

# El premio nobel alrededor del ADN

## Nobel prizes about DNA

Recibido: febrero 15 de 2016 | Revisado: marzo 17 de 2016 | Aceptado: mayo 12 de 2016

DULCE DELGADILLO-ÁLVAREZ<sup>1,2</sup>

### ABSTRACT

The Nobel Prize is an international award given annually to individuals or institutions that have made investigations, discoveries or contributions to humanity in the immediate previous year or during the course of their life. The awards were instituted in 1895 as the last will of Swedish chemist Alfred Nobel and began to be distributed in 1901. Two of the specialties in which the prize is awarded are Chemistry and Physiology or Medicine. The purpose of this brief review is to count those researchers who have earned this award in the disciplines mentioned from 114 years ago and whose work has orbited around the deoxyribonucleic acid or DNA. We mention studies on its discovery, structure and molecular characterization of this and of the other molecules that in coordination with it turn it into the molecule responsible for storing and transmitting genetic information of all organisms that inhabit our planet.

*Key words:* Nobel Prize, deoxyribonucleic acid, discovery, structure, molecular biology

### RESUMEN

El Premio Nobel es un galardón internacional otorgado cada año a personas o instituciones que hayan realizado investigaciones, descubrimientos o contribuciones a la humanidad en el año inmediato anterior o en el transcurso de su vida. Los premios se instituyeron en 1895 como última voluntad del químico sueco Alfred Nobel y comenzaron a entregarse en 1901. Dos de las especialidades en las que el Premio es otorgado son en Química y en Fisiología o Medicina. El objetivo de esta breve revisión es hacer un recuento de aquellos investigadores que han sido merecedores de este galardón en las disciplinas citadas desde hace 114 años y cuyos trabajos han orbitado alrededor del ácido desoxirribonucleico o ADN. Se mencionan estudios sobre su descubrimiento, estructura y caracterización molecular tanto de esta como de las moléculas que, en coordinación con él lo hacen ser la molécula encargada de almacenar y transmitir la información genética de todos los organismos que habitan nuestro planeta.

*Palabras clave:* Premio Nobel, ácido desoxirribonucleico, descubrimiento, estructura, biología molecular

<sup>1</sup> Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Apartado Postal 14-740, 07360 México, DF, México.

<sup>2</sup> E-mail: dulmadelca@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

En ocasión del otorgamiento del Premio Nobel de Química 2015 a tres científicos, el sueco Tomas Lindahl, el estadounidense Paul Modrich y el turco Aziz Sancar, por sus estudios sobre la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), es propicio hacer un recuento del significado de esta molécula.

El ADN es la molécula que define las características fenotípicas y, de manera más importante, genotípicas de todos los organismos de nuestro planeta. Su obvia trascendencia ha sido terreno de numerosas investigaciones. Las últimas décadas del siglo XIX fueron testigos el inicio de los estudios sobre este material los mismos que han continuado de manera ininterrumpida hasta nuestros días. Dada su importancia y como consecuencia de la misma, la revelación de sus características estructurales y funcionales ha sido objeto del otorgamiento de uno de los galardones más importantes del mundo, el Premio Nobel.

De hecho, desde 1901, año en que comenzó a otorgarse esta distinción, han sido más de 20 los científicos que lo han recibido por el trabajo realizado alrededor de la molécula de ADN. Las especialidades en las que se han ubicado los trabajos de estos investigadores son Química y Fisiología o Medicina. Y, aunque no han sido los únicos científicos que han contribuido al conocimiento de esta molécula, el objetivo de esta revisión es hacer un recuento que, aunque breve, pretende destacar las aportaciones que tanto ellos, como algunos otros que no han alcanzado el galardón, han dejado a la humanidad en este campo.

### Descubrimiento del ADN

Los primeros estudios acerca del ADN se remontan al breve espacio comprendido entre 1869 y 1871. En ese período el médico suizo Friedrich Miescher aisló del núcleo de leucocitos obtenidos de vendas quirúrgicas desechadas de un hospital, una sustancia a la que llamó nucleína. En la caracterización de este material, Miescher encontró que era resistente a las proteasas, que estaba formado por átomos de carbono, nitrógeno e hidrógeno y que no contenía grupos sulfuro pero sí grupos fosfato (Dahm, 2008). Miescher amplió sus estudios a otros tipos celulares como células espermáticas de salmón, ranas y pollos entre otros animales y aisló nucleína de todos ellos separándola además de una proteína básica a la que llamó protamina (Dahm, 2008; James, 1970).

