

La larga historia de una molécula: el ADN

Arnaldo Foradori C.¹, Marcela Lagos L.²

UNA INTRODUCCIÓN NECESARIA

El 25 abril de 1953 la revista científica "Nature" de reconocida excelencia, publicó un artículo breve (1 página) en que en forma escueta se sugiere una nueva estructura molecular de ácido desoxirribonucleico (ADN).

En sus párrafos finales los autores anuncian textualmente: "No ha escapado nuestra atención... sugiere un posible mecanismo de copia para el material genético". Esta publicación firmada por los Drs. J. Watson y F. H. Crick fue la clave que desencadenó todo el desarrollo de la Biología Molecular Moderna, amén del premio Nobel para los autores.

Sin embargo, debemos insistir que no fue un hecho aislado, sino una etapa fantástica del largo camino de la historia de la molécula del ADN hasta llegar a ocupar un lugar icónico en el mundo moderno¹.

Además del cincuentenario de la estructura de la molécula del ADN, durante el año 2003 se completó el análisis secuencial de toda la molécula del ADN humano². Es así como nosotros ahora estamos en el umbral de una nueva centuria con el genoma humano totalmente extendido frente a nosotros, siendo a la vez, un asunto intensamente publico y privado. Escrito en el ADN de cada persona está la historia compartida de la evolución de nuestra especie, una maravilla personal de la salud y las enfermedades que podremos encontrar como individuos³.

La larga marcha de la historia del DNA⁴

Hace alrededor de 9 500 años AC (más menos unos 2 500) la Agricultura humana

se inicia en la Región del Río Amarillo en China y en la fértil Medialuna de la Mesopotamia. Se domestican y cultivan las cepas de arroz, mijo, los pastos y las lentejas. Por una paciente selección se van identificando las cepas y sus semillas para el uso humano, reconociendo la magia que en una semilla esta toda la futura planta, iniciándose los primeros cruces y reconociendo el rol de los ascendientes.

Alrededor del año 350 AC el gran Aristóteles en Grecia escribe la "Generación de los Animales", en la que propone que el macho contribuye con el plan y la hembra aporta los materiales para su construcción. Por primera vez la raza humana habla de un plan o proyecto asociado a la formación de un ser vivo.

Trece largos siglos de silencio hasta que en 1600 DC se propone la generación espontánea de un pequeño ser preformado por una mágica fuerza particular (lo vital, y en nuestro caso el Homúnculo).

Por el año 1840 DC, el descubrimiento del microscopio permite evaluar el desarrollo de huevo fecundado (adiós Homúnculo) y experimentalmente también se elimina la generación espontánea (adiós fuerza vital), y el axioma pasa a ser: Omnis vivo ex vivo!

Por el año 1866 DC un monje benedictino curioso descubre las leyes de la herencia de las arvejas, y concluye en forma poco explícita la existencia de factores y leyes de la variación de los caracteres individuales. La Solemne Comunidad Científica Oficial ignora los factores ocultos y las leyes del padre Gregorio Mendel, el fundamento científico de la genética.

Por el año 1869 DC un médico y químico estudia la composición de los núcleos de

1. Profesor Titular, Especialista en Laboratorio Clínico, Laboratorio Biología Molecular. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Instructor Adjunto, Especialista en Laboratorio Clínico, Laboratorio Biología Molecular. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

las células, y así Friedrich Miescher aísla una sustancia propia que bautiza como Nucleína que rápidamente se demuestra que es también un ácido por lo que irrumpe en la Historia del Hombre el Ácido Nucleico.

En 1895 DC Darwin publica su "Origen de la Especies", con el análisis de la progresión por adaptación de los seres vivos sin mención alguna al fenómeno de la herencia.

A principios del siglo veinte, tres botánicos en forma independiente (de Vries, Correns y Tschermak) redescubren las leyes del monje Mendel y demuestran su validez para muchos caracteres de plantas y animales.

En 1902 un médico, Archibaldo Garrod estudia algunas enfermedades que se heredan en ciertas familias acatando las leyes de Mendel, y crea el término de "errores congénitos del metabolismo" identificando los rasgos generales de las enfermedades asociadas a la herencia.

En 1903, un citólogo (Sutton) descubre a las unidades pareadas que se ven durante la división celular y que son fácilmente teñibles, y las propone como las unidades celulares que transportan los factores Mendelianos, apareciendo así los cromosomas.

En ese mismo año otro citólogo (Bovery) demuestra que los cromosomas no desaparecen entre los periodos de división celular, sino que están presentes siempre en toda célula y que solamente se engruesan y se hacen visibles durante la mitosis.

En 1904, William Bateson reconfirma todo lo descrito por Mendel, enfatizando el carácter predecible del modo de la herencia inscritos en la célula. Estos factores o elementos hereditarios son bautizados como genes y el estudio de la herencia como genética.

En 1908 y en forma independiente un matemático (Hardy) y un médico (Weinberg) derivan una formula algebraica sencilla que explica el modo de acción de los genes en los grupos de individuos, se extienden así las leyes de Mendel desde los individuos a las poblaciones y se puede aplicar la genética Mendeliana a la teoría evolutiva de Darwin.

