

Selección de trabajos de Edward Tatum

Tatum, E., Studies in the biochemistry of microorganisms. Ph.D. Dissertation, University of Wisconsin, Madison.

Tatum, EL. Nutritional Requirements of *Drosophila Melanogaster*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1939 Sep;25(9):490-7.

Tatum, E.L.; Beadle, G.W., Crystalline *Drosophila* Eye-Color Hormone, Science, 1940; 91(2367): 458.

Beadle GW.; Tatum, EL, Genetic Control of Biochemical Reactions in *Neurospora*, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1941; 27: 499-506.

Tatum, EL; Beadle GW. Genetic Control of Biochemical Reactions in *Neurospora*: An "Aminobenzoicless" Mutant. Proc Natl Acad Sci U S A. 1942 Jun;28(6):234-43.

Tatum, EL. X-Ray Induced Mutant Strains of *Escherichia Coli*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1945 Aug;31(8):215-9.

Edward Lawrie Tatum (1909 - 1975)

José L. Fresquet Febrer

Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia
(Universidad de Valencia - CSIC)

Versión en pdf de:
<http://www.historiadelamedicina.org/tatum.html>
(Mayo, 2009)

La primera mitad del siglo XX se desarrollaron de forma extraordinaria las dos disciplinas que son la base de la biología molecular: la genética y la bioquímica. Una de las principales aportaciones en esta línea fue realizada por Beadle y Tatum en 1941. Demostraron que había una correlación entre los genes y los enzimas a través del estudio de las rutas metabólicas implicadas en la síntesis de aminoácidos. Por tanto, los procesos celulares podían estudiarse como reacciones químicas.

Edward Lawrie Tatum nació en Boulder, Colorado, el 14 de diciembre de 1909. Su padre, Arthur Lawrie Tatum fue profesor del Departamento de Farmacología de la Universidad de Wisconsin. Es conocido por introducir la picrotoxina para la intoxicación con barbitúricos y el arsenoxide contra la sífilis. Su madre se llamaba Mabel Webb, y fue una de las primeras mujeres que se graduó en Colorado. Tatum, el farmacólogo, ya había establecido en Wisconsin relaciones con la industria láctea y agroalimentaria, lo que resultó positivo para obtener fondos para el desarrollo posterior de las investigaciones de Beadle y su hijo Tatum.

Tatum estudió química en la Universidad de Chicago y en la de Wisconsin. Obtuvo el grado en 1931. Su tesis de licenciatura trataba sobre el efecto de crecimiento asociando especies de *Lactobacilos* y *Clostri-*

Lederberg, J.; Tatum, E.L., Novel Genotypes in Mixed Cultures of Biochemical Mutants of Bacteria, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 1946; 11: 113-114.

Lederberg, J. ; Tatum, EL, Gene Recombination in *Escherichia coli*, Nature, 1946; 158: 558.

Tatum, EL; Lederberg, J. Gene Recombination in the Bacterium *Escherichia coli*. J Bacteriol. 1947 Jun;53(6):673-84.

Adelberg, EA; Bonner, DM; Tatum, EL. A precursor of isoleucine obtained from a mutant strain of *Neurospora crassa*. J Biol Chem. 1951 Jun;190(2):837-41.

Lederberg, J; Tatum EL. Sex in bacteria; genetic studies, 1945-1952. Science.1953 Aug 14;118(3059):169-75.

Tatum, EL; Shemin, D. Mechanism of tryptophan synthesis in *Neurospora*. J Biol Chem. 1954 Aug;209(2):671-5.

Eberhart, BM; Tatum, EL. A gene modifying the thiamine-requirement of strains of *Neurospora crassa*. J Gen Microbiol. 1959 Feb;20(1):43-53.

Tatum, EL. A case history in biological research. Science. 1959 Jun 26;129(3365):1711-5.

dium septicum y dando lugar al ácido láctico racémico. Después hizo un master de microbiología (1932) y el doctorado en bioquímica (1934) con E.B. Edwin Broun Fred y William Harold Peterson. Su tesis versó sobre la estimulación del *Clostridium septicum* por un factor aislado de la patata, identificado como un derivado del ácido aspártico. Más tarde se vio que era asparagina. Después trabajó con H.G. Wood y con Esmond E. Snell sobre el papel de las vitaminas en la nutrición bacteriana. Uno de los resultados fue demostrar que la tiamina o vitamina B1 era un factor esencial. Entonces ya se estaba comprobando que los principios básicos (aminoácidos, azúcares, lípidos, factores de crecimiento y, más tarde, los ácidos nucleicos, existían en estructuras químicas similares de todas las formas de vida.