Después de 30 años de los estudios de Miescher, y luego de ser instituido el Premio Nobel en 1901, se otorgó el primer galardón relacionado con la molécula de ácido desoxirribonucleico. Se trató del Premio Nobel de Química de 1902. El reconocimiento recayó en Hermann Emil Fischer, un químico alemán que en 1898 logró sintetizar las purinas entre las que se encuentran la adenina y la guanina; el papel estructural de estas moléculas en la cadena de ADN fue demostrada a la postre (Nobel Prize).

Posteriormente, fue el médico alemán Albrecth Kossel quien continuó los estudios sobre la nucleína. Kossel y uno de sus discípulos, el bioquímico Phoebus Levene, probaron que la sustancia aislada por Miescher era una molécula compuesta de una porción proteica y otra no proteica siendo esta última un ácido formado por cuatro bases nitrogenadas (llamadas citosina (C), timina (T), adenina (A) y guanina (G), el azúcar desoxirribosa y un grupo

fosfato. En 1910, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue otorgado a Kossel por sus contribuciones en el desciframiento de la química de los ácidos nucleicos y las proteínas descubriendo que los primeros son la base de la molécula de ADN, sugiriendo además que constituyen la sustancia genética de la célula (Ortíz, 2003; Portin, 2014.).

Los trabajos para mostrar la relevancia del ADN como el material que almacena y transmite la información genética de todos los organismos fueron realizados por el médico genetista británico Frederick Griffith y por el biólogo estadounidense Thomas Hunt Morgan.

El trabajo que Griffith publicó en 1928 mostraba la transformación de cepas de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (Griffith, 1928). Griffith empleó dos cepas de esta bacteria: la S, de naturaleza virulenta, y la R no virulenta. Griffith obtuvo una preparación de la cepa virulenta S muerta con calor y la inoculó en ratones no causando la enfermedad en ellos. Sin embargo, cuando esta cepa muerta se inoculaba junto con la cepa no virulenta R viva, los animales morían. Al aislar las bacterias de los ratones muertos Griffith encontró que la cepa no virulenta R, ahora presentaba características de la cepa S (Griffith, 1928).

Años después, la fracción biológicamente activa de la cepa virulenta S fue purificada por los también médicos genetistas Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty quienes la usaron para transformar bacterias de la cepa R. El resultado encontrado por estos investigadores fue similar al de Griffith pues la cepa transformada presentaba características similares a las de la cepa S. Más aún, al ampliar

la caracterización de esa fracción purificada se encontró que, dentro de los límites de la metodología empleada en esa época, no contenía proteínas, lípidos unidos o polisacáridos serológicamente reactivos sino que consistía principalmente (o solamente) de una forma altamente polimerizada de ácido desoxirribonucleico. Así, la conclusión de estos estudios fue que el ADN es la unidad fundamental del principio de transformación de *Pneumococcus* (Avery, MacLeod, & McCarty, 1944).

Por otro lado, el trabajo de Morgan se centró en la idea de la teoría cromosómica de la herencia que postula que los genes están en los cromosomas y que aquellos que se encuentran en un mismo cromosoma tienden a heredarse juntos, proponiendo para ello el término de genes ligados. Como resultado de sus estudios, Morgan propuso que los genes están en los cromosomas, que su disposición es lineal, uno detrás del otro y que, mediante el entrecruzamiento de las cromátidas homólogas, se produce la recombinación genética (Morgan, 1915). En 1933, Morgan recibió el galardón en Fisiología o Medicina por su trabajo.

Luego de Morgan transcurrieron 13 años, para que el Premio Nobel fuera nuevamente otorgado a un estudioso del ADN. Así, en 1946 el reconocimiento, también en la especialidad de Fisiología o Medicina, lo recibió Hermann Joseph Muller quien inició sus estudios bajo la dirección del mismo Thomas Hunt Morgan. Muller recibió el premio por sus descubrimientos acerca de la acción de los rayos X como productores de mutación, esto es, la acción de las radiaciones sobre las células o, mejor dicho, sobre el material genético que éstas contienen (Muller, 1946).

