



### Selección de trabajos de Arthur Kornberg

–Kornberg, A. (1942). Latent liver disease in persons recovered from catarrhal jaundice and in otherwise normal medical students as revealed by the bilirubin excretion test. *J. Clin. Invest.* 21:299-308.

–Kornberg, A.; Ochoa, S.; Mehler, A.H. (1948). Estudios espectrofotométricos sobre la descarboxilación de beta-cetoácidos. *J Biol Chem.* Vol. 174 (1): 159-72.

–Schrecker, A.W. ; Kornberg, A. (1950). Síntesis enzimática reversible de flavin-adenina dinucleótido. *J Biol Chem.* , vol. 182 (2): 795-803.

–Kornberg, A., Kornberg, S.R., Simms, E.S. (1956). Metaphosphate synthesis by an enzyme from *Escherichia coli*. *Biochim. Biophys. Acta.*, vol. 20:215–227.

–Lehman, I.R.; Zimmerman, S.B.; Adler, J.; Bessman, M.J.;

## Arthur Kornberg (1918-2007)

José L. Fresquet Febrer  
Universitat de València, España

Versión en pdf de:  
<http://www.historiadelamedicina.org/kornberg.html>

Octubre, 2017

Los descubrimientos de Kornberg fueron decisivos en el desarrollo de la ingeniería genética en los años setenta, además de proporcionar la base para elaborar muchos medicamentos actualmente utilizados para tratar el cáncer y las infecciones virales.

Se le considera el padre de la replicación del ADN. Sostenía que sus estudios eran una prueba evidente de que la investigación básica es fundamental para obtener avances médicos con repercusiones prácticas. Estimuló al gobierno para que subvencionara a los científicos que estuvieran movidos por sus ilusiones y no por intereses económicos o planes estratégicos impuestos. Decía que los descubrimientos a veces eran fruto de la casualidad. Según él, el retorno de la inversión se produciría de forma natural como una fase más del proceso científico [1].

Arthur Kornberg nació el 3 de marzo de 1918 en Brooklyn, Nueva York. Su padre, Joseph Kornberg, era sastre y más tarde montó una pequeña ferretería en Brooklyn. Hablaba varios idiomas de forma autodidacta. Su madre se llamaba Lena Katz. Ambos, judíos, habían emigrado antes de casarse a Nueva York desde la Galicia austríaca, hoy una zona de Polonia [2]. Realizó los primeros estudios en escuelas públicas. Lo hizo después en la Abraham Lincoln High School y más tarde en el City College de Nueva York. Obtuvo el grado de bachiller en biología y química, con honores, en 1937 [3]. En plena gran depresión, mientras estudiaba, Kornberg ayudó a su familia trabajando en sus comercios [4].

Dada su condición de judío le fue difícil ingresar en alguna universidad (Harvard, Cornell y Columbia, entre otras), pero fue aceptado para estudiar medicina en la de Rochester, donde ingresó en 1937. Se graduó en 1941 y completó el

Simms, E.S.; Kornberg, A. (1958). Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid v. Chemical composition of enzymatically synthesized deoxyribonucleic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 44(12): 1191-1196.

–Kornberg, A. (1960). Biologic synthesis of deoxyribonucleic acid (Nobel lecture). *Science*, vol. 131:1503-1508.

–Schekman, R.; Weiner, A.; Kornberg, A. (1974). Multienzyme Systems of DNA Replication. *Science*, vol. 186(4168): 987-993.

–Aoyama A, Hayashi M. (1986). Synthesis of bacteriophage phi X174 in vitro: mechanism of switch from DNA replication to DNA packaging. *Cell*. Vol. 10;47(1):99-106.

–Fuller, R.S.; Kaguni, J.M.; Kornberg, A. (1981). Enzymatic Replication of the origin of *Escherichia coli* chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 78(12): 7370-4.