Un embriólogo (Hunt Morgan) en 1910 descubre un par de cromosomas que se asocian al dimorfismo sexual de la mosca de la fruta, sólo un par que diferencian a los machos y las hembras. Este descubrimiento establece las bases genéticas de las diferencias biológicas entre los sexos y la

existencia de factores genéticos que se transmiten solamente si van asociados a los cromosomas sexuales.

En 1913, Morgan y uno de sus estudiantes (Sturtevant) crean el primer mapa genético al demostrar la ubicación de seis factores somáticos en los genes sexuales de la mosca de la fruta.

Alrededor de 1927, se demuestra (Muller) que la irradiación con rayos X induce cambios genéticos permanentes que respetan las leyes Mendelianas, aparecen así las mutaciones y es posible manipular en forma experimental la estructura genética de una especie.

En 1928, un médico y microbiólogo (Griffith) demuestra que es posible transferir de una cepa microbiana a otra un misterioso factor asociado a la capacidad de generar una letal neumonía del ratón de laboratorio. Este factor se asocia a la genética de la bacteria cumpliendo con las leyes de Mendel. Su estructura es una gran incógnita.

En 1929, un Bioquímico curioso (Levene) analiza el ácido nucleico de Miescher y en él describe una molécula de Deoxirribosa, una molécula de ácido ortofosfórico y cuatro bases nitrogenadas heterocíclicas, las que llamará bases del Ácido Nucleico o Nucleótidos. El Ácido Nucleico de Miescher et al. es ahora el desoxiribonucleico: ha nacido el ADN. Sin embargo, estos hallazgos no se asocian al factor de transformación de Griffith, y menos aun a la estructura de los pares Mendelianos.

Durante este mismo año otro citólogo analiza cuidadosamente a los cromosomas humanos y nos relata que son 48, al igual que en los simios. El error de Pointer se propaga por 27 años.

Finalizando la segunda guerra mundial en 1944, un trío de investigadores (Avery, McLeod y McCarty) demuestran de una manera convincente que el factor de transformación genética de Griffith es el ácido nucleico y no la proteína bacteriana. Para ello preparan factor de Griffith puro y lo tratan con enzimas que destruyen sólo proteína o ácido nucleico. Sólo cuando se destruye el ADN desaparece la actividad de transformación genética de las bacterias, resultados que favorecen la idea que el ADN es el factor de transformación genética.

En 1949, un bioquímico notable (Linus Pauling) interesado en la genética reconoce en una enfermedad hereditaria (la anemia a

células falciformes) un defecto puntual en la estructura de la hemoglobina y se permite sospechar que de alguna forma la información genética es capaz de determinar la estructura de las proteínas: el ADN de los genes determina la estructura de una proteína funcional.

En 1950, otra pareja de Bioquímicos (Hershey y Chase) demuestran que para los virus que atacan a las bacterias lo fundamental es la inyección de su ADN dentro de la bacteria, siendo irrelevante la proteína viral, reforzando así la idea que es el ADN la molécula que se asocia a la genética biológica.

Un analista cuidadoso en 1952 (Chargaff), estudia la composición de varios tipos de Ácidos Nucleicos y encuentra cantidades iguales de algunas bases nitrogenadas, por ej. Adenina y Timina y por otro lado Guanina y Citosina, la estructura del ADN es una gran incógnita pero esta definida su estequiometría.

En el mismo año 1952, en Inglaterra un físico dedicado a la cristalografía y su discípula (Wilkins y Franklin) revelan que la estructura espacial de algunos cristales de ADN húmedos es repetitiva, reiterándose una estructura en el espacio. No se formulan modelos de esta estructura cuasi cristalina, pero se explicita que no es una estructura especial sencilla.

En 1953, un físico y un bioquímico (Watson y Crick) proponen un modelo molecular helicoidal doble de la estructura del cristal de ADN, desencadenando la Biología Molecular Moderna.

CONCLUSIONES

Grandes progresos en la medicina de los últimos cincuenta años se han producido gracias al desciframiento de la molécula de ADN. La genética, que es estudio de los genes individualmente y sus efectos, y la genómica, término acuñado 15 años atrás, que es el estudio de los genes, sus funciones y sus interacciones en el genoma, han permitido incrementar enormemente el conocimiento de la biología de la enfermedad y la salud, en una forma no imaginable hace unos pocos años, y por lo tanto han modificado también la práctica de la medicina.

Estos cincuenta años han sido llamados la era pregenómica, y en abril de este año se ha dado comienzo a la ERA GENOMICA, gracias a la finalización de la secuencia del genoma humano, publicada solo once días previos al aniversario de los 50 años de la publicación de Watson y Crick.

REFERENCIAS

- 1.- *DNA Double helix*. Historical Timeline. A short history of Genetics and Genomics. Ricki Lewis and Bernard Possidente. Cold Spring Harbor Laboratory 2003. <http://www.dna50.org/main.html>
- 2.- *Building on the DNA revolution*. Science 2003; 300: 277-96.
- 3.- *Human Genome*: Reaching Their Goal Early, Sequencing Labs Celebrate Science 2003; 300: 409.
- 4.- *DNA Science: A first course* (2nd Edition) Capítulo 8: Applying DNA Science to Human Genetics and Evolution Cold Spring Harbor Laboratory 2003 <http://www.dnai.org/index.html>

AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: www.scielo.cl en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.