En dos años consecutivos, 1957 y 1958, dos científicos más recibieron el Premio Nobel de Química por sus estudios relacionados con los ácidos nucleicos. En 1957 el premio lo recibió Alexander Robertus Todd. Este químico escocés enfocó su trabajo en la determinación detallada de la estructura química de los dos tipos de ácidos nucleicos conocidos: el ADN y el ácido ribonucleico o ARN. El objetivo principal de Todd era conocer en detalle la estructura química de los ácidos nucleicos pues esto sería un gran avance en el conocimiento de la estructura precisa de los nucleósidos individuales y la posición y naturaleza de las uniones o enlaces entre ellos llevaría a su vez a entender sus funciones biológicas.

En un artículo publicado en 1954 Todd, resumió esquemáticamente que del rompimiento hidrolítico de los ácidos nucleicos se obtienen nucleótidos, después, nucleósidos más ácido fosfórico y por último purinas o pirimidinas y D-ribosa o 2-deoxy-D-ribosa. En el mismo trabajo, Todd describe las reacciones químicas necesarias para la síntesis de las cadenas de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico (Todd, 1954).

En 1958, el galardón recayó en el científico inglés Frederick Sanger quien logró dilucidar la secuencia de aminoácidos de la insulina (Sanger & Tuppy, 1951a, 1951b). La trascendencia del trabajo de Sanger se vio complementada con el trabajo de los científicos que, también en ese año, recibieron el Premio Nobel pero en la especialidad de Fisiología o Medicina. Se trató de George Beadle, Edward Tatum y Joshua Lederberg cuyos trabajos establecieron que los genes proveen la información necesaria para ordenar los aminoácidos de una proteína proponiendo la célebre frase

“un gen, una proteína” (Nobel Prize).

Estos antecedentes sentaron las bases para que, 22 años más tarde, Sanger fuera nuevamente galardonado con el Premio Nobel de Química. Así, en 1980, Frederick Sanger compartió la distinción con Walter Gilbert y Paul Berg por el desarrollo de la técnica para secuenciar moléculas de ADN (Maxam y Gilbert, 1977; Sanger, Necklen y Coulson, 1977). El desarrollo de las técnicas de secuenciación de ADN fue el fundamento para proyectos tan ambiciosos como el Proyecto Genoma Humano.

Cabe mencionar que, volviendo a 1958, el químico de profesión pero que había centrado su trabajo en estudios de genética y biología molecular, Matthew S. Meselson y el biólogo molecular Franklin W. Stahl publicaron los resultados de un ingenioso experimento en el que probaron que el ADN se replicaba de manera semiconservativa; es decir, la doble cadena se abría y cada cadena sencilla servía como molde para la síntesis de una cadena doble nueva (Meselson y Stahl, 1958).

En 1959, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina se otorgó al bioquímico estadounidense Arthur Kornberg y al médico español Severo Ochoa por su trabajo sobre las maquinarias moleculares encargadas de la replicación del ADN así como de su transcripción a ARN. Estos científicos encontraron, respectivamente, las enzimas ADN polimerasa (Lehman, Bessman, Simms y Kornberg, 1958) y ARN polimerasa (Mii y Ochoa, 1957), encargadas de estos dos procesos.

Años más tarde, en 2006, el hijo de Arthur Kornberg, Roger David Kornberg también científico, obtuvo el Premio Nobel de Química por



su trabajo sobre la dilucidación de la estructura tridimensional del complejo de transcripción, esto es la ARN polimerasa II y los factores de transcripción TFII B, E, F y H, así como la proteína de unión a la caja TATA o TBP (por sus siglas en inglés, *TATA binding protein*) (Asturias y Kornberg, 1999). La importancia de estos estudios es que se encontraron las bases moleculares por las que la información contenida en el ADN se transcribe a una molécula de ARN mensajero o ARNm que a su vez es traducida a una proteína.