–Kornberg, A. (1989). *For the Love of Enzymes. The Odyssey of a Biochemist*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

–Kornberg, A. Never a dull enzyme. *Annu. Rev. Biochem.* 1989a;58:1–31.

–Kornberg, A. (1989b). *For the love of enzymes*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

–Kornberg, A. (1995). *The Golden Helix. Inside Biotech Ventures*. Sausalito, California: University Science Books.

–Kornberg, A. (1999). Inorganic polyphosphate—a molecule of many functions. *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 68:89–125.

–Kornberg, A. (2000). *Ten commandments: Lessons from*

periodo clínico en el Strong Memorial Hospital entre 1941 y 1942. Su primera publicación, que data de 1942, trata de la frecuencia de una enfermedad transmitida de padres a hijos, que él padecía, el síndrome de Gilbert, caracterizado por un color icterico de la piel por un mal procesamiento de la bilirrubina en el hígado [5] (*Journal of Clinical Investigation*).

Al entrar los Estados Unidos en la segunda guerra mundial sirvió en la Guardia Costera. Rolla Dyer, director de los Institutos Nacionales de Salud, leyó el trabajo de Kornberg y le invitó a unirse al equipo de investigación del Laboratorio de Nutrición. De 1942 a 1945 el trabajo de Kornberg consistió en alimentar ratas con dietas especializadas con el objetivo de descubrir nuevas vitaminas [6].

Kornberg decidió abandonar el ejercicio de la medicina para dedicarse a la investigación. Vio que su campo era el de las enzimas después de haberse dedicado a estudiar los déficits nutricionales y de comprobar que los “cazadores de vitaminas” habían agotado buena parte del tema [7]. Dejó el National Institut of Health y fue a trabajar a los laboratorios de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York y después a la de Washington, en St. Louis. En el primer centro estuvo en el laboratorio de Severo Ochoa y en el segundo, en el de Carl Ferdinand Cori y Gerty Cori [8]. Trabajó en la purificación de la malato deshidrogenasa procedente del hígado y de la aconitasa, procedente del músculo. Regresó luego al Instituto de Salud y creó una sección de enzimología que acabó dirigiendo entre 1947 y 1953 [9].

A finales de los años cuarenta la bioquímica era todavía un campo poco desarrollado. Pronto Kornberg llegó a ser un especialista en coenzimas, moléculas no proteicas que participan junto con los enzimas en las reacciones metabólicas. Hay que tener en cuenta que muchas vitaminas actúan como precursoras de los coenzimas.

En 1953 se trasladó a la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St. Louis, Missouri, para dirigir el Departamento de Microbiología. Ese mismo año Watson y Crick descubrían el ADN, lo que fue decisivo en la futura trayectoria de Kornberg. De inmediato surgió la idea de la replicación y muchos se lanzaron a su estudio combinando técnicas bioquímicas y genéticas. Uno de los primeros fichajes que hizo Kornberg fue Melvin Cohn, que había pasado varios años en el Instituto Pasteur, de París, con Jacques Monod, para aclarar la historia de la síntesis de enzimas inducida en la *Escherichia coli* [10].

Kornberg y su equipo empezaron a estudiar a mediados de los años cincuenta los mecanismos por los que el ADN se replica. Incubaron extractos crudos de *E. coli* con mezclas de dATP, dGTP, dCTP, y dTTP, uno de cuales estaba etiquetado o marcado con P32 en el grupo alfa-fosfato, es decir, en el que esterifica al grupo 5'-hidroxilo de la des-

the enzymology of DNA replication. *J. Bacteriol.*, vol. 182:3613–3618.

–Hamilton O. Smith, Clyde A. Hutchison, III, † Cynthia Pfankoch y J. Craig Venter (2003). Generating a synthetic genome by whole genome assembly:  $\phi$ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA.*, vol. 100 (26): 15440-15445.

–Kornberg, A. (2005). Remembering our teachers. *J. Biol. Chem.*, vol. 278:3–6.