Obtuvo después una beca para hacer una estancia de un año en la Universidad de Utrecht (Holanda) donde trabajó con F. Kögl y Niel Fries. El primero de ellos acababa de purificar y cristalizar la biotina, que demostró tener también un papel en la nutrición. El segundo, que procedía de Upsala, pudo definir los requerimientos específicos de un amplio grupo de hongos. Tatum aisló factores de crecimiento de los estafilococos y de algunos hongos. Mientras estaba en Holanda, Beadle se puso en contacto con él. George Beadle, que estaba en Stanford, era siete años mayor que Tatum y se dedicaba a la investigación genética. Trabajaba con la *Drosophila melanogaster* igual que lo hacía Thomas Hunt Morgan en el California Institute of Technology. Necesitaba a un bioquímico y pensó en Tatum. Cuando éste regresó a los Estados Unidos lo hizo a la Universidad de Stanford, California. Fue profesor asociado entre 1937 y 1941 y profesor adjunto entre 1941 y 1945.

En Stanford colaboró con George Wells Beadle hasta 1946. Ambos se nutrieron de ayudas y becas de la industria agroalimentaria, farmacéutica, así como de la Nutritional Foundation. Aparte, Beadle recibió también soporte financiero de la Fundación Rockefeller desde el principio. Esto permitió, entre otras cosas, mantener a los jóvenes investigadores que quisieron dedicarse a la investigación básica en el momento en el que muchos eran movilizados para la Guerra.

Entre 1937 y 1941 se dedicaron a extraer los precursores de los pigmentos de la *Drosophila*. Ephrussi y Beadle analizaron veinticuatro mutantes diferentes que afectaban al color de los ojos de la *Drosophila*. El color silvestre es rojo oscuro y es el resultado de

la mezcla de dos tipos de pigmentos: de las pterinas o color rojo y de los pigmentos marrón o onmocromos. De todos los mutante estudiaron más a fondo el mutante *vermilion* y el *cinnabar* con color bermellón y rojo cinabrio respectivamente. Ambos afectaban a la ruta de formación del pigmento marrón o xantomatina. Beadle y Ephrussi supusieron que los mutantes *vermilion* y *cinnabar* tenían bloqueado algún paso de la ruta que conduce a la formación de los pigmentos del ojo. Llegaron a la conclusión de que el precursor de la ruta era triptófano, la sustancia intermedia primera era formilquinurenina, la sustancia intermedia segunda era hidroxiquinurenina y el pigmento final marrón era la xantomatina. La mutación *vermilion* bloqueaba el paso entre triptófano y formilquinurenina, mientras que la mutación *cinnabar* lo hacía entre formilquinurenina e hidroxiquinurenina. Todo esto y otras observaciones les llevó a postular varias teorías sobre la relación entre genes y reacciones bioquímicas. Sin embargo, la *Drosophila* no era un organismo adecuado para sus trabajos. Revisaron la literatura científica disponible y llegaron a la conclusión de que debían seguir con el moho rojo del pan conocido como *Neurospora crassa*.

GENETIC CONTROL OF BIOCHEMICAL REACTIONS IN
NEUROSPORA*

BY G. W. BEADLE AND E. L. TATUM

BIOLOGICAL DEPARTMENT, STANFORD UNIVERSITY

Communicated October 8, 1941

From the standpoint of physiological genetics the development and functioning of an organism consist essentially of an integrated system of chemical reactions controlled in some manner by genes. It is entirely tenable to suppose that these genes which are themselves a part of the system, control or regulate specific reactions in the system either by acting directly as enzymes or by determining the specificities of enzymes.¹ Since the components of such a system are likely to be interrelated in