### **Revelación de la estructura molecular del ADN y su papel como portador de la información genética**

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1962, fue otorgado a los descubridores de la estructura tridimensional de ADN, el biólogo James Dewey Watson, y los físicos Francis Harry Compton Crick y Maurice Wilkins. En 1950, Watson y Crick coincidieron realizando estudios en la Universidad de Cambridge y compartieron la idea de trabajar con el ADN para encontrar su estructura molecular. En colaboración con Wilkins, Watson y Crick dilucidaron la estructura molecular del ADN basándose en una fotografía de difracción de rayos X de esa molécula. Esa llamada Fotografía 51 fue tomada por la química y cristalógrafa Rosalind Elsie Franklin (Franklin y Gosling, 1953) y fue, como mencionamos, la base para la determinación de la estructura de doble hélice del ADN (Watson & Crick, 1953a).

Además de la belleza estética de la doble cadena de ADN del modelo de Watson y Crick, la molécula tiene implicaciones genéticas y biológicas relevantes descritas por los mismos científicos. Teniendo como base los

trabajos de los investigadores que los precedieron en el estudio del ADN e integrando algunas de sus aportaciones, Watson y Crick describen al ADN como el material que conforma a los cromosomas y por lo tanto a los genes mismos y que, de acuerdo a su modelo, puede autoduplicarse presentando además dos moldes o templados (Watson & Crick, 1953b).

En relación a la estructura química de la molécula señalan que las dos cadenas están unidas por átomos de hidrógeno colocados entre sus bases, que, como habían descrito Kossel y Levene (Ortíz, 2003), son adenina, que se une a timina y citosina, que se une a guanina (Watson & Crick, 1953b). El modelo concordó también con los resultados del trabajo del químico Chargaff. El grupo de este investigador analizó ADN de diferentes organismos y encontró que la cantidad de purinas (adenina y guanina) es siempre muy cercana a la de las pirimidinas (timina y citosina) (Zamenhof & Chargaff, 1950).

Pero todavía habrían de pasar algunos años para que se probara con total contundencia que el ADN es el material a través del cual todos los organismos heredan sus características fenotípicas y genotípicas. Y, sí, los científicos que probaron esto ganaron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1969. Se trató del biotecnólogo Alfred Hershey, el físico alemán Max Ludwig Henning Delbruck y el médico italiano Salvador E. Luria.

En 1952, Hershey y la bióloga Martha Cowles Chase realizaron un experimento con el fago T2. Como otros fagos, el T2 está constituido solamente por ADN y una cápside proteica. Hershey y Cowles marcaron con isótopos radiactivos tanto el ADN como las proteínas del fago, para el

primero usaron  $^{32}\text{P}$  y para las segundas  $^{35}\text{S}$ . Luego de permitir la infección de los fagos marcados a las bacterias se recuperaron los materiales que estaban tanto dentro como fuera de estas encontrando que el ADN estaba en el interior de las células y la cápside fuera de ellas (Hershey & Chase, 1952).

En los años que siguieron hubo un importante avance en la metodología y las técnicas para el estudio del ADN, del ARN y de las proteínas que permiten la replicación del primero y la síntesis de los segundos. A partir de entonces, la Real Academia Sueca de Ciencias otorgó los galardones principalmente en la especialidad de Fisiología o Medicina a científicos cuyos trabajos estaban estrechamente relacionados con la dilucidación de las bases moleculares de la doble hélice de ADN.

#### **Algunas características de la biología de ADN**

En 1965, el Premio Nobel fue otorgado a los científicos franceses Francois Jacob, Andrew Lwoff y Jacques Monod. En su trabajo, Jacob y Monod describieron el control génico a través de la regulación transcripcional y sugirieron la existencia de moléculas de ARN mensajero o ARNm a través del cual se decodifica la información codificada en el ADN para su posterior traducción a proteínas (Jacob & Monod, 1961).

En 1968, recibieron el premio tres científicos, dos de ellos estadounidenses Robert W. Holley y Marshall Warren Nirenberg. El tercero fue el biólogo molecular nacido en la India Británica Har Gobind Khorana. Las investigaciones de estos científicos estuvieron relacionadas con la interpretación del código genético y su función en la síntesis proteica (Holley

et al, 1965; Khorana, 1968; Matthaei, Jones, Martin & Nirenberg, 1962).

Dos años más tarde, en 1970, el biólogo estadounidense David Baltimore descubrió una enzima capaz de realizar la síntesis de ADN usando como molde o templado una cadena de ARN. A esta enzima se le llamó reversa transcriptasa y su descubrimiento fue un parteaguas en el terreno científico pues con ella se contradecía el dogma central de la biología molecular que, desde los años 50's se había establecido y que describía el camino de la información genética en un solo sentido: de ADN a ARN y de este a proteínas (Baltimore, 1970). Fue por el hallazgo de la reversa transcriptasa que, en 1975 David Baltimore recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina compartiéndolo con el genetista Howard Martin Temin, y el médico de origen italiano Renato Dulbecco.