Kornberg, A.; Baker, T.A. (2005). *DNA Replication*. 2ª ed. Sausalito, California: University Science Books.

–Kornberg, A. (2007). *Germ Stories*. Sausalito, CA: University Science Books.

oxirribosa. Tras la incubación, se aisló el ADN presente en el extracto bacteriano hallando una cantidad muy pequeña, pero significativa, de radioactividad. No se observó formación de nuevo ADN. Se comprobó, no obstante, que el fosfato radioactivo incorporado existía en una forma de ADN de elevado peso molecular y poseía todas las características químicas de los grupos fosfato de los enlaces internucleóticos. Después de llevar a cabo varios procesos de purificación obtuvieron pequeñas cantidades de un enzima denominado ADN-polimerasa, que cataliza la síntesis de los enlaces internucleótidos del ADN partiendo de una mezcla de dATOP, dGTP, dCTP y dTTP. Después de un tiempo pudieron sintetizar por primera vez ADN en un tubo de ensayo. Este hecho le valió el premio Nobel en 1959, que compartió con Severo Ochoa [11].

Ese mismo año (1959), organizó el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, sirviendo como presidente hasta 1969 y posteriormente como profesor. Acababa de terminar la guerra y trasladaban su sede desde San Francisco a Palo Alto. Había muchas ganas de trabajar. Kornberg atrajo a científicos destacados que pronto convirtieron el departamento en el más importante del país [12]; muchos de ellos ya habían estado investigando con él. Cerca tenía a Joshua Lederberg, jefe del departamento de genética. Hizo que los grupos de investigación colaboraran entre sí. Introdujo en ellos a estudiantes y becarios postdoctorales. También relajó la burocracia y las estrictas reglas para el gasto económico [13]. Creó una comunidad donde todos compartían y celebraban los descubrimientos realizados por los compañeros. Una vez al mes se reunían por la noche en casa de Arthur para escuchar los avances de cada grupo. El espacio quedó pequeño y tuvieron que hacerlo más tarde en el campus de Stanford. Allí siguieron identificando y delineando el funcionamiento de varias enzimas involucradas en la replicación del ADN. En 1967 sintetizaron un ADN viral viable, lo que entonces se llamó “la creación de la vida en un tubo de ensayo”. Después hallaron enzimas responsables de la reparación y el reordenamiento del ADN así como otros responsables del inicio y alargamiento de las cadenas de ADN y los cromosomas [14].

Arthur había descubierto que la replicación del ADN es un problema de múltiples enzimas, incluso en sistemas virales simples, y en los años setenta comenzaron a trabajar en los mecanismos enzimáticos detallados de la replicación del ADN, primero de los fagos M13 y  $\phi$ x174, luego de *E. coli*. Paul Berg emprendió el estudio de los virus animales y pronto estuvo involucrado con los problemas de ADN recombinante. Bob Lehman comenzó a analizar la recombinación genética a nivel de ADN utilizando tanto herramientas enzimáticas como genéticas. Dave Hogness inició estudios de los niveles de ADN y de ARNm en la *Drosophila*. Dale Kaiser eligió un sistema bacteriano, *Myxococcus*, para elaborar un análisis genético del desarrollo en un sistema procariota.

La madre de Kornberg murió en 1939 de una gangrena gaseosa por esporas después de una intervención quirúrgica rutinaria de la vesícula. Mientras estuvo en Washington también se interesó por el tema de las esporas, especialmente cómo en ellas se almacenaba el ADN, los mecanismos de replicación y cómo generaban células. Finalmente acabó por abandonar esta línea [15].

Kornberg se jubiló y aceptó el título de profesor emérito en 1988. Continuó activo hasta prácticamente pocos días antes de su fallecimiento. Los miembros del Departamento de Bioquímica de Stanford, Robert Baldwin, Paul Berg, David Hogness, Dale Kaiser, Arthur Kornberg y Robert Lehman, permanecieron juntos como una unidad cohesionada durante cuarenta años [16].