Las década de los años veinte, treinta y cuarenta del siglo XX se caracterizaron por un acercamiento de las distintas ciencias de la vida. Había muchas razones para que se aceptara la idea de que el funcionamiento de todos los seres vivos podía explicarse por los mismos mecanismos fundamentales. Sin embargo, en esa época se pensaba que las bacterias eran organismos biológicamente excepcionales, carentes de sexo, sin genes. La bioquímica contribuyó a demostrar que las vías metabólicas, las etapas de transformación de las moléculas de los seres vivos también podían aplicarse a las bacterias. Los trabajos de Beadle y Tatum demostraron que cada una de las enzimas que catalizaban estas etapas esenciales del metabolismo estaban controladas con mucha

precisión por un gen. ¿Cómo imaginar que las mismas etapas en las bacterias fueran independientes? Esta visión unificada de los seres vivos está también detrás del uso de los rayos X que modificaba y alteraba, según demostró Hermann Müller, los genes, y perturbaban el desarrollo de las bacterias. Lo mismo puede decirse de los rayos ultravioleta o de diversos agentes químicos. Iguales dosis, longitudes de onda, actúan de manera similar sobre todos los seres vivos.

En 1941 Beadle y Tatum postularon la existencia de la relación “un gen, una enzima”. Basaron su hipótesis en sus estudios de nutrición de mutantes bioquímicos del moho *Neurospora crassa*. Las técnicas y métodos que desarrollaron fueron decisivos, no sólo para el análisis de la relación gen-enzima, sino también para el estudio de los caminos o rutas del metabolismo intermediario. Para ello fueron de gran ayuda los logros previos de Kogl y Vincent de Vigneaud (Premio Nobel de química de 1955), así como las técnicas desarrolladas por Niels Fries que Tatum conoció en Utrech. También es necesario mencionar el descubrimiento de las mutaciones provocadas de forma experimental por los rayos X; por esta técnica Joseph Muller recibió el Premio Nobel de Medicina en 1946.

Como hemos dicho, Beadle y Tatum utilizaron para sus experimentos la *Neurospora crassa*, un organismo haploide, con un solo juego de cromosomas, que en un determinado momento de su ciclo vital pasa por un estado diploide, con dos juegos de cromosomas, y sufre la meiosis para originar las esporas sexuales. Las ventajas consistían en que se reproducía rápidamente, sus necesidades nutricionales y las rutas bioquímicas eran conocidas y podía llegar a reproducirse de forma sexual y asexual.

El tipo sin mutación de la *Neurospora* puede crecer en un medio simple que contenga glucosa como única fuente carbonada y amoníaco como única fuente de nitrógeno. El tratamiento de este tipo de esporas con agentes mutagénicos, como los rayos X, produce algunas células mutantes que ya no son capaces de crecer en el medio simple. Sin embargo, crecen con frecuencia en dicho medio si se complementa con un metabolito específico, por ejemplo un aminoácido como la arginina.

Estos estudios permitieron concluir que un enzima necesario para la síntesis de la arginina a partir del amoníaco era genéticamente defectuoso en tales mutantes, y a causa de la falta de arginina, la célula no podía producir las proteínas que contenían el aminoácido y el mutante

no podía, por tanto, crecer. Si se aportaba arginina al medio, entonces las células mutantes sí podían multiplicarse. También se vio que los mutantes de *Neurospora* que carecen de la capacidad de sintetizar arginina no son todos iguales; difieren según la etapa específica de la biosíntesis de la arginina que es defectuosa.

Como resultado de sus estudios Beadle y Tatum pudieron demostrar la relación existente entre los genes y la formación de enzimas y, en consecuencia, cómo las reacciones bioquímicas en la intimidad de una célula, cualquiera que sea la categoría biológica del organismo a que pertenece, son teóricamente alterables por mutación de un gen.

El mecanismo de la mutación ha sido utilizado con buenos resultados en la producción de penicilina. El conocimiento del origen mutacional de microorganismos resistentes a la acción de los antibióticos ha sido, igualmente, un hallazgo de gran valor para un mejor uso de ciertos recursos terapéuticos. La teoría formulada por Beadle y Tatum permite interpretar algunos procesos patológicos provocados por defectos genéticos del metabolismo, confirmando la hipótesis sostenida por Garrod en su libro *Inborn error of metabolism*.