Y en 1978, el premio en la misma especialidad fue otorgado otra vez a tres científicos, al microbiólogo suizo Werner Arber y a dos estadounidenses, el también microbiólogo Daniel Nathans y el médico Hamilton O. Smith. En este caso el reconocimiento fue concedido por su descubrimiento de las enzimas de restricción o endonucleasas de restricción, un tipo de proteínas capaces de reconocer secuencias cortas en la doble cadena de ADN y usarlas como blanco para cortarla en ese punto en concreto. Cada enzima de restricción tiene una secuencia blanco particular dentro de la cadena de ADN y la cortará en cada punto en el que esa secuencia se presente (Nathans & Smith, 1975). Por lo tanto, el uso de las enzimas de restricción permitió dividir las cadenas del ADN lo que condujo al desarrollo de la tecnología del ADN recombinante (Danna, Sack & Nathans, 1973).

En 1989, la Academia otorgó el Premio Nobel de Química a los bioquímicos Sidney Altman y Thomas Robert Cech quienes descubrieron las primeras moléculas de ARN con actividad catalítica. Usando como sistema modelo a *Tetrahymena thermophila*, Cech encontró que la región codificante del ARN ribosomal 26S estaba interrumpida por una secuencia de 413 pares de bases a la que llamó IVS (por sus siglas en inglés, *Intervening Sequence*). Los estudios de Cech revelaron que la IVS se transcribe como parte de un precursor de ARN y posteriormente cataliza su propia escisión por un proceso conocido como splicing (Grabowski, Zaug, & Cech, 1981).

Por otro lado, el grupo de Altman empleó como modelo a las bacterias *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* para caracterizar la actividad enzimática de una molécula llamada Ribonucleasa P o RNaseP. Altman y sus colaboradores encontraron que la RNaseP puede cortar moléculas de ARN precursoras de tRNA. La RNaseP es una ribozima esto es, un ácido ribonucleico que actúa como catalizador del mismo modo que lo hace una enzima o proteína (Guerrier-Takada, Gardiner, Marsh, Pace & Altman, 1983).

En 1993, los Premios Nobel en las especialidades de Química y de Fisiología o Medicina fueron otorgados también a científicos cuyo trabajo estuvo relacionado con los ácidos nucleicos. El Premio de Química fue para el bioquímico estadounidense Kary Banks Mullis quien inventó la técnica llamada reacción en cadena de la polimerasa o PCR (por sus siglas en inglés, *Polymerase Chain Reaction*) (Mullis, 1990). Esta es una técnica totalmente revolucionaria en áreas como la investigación biológica

y médica pues con ella es posible amplificar regiones de ADN pudiendo ser estas de unos pocos cientos de pares de bases hasta del orden de las kilobases. Mullis compartió la distinción con el bioquímico canadiense Michael Smith cuyo trabajo estuvo enfocado a la recodificación del ADN en puntos concretos, lo que denominó mutagénesis dirigida y que tiene como objetivo variar la composición, forma y propiedades de las proteínas (Pielak, Mauk & Smith, 1985).

Encuanto al premio en la especialidad de Fisiología o Medicina de ese mismo año, este fue otorgado a los científicos Richard John Roberts y Phillip Allen Sharp por su descubrimiento de los intrones. Los intrones son las regiones de ADN que se transcriben a ARN pero no se traducen en proteína pues son removidos mediante el proceso de splicing.

Teniendo como modelo al adenovirus 2, Roberts y Sharp encontraron que, durante la fase tardía de la infección viral, se produce una elevada cantidad de ARN mensajero. A partir de ese material, los investigadores lograron identificar y aislar el ARNm correspondiente al exón viral. Empleando la técnica de R-loops (Thomas, White & Davis, 1976), los autores hibridaron ese ARNm con ADN viral y encontraron que las moléculas híbridas resultantes presentaban fragmentos en el extremo 5' terminal de las moléculas de ADN que no hibridaban con la secuencia complementaria en el ARNm maduro (Berget, Moore & Sharp, 1977; Chow, Gelin, Broker & Roberts, 1977). La relevancia de estos hallazgos es que se determinó que la secuencia de los genes no es continua sino que está fragmentada en secuencias codificables llamadas exones y secuencias no codificables llamadas intrones (Lewin, 2008).