Desde 1991 Kornberg cambió su foco de investigación de la replicación del ADN a una enzima que producía polifosfato, un compuesto que se encuentra en bacterias, plantas y animales. Arthur y su difunta esposa, Sylvy, habían descubierto la síntesis de polifosfato en el *E. coli* en 1956. El polifosfato contiene enlaces de fosfato de alta energía y se puede usar para producir ATP a partir de AMP. Por lo tanto, el polifosfato es una forma de almacenamiento de energía de reserva para las células bacterianas y se puede esperar que desempeñe un papel vital en el ciclo de vida de las éstas. Arthur encontró numerosos casos en los que esto era cierto [17]. Identificó posibles funciones que podía tener el polifosfato que hacían que pudiera utilizarse para el desarrollo de nuevas drogas. Algunos autores han sugerido que estas sustancias pueden estar implicados en la regulación de las concentraciones intracelulares de cationes como el  $Mg^{2+}$ ,  $K^{+}$  y  $Ca^{2+}$  y en la detoxificación de metales.

Kornberg dedicó también su vida a la enseñanza de grado, máster y doctorado. Muchas generaciones han pasado por sus manos. Publicó más de trescientos artículos y varios libros: *DNA Synthesis* en 1974, *DNA Replication* en 1980, *Supplement to DNA Replication* en 1982 y la segunda edición llegó en 1992. También escribió una especie de autobiografía científica, *For the Love of Enzymes: The Odyssey of a Biochemist*, (Harvard University Press, 1989). En *The Golden Helix: Inside Biotech Ventures* (University Science Books), publicada en 1995, proporciona su visión de la biotecnología. Asimismo escribió un libro para los niños, *Germ Stories*, que apareció poco después de su muerte (2008) [18].

En su carrera académica desempeñó diversos cargos: jefe de departamento, presidente de la American Society of Biological Chemistry (1965), formó parte de comités y consejos de diversas universidades, del gobierno y de institutos de investigación ligados a industrias. Fundó el DNAX Research Institute of Molecular and Cellular Biology que hoy es una división de Schering-Plough, Inc [19].

Recibió premios y honores en vida. Fue miembro de la National Academy of Sciences (1957), de la Royal Society (1970), y de la American Philosophical Society. Se le otorgó el Premio Paul-Lewis Laboratories en Química Enzimática de la American Chemical Society en 1951, el Premio al Logro Científico de la American Medical Association en 1968, el Premio Lucy Wortham James de la Sociedad de Oncología Médica en 1968, el Premio Borden en Ciencias médicas de la Asociación Americana de Colegios médicos el mismo año, la National Medal of Science (1979) y el Cosmos Club Award (1995), entre otras distinciones [20].

Kornberg visitó España por vez primera animado por Severo Ochoa tras recibir ambos el Nobel. Entonces sus hijos eran pequeños. Después estuvo en varias ocasiones como la celebración del 70 aniversario de Ochoa en 1975, el X aniversario del Centro de Biología Molecular, en el homenaje que se le tributó a Ochoa tras su fallecimiento en 1993 y diez años después en el X aniversario del mismo [21]

En 1943 contrajo matrimonio con Sylvly Ruth Levy una estudiante de bioquímica que entonces estaba en el National Cancer Institute de Bethesda. Tuvieron tres hijos. Murió en 1985 por un raro trastorno neurológico. Dos años después de que muriera, su marido se volvió a casar con Charlene Walsh Levering, que murió en 1995. Kornberg volvió a hacerlo por tercera vez con Carolyn Dixon en 1998. Su hijo Roger obtuvo el premio Nobel de Química en 2006 por sus contribuciones al conocimiento de las bases moleculares de la transcripción eucariota [22].

Murió el día 26 de octubre de 2007 en Stanford, California, de una insuficiencia respiratoria.

