integraba al ADN de la célula huésped en alguna etapa de su ciclo viral. Las pruebas de infección y de transformación indicaban que estos virus requerían de la síntesis de ADN.

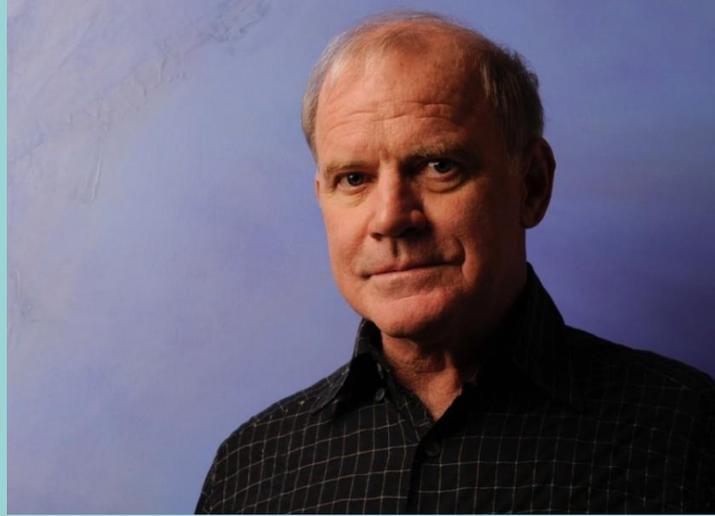


Howard M. Temin y David Baltimore
Fuente: [Nobelprize.org](https://www.nobelprize.org)

A scientist wearing a white lab coat, a light blue hairnet, safety glasses, and a surgical mask is working in a laboratory. She is holding a round-bottom flask with a test tube attached to it. The background shows laboratory equipment like a microscope and test tube racks. A teal speech bubble on the right contains the name 'Kary Mullis'.

Kary Mullis

Kary Banks Mullis desarrolló una técnica innovadora que revolucionó la investigación en biología molecular: la reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR). En **1985**, mientras trabajaba en la compañía Cetus, desarrolló la PCR, que permite la amplificación de una secuencia específica de ADN mediante nucleótidos trifosfatados y un ADN polimerasa. La idea de multiplicar una hebra de ADN millones de veces le surgió en 1983 pero no convenció a sus colegas de la compañía, por lo que tuvo que desarrollarla solo



Por esta invención, de gran valor en biotecnología y como herramienta de investigación científica y forense, en **1993** recibió el Premio Japón y el Premio Nobel de Química, compartido con el canadiense Michael Smith. Cetus, la compañía en que trabajaba Mullis, le dio una recompensa de 10 000 dólares por la invención de la PCR y luego vendió la patente por 300 millones de dólares a Roche Molecular Systems.



Primer tratamiento de terapia génica con éxito en niños (1989)

En la década de **1980** se propició el advenimiento de la terapia génica, el uso de genes para el tratamiento de enfermedades. Esta estrategia terapéutica se consolidó en 1989, cuando se llevó a cabo el primer protocolo clínico

Las razones de su elección para este tratamiento son las siguientes:

1. La deficiencia de ADA es la enfermedad congénita de inmunodeficiencia más estudiada, ya que la secuencia del ARNm y del gen que codifica para ADA se identificaron tempranamente (1983).
2. La función de la enzima está perfectamente dilucidada.
3. La producción de tan sólo el 10% de los niveles normales de la enzima ADA es suficiente para establecer una función inmune en el paciente. Por el otro lado, la sobreproducción de ADA superior a 50 veces los valores normales sólo ocasiona una ligera anemia hemolítica.
4. Se ha demostrado que las células genéticamente corregidas tienen una ventaja selectiva en cuanto al crecimiento frente a las células no modificadas.



Proyecto del Genoma Humano (1990)

El Proyecto del Genoma Humano (PGH) fue un proyecto internacional de investigación científica con el objetivo fundamental de determinar la secuencia de pares de bases que componen el ADN e identificar los aproximadamente 30 000 genes del genoma humano, desde un punto de vista físico y funcional

El genoma humano está constituido por 3000 millones de pares de bases.

- Existen 25000 genes codificantes.
- La homología en la secuencia de ADN entre individuos es del 99.99%.
- La especie más cercana filogenéticamente al ser humano es el chimpancé, con 99.9% de homología en su secuencia de ADN.



Clonación del primer mamífero (1997)

La oveja Dolly, que vivió del 5 de junio de 1996 al 2 de enero de 2003, fue el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta. Sus creadores fueron Ian Wilmut y Keith Campbell, científicos del Instituto Rolen de Edimburgo (Escocia). Dolly fue una oveja resultado de una transferencia nuclear desde una célula donante diferenciada (de glándula mamaria) a un óvulo no fecundado y anucleado. Cinco meses después nacía

Dolly, la única cría resultante de 277 fusiones de óvulos anucleados con núcleos de células mamarias.

A pesar de que la expectativa de vida de la raza Finn Dorset, a la que pertenecía Dolly, es de 11 a 12 años, tuvo que ser sacrificada debido a una enfermedad progresiva pulmonar a los ocho años de edad. La necropsia demostró que tenía cáncer de pulmón, causado por un retrovirus.