Otro de los hitos de la época fue el descubrimiento de la sexualidad bacteriana, fruto de algunas líneas de investigación. Una de ellas fue desarrollada por Tatum y Lederberg, un experimentado investigador y un joven audaz. Lederberg tuvo la idea de poner de manifiesto el fenómeno de la recombinación sexual en las bacterias. Para ello necesitaba mutantes bacterianos análogos a los que habían obtenido Beadle y Tatum con la *Neurospora*. Por entonces Tatum volvía a poner su atención en el mundo de las bacterias. Había obtenido en la *Escherichia coli* mutantes del tipo de los que eran necesarios para realizar la investigación ideada por Lederberg. En 1945 Tatum abandonó Stanford para instalarse en Yale. Lederberg le escribió y le solicitó ayuda. Tatum necesitaba un nuevo proyecto y aceptó el de Lederberg. Lo acogió en su laboratorio en 1946. En menos de seis semanas obtuvo recombinantes bacterianos, lo que mostraba la existencia de un intercambio de material genético y, por tanto, de un fenómeno de sexualidad en las bacterias. Los resultados se expusieron en el Simposio Internacional de Cold Spring Harbor en julio de 1946. Se acababa de meter a las bacterias en el mundo de los seres sexuados. El fenómeno del intercambio genético en las bacterias era extraño y de importancia fisiológica menor, pero

para los biólogos era de suma importancia. Demostraba la unidad de los seres vivos y ofrecía nuevas herramientas para estudiar el funcionamiento de los genes. Durante los diez años siguientes la genética bacteriana tuvo un desarrollo excepcional.

Tatum regresó a Stanford en 1948. Reclutó en Yale a David Bonner para continuar investigando en la biosíntesis del triptófano y reforzar los programas de microbiología. Enseñó biología hasta 1953 y bioquímica desde ese año hasta 1957. La década 1948 a 1958 Stanford fue una Universidad que evolucionó con el crecimiento económico, tecnológico, demográfico y una mayor influencia política de California. El presidente de la Universidad abordó el ambicioso proyecto de reconstruir la Escuela de medicina y convertirla en un gran centro de investigación médica y biológica.

En 1953 Tatum recibió el Premio Remsen de la American Chemical Society. Fue miembro de la National Academy of Sciences, desde 1952, de la American Cancer Society, de la American Chemical Society, de la American Philosophical Society, del consejero de March of Dimes, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, así como de Merck.

En 1957 Tatum fue nombrado miembro y profesor de bioquímica del Rockefeller Institute de Nueva York, donde permaneció hasta su muerte. En 1953 Detlev Bronk, presidente de la National Academy of Science, dejó el John Hopkins para asumir la dirección del Instituto Rockefeller. Su intención era convertirlo en Universidad, así que fue reclutando destacados científicos de todo el país. Entre ellos estaba Tatum. Le fue concedido el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1958 compartido con George Wells Beadle (1903-1989) y Joshua Lederberg (1925-2008), por sus contribuciones al conocimiento del mecanismo genético, el proceso por el cual los genes regulan determinadas transformaciones químicas.

También fue miembro del Consejo de redacción de la revista *Journal of Biological Chemistry*, durante diez años, así como de *Science*, *Biochemica et Biophysica Acta*, *Genetics* y de algunos *Annual Reviews*. Tatum también se implicó en algunos asuntos sociales, como fue el movimiento de los años sesenta que abogó por el control de la natalidad y la planificación familiar.

Se casó con June Alton. Tuvieron dos hijas. Después contrajo matrimonio con Viola Kantor que falleció de cáncer, antes que él, en 1974. Los papeles de Tatum se guardan en los Archivos de la Rockefeller University.

Murió el 5 de noviembre de 1975 en Nueva York de un fallo cardíaco complicado con un emfisema; era un gran fumador.

Bibliografía

—Bearn, A.G., Archivald Garrod and the Individuality of Man, Oxford, Clarendon Press, 1993.

—Crew, F.A.E., Fundamentos de genética, Madrid, Alhambra, 1968.

—Edward Tatum, EN. NNDB (<http://www.nndb.com/people/897/000129510/>). Consultado en mayo de 2009.

—Edward Tatum. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1958. Biography, En: Nobelprize.org (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1958/tatum-bio.html). Consultado en abril de 2009.

—Edward Lawrie Tatum (1909-1975), En: Free Health Encyclopedia (<http://www.faqs.org/health/bios/51/Edward-Lawrie-Tatum.html>); consultado en abril de 2009.

—Lederberg, J., Edward Lawrie Tatum (1909-1975). A biography Memoir, Washington, National Academy of Science, 1990; reprinted from Biographical Memoirs, vol. 59.

—Morange, M., Histoire de la biologie moléculaire, Paris, La Découverte, 1994.