En 2006, se repitió la fórmula de conceder los galardones de las dos especialidades a grupos de investigación cuyos trabajos están relacionados con los ácidos nucleicos. En primer lugar, está el trabajo de Roger David Konenbergh que, como mencionamos antes recibió el premio en la especialidad de Química por dilucidar la estructura tridimensional del complejo de transcripción (Asturias & Kornberg, 1999). En segundo lugar, el premio correspondiente al área de Fisiología o Medicina, se otorgó a Andrew Zachary Fire y Craig C. Mello por sus estudios sobre el ARN de interferencia o siRNA (por sus siglas en inglés, *small interference RNA*).

En sus trabajos, Fire y Mello, emplearon como modelo al nematodo *Caenorabditis elegans*, y demostraron que podían interferir la expresión de genes que codifican para proteínas como miofilamentos; una isoforma de la miosina que es necesaria para la contracción muscular; una proteína con repetidos de ankyrina requerida para la producción de esperma en los organismos hermafroditas y una proteína homóloga a un miembro de la familia MyoD, importante para mantener la motilidad y la forma adecuada del cuerpo del gusano. Esto lo realizaron microinyectando secuencias de ARN de cadena sencilla (sRNA) o doble (dsRNA) correspondientes a los genes mencionados. Al analizar el fenotipo presentado tanto por los nematodos microinyectados como por su progenie se observó que, con una sola excepción, todas las consecuencias fenotípicas de la inyección con dsRNA eran las esperadas por la interferencia del gen correspondiente (Timmons & Fire, 1998).

Dado que el siRNA es un método de silenciamiento de genes puede ser

aplicado entre otras cosas, en terapia génica o en enfermedades como el cáncer en donde se podría bloquear la expresión de oncogenes involucrados con la patología de la enfermedad o aquellos que se relacionan con la resistencia a la quimioterapia y a la radioterapia (Lewin, 2008).

El Premio Nobel de 2009 en la especialidad de Fisiología o Medicina se otorgó a la bioquímica australiana Elizabeth Helen Blackburn, la también bioquímica Carolyn Widney y el biólogo molecular británico- estadounidense Jack William Szostack. El trabajo de estos científicos está relacionado con las secuencias teloméricas y la enzima que las sintetiza: la telomerasa.

Los telómeros son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas ubicadas en los extremos de los cromosomas lineales de eucariotas, su función principal es la de dar estabilidad estructural a estos, participan en la división celular y determinan el tiempo de vida de las estirpes celulares (Blackburn, 1991).

La actividad de la telomerasa se ha encontrado en todas las células en división y generalmente está ausente en las células diferenciadas, es decir, aquellas que ya no se dividen. Los telómeros han sido asociados al envejecimiento y la carcinogénesis pues son los temporizadores de la célula marcando un número determinado de divisiones celulares. Cuando este número se alcanza la célula muere (Lewin, 2008).

Sin telómeros, los extremos de los cromosomas pueden ser reconocidos como fragmentos de ADN viral y ser degradados; sin telomerasa la replicación del ADN no sería completa lo que llevaría a una erosión del material



genético en cada división celular (Szostak & Blackburn, 1982; Greider & Blackburn, 1985).

Los siguientes nombres en la lista de ganadores del Premio Nobel son los científicos con quienes iniciamos este recuento de avances científicos relacionados con los ácidos nucleicos. Como se mencionó antes, en 2015, la Real Academia Sueca de las Ciencias nombró a Tomas Lindahl, Paul Modrich y Aziz Sancar, como los ganadores del premio en la especialidad de Química. El trabajo de estos tres investigadores está enfocado en los mecanismos de reparación del ADN.

En las células de todos los individuos las actividades metabólicas y los factores ambientales pueden llegar a causar daño a las moléculas de ADN. Esto puede conducir a alteraciones en la replicación o la transcripción con el consecuente daño a la viabilidad celular. En consecuencia, todos los organismos han desarrollado mecanismos de respuesta celular contra los daños causados por esos agentes internos o externos que incluyen tanto tolerancia como mecanismos de reparación.

