

HISTORIA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Introducción

La historia de la biología molecular implica muchas historias y todas ellas se encuentran entrelazadas. Sería muy complicado tratar de describirlas de manera individual y más si se presta atención a todos los acontecimientos que han tenido impacto en esta ciencia.

Han sido muchos hechos históricos los que han dado pauta a la rama de la ciencia que hoy conocemos como biología molecular. Esta serie de acontecimientos generaron información fundamental que ayudó a entender la fisiología y autonomía de los seres vivos.

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). Sin embargo, se trata de una imagen puramente in vitro de un organismo viviente. 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.

CHARLES DARWIN

Esta historia comienza a principios del siglo xix, cuando charles darwin propuso la teoría del origen de las especies, en la que se plantea la preservación de las características más favorables de un organismo como consecuencia de un cambio en la secuencia del adn, lo que en la actualidad se conoce como *mutación*.

GREGOR MENDEL

Posteriormente, en 1865, Johann Gregor Mendel, un monje agustino, publica sus experimentos con plantas híbridas, y llama a los resultados de su investigación “**leyes de la herencia**”, por lo que se le considera el padre de la genética.

FRIEDRICH

Entre 1868 y 1869, el químico suizo Friedrich Miescher, siendo posdoctorado en el laboratorio de Hoppe-Seyler (el acuñador del término *biochimie*), aisló los núcleos a partir de células presentes en pus de vendajes quirúrgicos, y comprobó que los núcleos contenían una sustancia química homogénea y no proteica a la que denominó **nucleína** (el término *ácido nucleico* fue acuñado posteriormente, en 1889, por Richard Altmann). Según sus palabras, la nucleína es una “sustancia rica en fósforo localizada exclusivamente en el núcleo celular”; así, preparó el camino para la identificación de la molécula portadora de la información hereditaria, el ADN. Ese hecho excepcional hizo que Hoppe-Seyler decidiera demorar hasta 1871 la publicación de estos resultados, a la espera de la confirmación definitiva.

GENÉTICA Y EVOLUCIÓN: DEFINICIÓN OPERACIONAL DEL GEN

Darwin proporcionó una explicación descriptiva, plausible, pero no mecánica de la diversidad biológica. El asunto es: si todos los organismos vivos tienen un origen común, ¿qué función biológica es común para todos, se transmite de padres a hijos y es modificable para generar la diversidad biológica? En su tiempo, Darwin no podía responder estas cuestiones.

Fue precisamente el planteamiento de estas cuestiones lo que dio origen a la genética, la disciplina que estudia cómo se transmite y modifica la información biológica. La primera señal de la existencia de información genética heredable se debe a Gregor Mendel, un monje agustino que demostró que la forma o el color de los guisantes se transmite fielmente de una generación a otra.

Sin embargo, el progreso de la genética en el siglo XX se debe en gran parte a la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, un organismo que se ha convertido en el objeto de estudio

clásico de investigación en genética, ya que se cría fácilmente en el laboratorio, su ciclo biológico es muy corto –lo que resulta muy útil para estudiar la herencia de los diversos caracteres de una generación a otra– y resulta totalmente inocua para los humanos. Los estudios en *Drosophila* permitieron identificar muchos caracteres heredables concretos – genes–, demostraron que están localizados y alineados en el núcleo de las células en unos orgánulos llamados cromosomas y que cada gen está situado en una posición específica del cromosoma. También demostraron que en la naturaleza aparecen variaciones heredables – mutaciones– de los genes y que estas mutaciones son la fuente de variación biológica necesaria para el proceso evolutivo. Estas mutaciones también se pueden inducir de forma artificial mediante irradiaciones o el uso de compuestos químicos. En conjunto, lo que la genética de *Drosophila* descubrió es que el motor real de la evolución son los genes, que constituyen la información genética heredable y que son modificables.

Después de más de un siglo de investigaciones en esta mosca, el conocimiento de su genética es el más completo del reino animal y se han desarrollado unos conceptos y tecnologías que permiten realizar experimentos que no se pueden hacer en ninguna otra especie.