### **Bibliografía**

–"Arthur Kornberg - Biographical". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponible en <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1959/kornberg-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1959/kornberg-bio.html)>, consultado el 17 octubre de 2017.

–"Arthur Kornberg". En Wikipedia english. Disponible en: <[https://en.wikipedia.org/wiki/Arthur\\_Kornberg#cite\\_note-Shmaefsky-4](https://en.wikipedia.org/wiki/Arthur_Kornberg#cite_note-Shmaefsky-4)>. Consultado el 17 de octubre de 2017.

–Baker, M. (2007). Arthur Kornberg, bioquímico y premio Nobel, muere a los 89 años. En: *Stanford News*, 31 de octubre de 2007. Disponible en: <<https://news.stanford.edu/news/2007/october31/med-kornberg-103107.html>>. Consultado el 16 de octubre de 2017.

–Baldwin, R.L. (2008). Recollections of Arthur Kornberg (1918-2007) and the beginning of the Stanford Biochemistry Department. *Protein Sci*, vol. 17(3): 385-388

–“El Premio Nobel de Química 2006”. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web.17 de octubre de 2017. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2006/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2006/)>. Consultado el 16 de octubre de 2017.

–Friedberg, E.C. (2016). *Emperor of Enzymes. A Biography of Arthur Kornberg, Biochemist and Nobel Laureate*. Singapore: World Scientific Publishing Co.

–Kornberg, R.D. (2007). The molecular basis of eukaryotic transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol.104:12955–12961.

–Lehman, I.R. (2010). *Arthur Kornberg 1918-2007*. Washington: National Academy of Sciences.

–Lehninger, A.L. (1972). *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular*. Barcelona: Omega.

–Salas, M. (2007). Arthur Kornberg, padre de la replicación del ADN. *El País*, 4 de noviembre de 2007. Disponible en: < [https://elpais.com/diario/2007/11/04/necrologicas/1194130801\\_850215.html](https://elpais.com/diario/2007/11/04/necrologicas/1194130801_850215.html)>. Consultado el 16 de octubre de 2017.

–Simmons, J.G.(2002). *Doctors and Discoveries. Lives That Created Today's Medicine*. New York: Houghton Mifflin Company.

–The Arthur Kornberg Papers. Biographical Information. Profiles in Science. Us National Library of Medicine. Disponible en: < <https://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/Narrative/WH/p-nid/205>>. Consultado el 15 de octubre de 2017.

–Valpuesta, J.M. (2008). *A la búsqueda del secreto de la vida. Una breve historia de la Biología molecular*. Madrid: Editorial Hélice-CSIC.

## Notas

[1] Baker, M. (2007)

[2] Contrajeron matrimonio en 1904

[3] Simmons, J.G.(2002), pp. 296-297

[4] The Arthur Kornberg Papers

[5] Kornberg, A. (1942). Véase también The Arthur Kornberg Papers

[6] Lehman, I.R. (2010), p. 4

[7] Simmons, J.G. (2002) p. 297

[8] Arthur Kornberg - Biographical

[9] Lehman, I.R. (2010), pp. 5-7

[10] Baldwin, R.L. (2008), p. 386

[11] Lehninger, A.L. (1972), pp. 706-713. Véase también: Valpuesta, J.M. (2008), pp. 198-20 y Baldwin, R.L. (2008), p. 386

[12] Baker, M. (2007)

[13] Baldwin, R.L. (2008)

[14] The Arthur Kornberg Paper; Baldwin, R.L. (2008),

pp. 387-388

[15] Arthur Kornberg (Wikipedia english)

[16] Baker, M. (2007)

[17] Baldwin, R.L. (2008)

[18] Baker, M. (2007), Arthur Kornberg - Biographical;  
Lehman, I.R. (2010), p. 14

[19] Baker, M. (2007), Arthur Kornberg - Biographical;  
The Arthur Kornberg Papers

[20] Baker, M. (2007), Arthur Kornberg - Biographical

[21] Salas, M. (2007)