Los mecanismos de reparación del ADN descritos por Lindahl, Modrich y Sancar se mencionan a continuación con sus siglas en inglés: BER, *Base Excision Repair*, que describe la escisión y sustitución de bases de ADN dañadas (Klungland & Lindahl, 1997); NER, *Nucleotide Excision Repair*, que hiende los nucleótidos dañados en secuencias cortas, es decir a manera de oligonucleótidos (Sancar, 1996) y MMR, *Mismatch Repair*, sistema que remueve las bases discordantes (Mu et al, 1997).

En general, los mecanismos de reparación se basan en tres pasos: (1)

reconocimiento del daño; (2) escisión de las bases o nucleótidos dañados y (3) sustitución de las bases o nucleótidos dañados con la participación de una enzima ADN polimerasa ligasa que une a los nuevos elementos a la cadena de ADN (Lewin, 2008).

La reparación del ADN es un proceso necesario para preservar la información genética de las células. Cuando una lesión no es reparada en un gen crítico, por ejemplo como los genes supresores de tumores, se puede incrementar significativamente la formación de un tumor.

## CONCLUSIÓN

Los ácidos nucleicos son las moléculas fundamentales para la aparición y mantenimiento de la vida en nuestro planeta. Son la base para la conservación de las características fenotípicas y genotípicas de todos los organismos que conocemos, incluyendo a nuestra especie. Desde su descubrimiento hasta la revelación de su estructura molecular y aspectos biológicos, el ADN ha sido objeto de estudio de un numeroso grupo de científicos de todo el mundo y el campo de estudio se ha ampliado hacia las moléculas estrechamente relacionadas a él como el ARN y las proteínas. Este breve relato ha intentado recordar y reconocer las aportaciones científicas de los investigadores cuyos trabajos han estado relacionados principalmente con el ADN y que, por sus aportaciones al conocimiento de esta molécula recibieron el Premio Nobel. Sin embargo, no debemos olvidar que a lo largo de la historia ha habido muchos otros estudiosos que, aun cuando no llegaron a recibir el galardón dedicaron sus esfuerzos al conocimiento de la molécula de la vida.

## REFERENCIAS

- Asturias, F. J., & Kornberg, R. D. (1999). Protein crystallization on lipid layers and structure determination of the RNA polymerase II transcription initiation complex. *Journal of Biological Chemistry*, 274(11), 6813-6816.
- Avery, O., MacLeod, M., & McCarty, M. (1944). Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of Pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. *Journal of Experimental Medicine*, 79(2), 137-158.
- Baltimore, D. (1970). RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses. *Nature*, 226(5252), 1209-1211.
- Berget, S. M., Moore, C., & Sharp, P. A. (1977). Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA (adenovirus 2 mRNA processing/5' tails on mRNA/electron microscopy of mRNA-DNA hybrids). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 74(8), 3171-3175.
- Blackburn, E. H. (1991). Structure and functions of telomeres. *Nature*, 350(6391), 569-573.
- Chow, L. T., Gelinas, R. E., Broker, T. R., & Roberts, T. J. (1977). An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA. *Cell*, 12(1), 1-8.
- Dahm, R. (2008). Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Human Genetics*, 122(6), 565-81.
- Danna, K. J., Sack, G. H., & Nathans, D. (1973). Studies of Simian virus 40 DNA: VII. To cleavage map of the SV40 genome. *Journal of Molecular Biology*, 78(2), 363-376.
- Franklin, R. E., & Gosling, R. G. (1953). Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*, 171(4356), 740-741.
- Grabowski, P. J., Zaug, A. J., & Cech, T. R. (1981). The intervening sequence of the ribosomal RNA precursor is converted to circulating RNA in isolated nuclei of *Tetrahymena*. *Cell*, 23(2), 467-476.
- Greider, C. W., & Blackburn, E. H. (1985). Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell*, 43(2 Pt 1), 405-413.
- Griffith, F. (1928). The significance of Pneumococcal types. *Journal of Hygiene (Lond.)*, 27(2), 113-59.
- Guerrier-Takada, C., Gardiner, K., Marsh, T., Pace, N., & Altman, S. (1983). The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell*, 35(3 Pt 2), 847-857.
- Hershey, A. D., & Chase, M. (1952). Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *Journal of General Physiology*, 36(1), 39-56.
- Holley, R. W., Apgar, J., Everett, G. A., Madison, J. T., Marquisee, M.,