NATURALEZA DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

El problema que surgió a continuación, aproximadamente en los años cuarenta del pasado siglo, era conocer la naturaleza física del gen; cuál era su composición química.

La solución a este problema dio lugar a lo que yo llamo la segunda revolución de la biología: la dilucidación por Watson y Crick de la naturaleza y estructura de la información genética, el ADN. El famoso artículo publicado en la revista *Nature* el año 1953 fue el comienzo de una revolución biológica destinada a cambiar el propio rumbo de la humanidad. El ADN es una molécula con estructura de doble hélice formada por dos largas cadenas de moléculas de un azúcar –deoxi-ribosa– unidas por fosfatos. Conectando ambas cadenas, como peldaños de una escalera, otras moléculas llamadas bases nitrogenadas mantienen la estabilidad de la

estructura. Como notaron inmediatamente watson y crick, la propia estructura de la molécula explica el mecanismo de replicación dando lugar a moléculas iguales y, por lo tanto, asegurando la fidelidad de la información biológica a través de generaciones.

Pero además, la estructura del adn indicaba que la información biológica radicaba en la secuencia a lo largo de la molécula de las cuatro bases nitrogenadas llamadas timina (t), guanina (g), adenina (a) y citosina (c). Lo que un organismo hereda de sus progenitores y que va a condicionar sus características biológicas es simplemente una secuencia escrita en un lenguaje de cuatro letras.

El descubrimiento de la estructura y función del adn modificó el enfoque experimental de la biología: todos los organismos están cifrados en un lenguaje de cuatro letras, a, t, c y g. A partir de entonces la biología se centró en el estudio del adn, sus propiedades y su estructura. La primera secuencia completa de adn que se obtuvo de un organismo, el bacteriofago øx174, contiene 5.000 letras –llamadas bases–. Por comparación la secuencia de adn de un gusano nemátodo consta de 90 millones de pares de bases; la secuencia de la mosca del vinagre drosophila consta de 120 millones de pares de bases y la del ser humano consta de 3.300 millones de pares de bases. Cada una de estas secuencias representa una especie de fórmula para construir la especie en cuestión.

Un código genético universal

El problema es que los procesos vitales no están catalizados por el adn, sino por las proteínas; el adn es simplemente una receta que ha de ser traducida en toda la variedad de proteínas, unas 3.000 básicas, que se encargan de las funciones vitales, entre ellas de la propia replicación y expresión del adn.

Las proteínas están constituidas por combinaciones de 20 aminoácidos, de forma que cada proteína es diferente de las demás debido a que está formada por una secuencia específica de

aminoácidos. Así pues, hay que traducir la secuencia de cuatro bases heredada de los progenitores en secuencias de 20 aminoácidos para producir las proteínas que son el sostén de las funciones biológicas. El desciframiento del código de traducción, el código genético, fue uno de los grandes primeros éxitos de la biología molecular. Los laboratorios de ochoa, nirenberg y brenner fueron decisivos para descifrar el mecanismo de traducción. Estos investigadores demostraron que cada aminoácido está codificado por una secuencia específica de tres bases —triplete—, asegurando de ese modo que cada gen, que es una secuencia particular del adn total, se traduce en una proteína específica. El triplete aag codifica para el aminoácido lisina, mientras que gca codifica alanina y aga arginina. De esta forma el adn de secuencia aaggcaaga se traduciría en la secuencia de aminoácidos lisina-alanina-arginina

NACIMIENTO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR Y DESCUBRIMIENTO DEL ADN

El análisis de la naturaleza química de los cromosomas generó el descubrimiento del ácido desoxirribonucleico o adn. En 1926, phoebus levene propuso por primera vez un modelo para su conformación: el tetranucleótido plano.

En 1938 se acuñó por primera vez el termino de biología molecular, enfocándose principalmente al estudio de las macromoléculas. Desde entonces nace la biología molecular como área de conocimiento independiente, tal cual la conocemos hoy.

De este concepto surgieron dos vertientes. La primera fue la 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. Más adelante surgió la vertiente informacionista, cuyo objetivo era estudiar cómo la información se transfiere entre generaciones.