- Merril, S. H., . . . Zamir, A. (1965). Structure of Ribonucleic Acid. *Science*, 147, 1462-1465.
- Jacob, F., & Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology*, 3, 318-356.
- James, J. (1970). Mieschers's discoveries of 1869. A centenary of nuclear chemistry. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 18(3), 217-219.
- Khorana, H. G. (1968). Synthesis in the study of Nucleic Acids. *Biochemical Journal*, 109(5), 709-725.
- Klungland, A., & Lindahl, T. (1997). Second pathway for completion of human DNA base excision-repair: reconstitution with purified proteins and requirement for DNase IV (FEN1). *The EMBO Journal*, 16(11), 3341-3348.
- Lehman, I. R., Bessman, M. J., Simms, E. S., & Kornberg, A. (1958). Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid: I. Preparation of substrates and partial purification of an enzyme from *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 233, 163-170.
- Lewin, B. (2008). *Genes IX*. Sadbury MA: Jones and Barlett Publishers.
- Matthaei, H. J., Jones, O. W., Martin, R. G., & Nirenberg, M. W. (1962). Characteristics and composition of RNA coding units. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 48, 666-677.
- Maxam, A. M., & Gilbert, W. (1977). A new method for sequencing DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 74(2), 560-564.
- Meselson, M., & Sthal, F. W. (1958). The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 44, 671-682.
- Mii, S., & Ochoa, S. (1957). Polyribonucleotide synthesis with highly purified polynucleotide phosphorylase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 26(2), 445-446.
- Morgan, T. (1915). Localization of the Hereditary Material in the Germ Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1(7), 420-429.
- Mu, D., Tursun, M., Duckett, D. R., Drummond, J. T., Modrich, P., & Sancar, A. (1997). Recognition and repair of compound DNA lesions (damage and mismatch base) by human mismatch repair and excision repair systems. *Molecular and Cellular Biology*, 17(2), 760-769.
- Muller, H. (1946). Physiological effects on spontaneous mutation rate in *Drosophila*. *Genetics*, 31, 225.
- Mullis, K. B. (1990). Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction. *Annales de Biologie Clinique*, 48(8), 579-582.
- Nathans, D., & Smith, H. O. (1975). Restriction endonucleases in the analysis and restructuring of DNA molecules. *Annual Review*

- of *Biochemistry*, 44, 273-293.
- Nobel Prize. (s.f.). *Nobel Prize*. Recuperado de [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)
- Ortíz, H. (2003). "Encontramos el secreto de la vida". 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN. *Anales Médicos Hospital ABC*, 48(3), 177-188.
- Pielak, G. J., Mauk, A. G., & Smith, M. (1985). Site-directed mutagenesis of cytochrome c shows that an invariant Phe is not essential for function. *Nature*, 313(5998), 152-154.
- Portin, P. (2014). The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. *Journal of Genetics.*, 93(1), 293-302.
- Sancar, A. (1996). DNA excision repair. *Annual Review of Biochemistry*(65), 43-81.
- Sanger, F., & Tuppy, H. (1951a). The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin 2. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochemistry Journal*, 49(4), 463-481.
- Sanger, F., & Tuppy, H. (1951b). The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *Biochemistry Journal*, 49(4), 481-490.
- Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 74(12), 5463-5467.
- Szostak, J. W., & Blackburn, E. H. (1982). Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*, 29(1), 245-255.
- Thomas, M., White, R. L., & Davis, R. W. (1976). Hybridization of RNA to double-stranded DNA: Formation of R-loops. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 73(7), 2294-2298.
- Timmons, L., & Fire, A. (1998). Specific interference by ingested dsRNA. *Nature*, 395(6705), 854.
- Todd, A. (1954). Chemical structure of the nucleic acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.*, 40, 748-755.
- Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953a). Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737-738.
- Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953b). Genetical implications of the structure of the deoxyribonucleic acid. *Nature*, 171(4356), 964-966.
- Zamenhof, S., & Chargaff, E. (1950). Dissymetry in nucleotide sequence of desoxypentose nucleic acids. *Journal of Biological Chemistry*, 187, 1-14.