Con gran interés se incorporaron físicos nucleares al estudio de los problemas biológicos. Es especialmente relevante que su integración fue determinante para el desarrollo de la biología molecular. Entre los físicos más destacados se encuentran niels bohr, marie curie y max

delbrück, reconocido por su trabajo con bacteriófagos. También erwin schrödinger, quien publicó el libro *¿qué es la vida?*, donde indica que las leyes de la física son inadecuadas para explicar las propiedades del material genético y, en particular, su estabilidad durante innumerables generaciones.

DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

El descubrimiento de que el adn es el manual de instrucciones para hacer un ser vivo y el desciframiento de los mecanismos básicos de la función génica, el código genético y la manufactura de proteínas, marcan el comienzo de la biología molecular. El estudio del adn, su estructura y sus propiedades se convirtió en el principal foco de esta disciplina a partir de los años setenta del pasado siglo. Esta concentración de esfuerzos ha dado lugar a conceptos y técnicas extraordinariamente poderosas que permiten manipular el adn con gran eficiencia. Son estas técnicas las que permiten el clonaje de genes, la generación de animales y plantas transgénicas, la posibilidad de terapia génica y los proyectos genoma. La generación de organismos transgénicos, esto es, organismos a los que se les ha introducido genes de otra especie, se deriva del hecho de que todos los adn, de cualquier origen, son químicamente idénticos y que un gen es simplemente un fragmento de adn. Esto permite mezclar por métodos químicos fragmentos de adn —genes— de origen heterólogo. Una vez que se han desarrollado métodos para introducir estos fragmentos en el organismo receptor, éste dispone ahora de un gen de origen diferente. Un ejemplo claro lo constituyen, por ejemplo, las estirpes de levaduras a las que se les ha introducido el gen humano que codifica para la insulina. Mediante este procedimiento las levaduras transgénicas manufacturan insulina humana.

El gran desarrollo de estos procedimientos en años recientes ha permitido generar plantas —trigo, soja, arroz, etc., que ya están en el mercado— y animales transgénicos de muchas especies, ratas, ratones, cerdos, moscas, etc. Es importante señalar que los métodos que se utilizan para las varias especies animales son muy parecidos y constituyen la base de aplicaciones para su uso terapéutico en la especie humana, con objeto de curar enfermedades genéticas mediante terapia génica. En el año 2000 se publicó en la revista science el primer ensayo de terapia génica mediante el que se logró curar una inmunodeficiencia severa a

varios niños. Desgraciadamente, estos ensayos se tuvieron que interrumpir debido a efectos perjudiciales del procedimiento; tres de los niños curados desarrollaron posteriormente un cáncer. Este ejemplo ilustra, al mismo tiempo, el potencial de estos nuevos métodos y el hecho de que todavía están en una fase muy temprana de su desarrollo. Dada la velocidad con la que se está progresando es de esperar que estén disponibles en un futuro no demasiado lejano.

El futuro de la biología molecular está enfocado en gran parte al diagnóstico rápido y específico de las enfermedades sintomáticas y presintomáticas, es decir, basado en antecedentes familiares. El avance ha sido tan grande que ahora podemos hablar de medicina molecular, terapia génica y farmacogenética.

Por otro lado, también se ha implementado a la biología molecular como herramienta epidemiológica, combinando el poder de las técnicas de biología molecular con el análisis estadístico poblacional. Esto ha permitido medir el efecto de la variabilidad de determinadas regiones génicas sobre rasgos fenotípicos clínicamente relevantes para el desarrollo de enfermedades multifactoriales crónicas tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, aterosclerosis, alzheimer, cáncer y enfermedades autoinmunes y psiquiátricas.

Conclusión

En conclusión, la biología ha tenido un gran avance desde que se comenzó con la evolución y el descubrimiento del ADN y este ha revolucionado la forma de ver las cosas y la evolución de la especie, así como entorno en sí ayudando a la humanidad en la creación de medicamentos para erradicar las enfermedades y hay mucho camino por recorrer ya que no todo se ha descubierto, así como se han ido creando nuevos virus, etc.

