

La hélice dorada

Javier S. Mazana

Inmunólogo y académico. Especialista en historia de la bioquímica y la biología molecular. Universidad de La Laguna. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.



El descubrimiento de la estructura molecular del ADN representó una «carrera» plagada de luchas intestinas y reflejó las dos caras de la investigación científica de vanguardia. Fruto de esas investigaciones, el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1962 recayó en tres investigadores básicos: Wilkins, Watson y Crick.

La historia del ADN comienza en el laboratorio de Felix Hoppe-Seyler. Allí, un bioquímico de Basilea llamado Friedrich Miescher (1844-1895) descubrió en 1869 los ácidos nucleicos (a los que denominó «nucleína») a partir de los glóbulos blancos del pus de heridas abiertas y del esperma de las truchas del Rhin*. Más tarde, el químico alemán Albrecht Kossel (1853-1927), que obtuvo el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1910, caracterizó estas «nucleínas» (nucleoproteínas) al demostrar que estaban constituidas por una parte proteínica y otra no proteínica (el ácido nucleico), en cuya composición formarían parte bases orgánicas nitrogenadas (purinas y pirimidinas) denominadas adenina, guanina, citosina, uracilo y timina.

Frederick Griffith (1879-1941) y W.M. Scott habían estudiado en 1928 la variación genética de los neumococos ligada a su virulencia (fenómeno de la «transformación»), y descubriendo varios tipos o cepas. En 1944 Oswald Avery, investigando la bacteria causante de la neumonía lobar, el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*), logró demostrar inequívocamente con unos experimentos muy elegantes que el ADN era la molécula de la herencia («el principio transformante»). En 1947 un químico de Leeds llamado William Thomas Astbury (1898-1961) emprendió estudios pioneros sobre difracción de rayos X en fibras de ADN y demostró la existencia de una considerable regularidad en esta macromolécula biológica. En Long Island (Nueva York) Al Hershey y Martha Chase, trabajando con bacterias infectadas por un tipo de virus denominados fagos, realizaron en 1952 un experimento crítico que demostró sin paliativos que el material hereditario, los genes, estaba formado por ADN, y no por proteínas. Mientras tanto, Linus Pauling (1901-1994), el químico más grande de todo el siglo XX, descubrió en 1951 la forma en α -hélice de las proteínas. Este «gigante» de la ciencia quería ser el primero en dilucidar la estructura tridimensional del ADN proponiendo para ello un modelo de tres hélices que resultó inviable.

En enero de 1951, Rosalind Elsie Franklin (1920-1958) se incorporó al laboratorio del King's College en Londres, dirigido por John Turton Randall (1905-1984), que con el tiempo se convertiría en el primer director de la Unidad de Investigación Biofísica del Medical Research Council. Allí se topó

con el neozelandés Maurice Wilkins (n. 1916) que se había unido al equipo de Randall en 1946. Éste volcaba sus energías en el ADN partiendo del análisis de las imágenes de difracción de rayos X de esta macromolécula recurriendo a la espectroscopía óptica. El equipo del King's incluía a Wilkins, Struther Arnott, Watson Fuller, Clive Hooper, Bob Langridge, Don Marvin, Michael Spencer y Herbert Wilson. Todos ellos se dedicaron a construir modelos de las formas A y B del ADN y a analizar los patrones de difracción de rayos X que obtenían. Todo ese trabajo se vio favorecido con el advento de los ordenadores. Un tandem problemático de científicos fue el formado por Wilkins y Franklin, pues ambos exhibían una fuerte personalidad y sus relaciones estaban «envenenadas», tal como ha puesto de manifiesto Nicholas Wade. La reciente biografía de Franklin (2002) escrita por Brenda Maddox, *Rosalind Franklin. The dark lady of DNA*, revela al gran público una científica independiente que se ha ganado justa fama y reputación, y con un carácter difícil que le granjeó algunas enemistades.

En el verano de 1950, en el King's, Raymond Gosling y Maurice Wilkins, empleando una muestra húmeda de ADN de elevada pureza que les proporcionó el suizo Rudolf Signer, consiguieron por vez primera un patrón de difracción de rayos X del ADN cristalino. Ese mismo año, Alex Stokes sugería que este patrón correspondería a una hélice. Rose Franklin, que había trabajado con el físico-químico Ronald Norrish (quien en 1967 fue galardonado con el Premio Nobel de Química) y aprendido con Jacques Mering en París las técnicas de difracción de rayos X, utilizando también el ADN de Signer y en condiciones de elevada humedad, descubrió la existencia de dos formas de ADN en función de la humedad relativa del ambiente. La forma B, descubierta en mayo de 1952, resultó ser la más húmeda. De este modo pudo colocar correctamente a los grupos fosfato de la molécula en su parte externa. A finales de 1951 Watson y Crick construyeron un modelo erróneo de ADN en forma de una triple hélice, situando los grupos fosfato hacia el interior. Wilkins y Franklin fueron invitados al Cavendish para verlo, y Franklin no le dio el visto bueno pues no se había tenido suficientemente en cuenta la absorción de agua. El 21 de noviembre de 1951, Franklin presentó sus resultados en un seminario de trabajo al que asistió Watson, quien al parecer no interpretó correctamente sus datos de cristalografía de rayos X. Entre ellos, la famosa «foto 51», que llegaría indirectamente a Crick a través de Gosling al mostrársela a su director de tesis, Wilkins. Por otra parte, Randall entregó al comité del Medical Research Council un informe sobre las investigaciones de su laboratorio, asunto que no se consideraba confidencial. Max Perutz era uno de los miembros de dicho comité y, a la vez, colega de Crick en Cambridge, al que mostró una copia del informe de marras.

El ambiente machista del King's ponía las cosas muy difíciles a Franklin, tal como defiende Ann Sayre, su biógrafa oficial. Pero lo cierto es que en el King's había de hecho 10 mujeres, Franklin no era la única, como señala Horace Freeland Hudson, y una de ellas, Dame Honor Fell, afirma que

*Fue también el primero en plantear la existencia del código genético.

Correspondencia: Dr. J.S. Mazana. Unidad de Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Campus de Ofra, s/n. 38071 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Correo electrónico: javier.mazana@telefonica.net

Recibido el 29-5-2003; aceptado para su publicación el 19-6-2003.

no atisbó la menor discriminación por razón del sexo. En cualquier caso, Sir Aaron Klug, que trabajó con Franklin, defiende que ella misma hubiera sido capaz de descubrir la estructura del ADN.

El 30 de enero de 1953, Wilkins mostró a Watson la «fotografía 51» de Franklin que presentaba una alta definición. Fue una imprudencia porque Watson era capaz de retener los datos más valiosos. En realidad, la propuesta de un modelo para el ADN fue el resultado combinado del esfuerzo de multitud de investigadores, no sólo de Wilkins y Franklin y de Watson y Crick: Ray Gosling, Alec Stokes* y Herbert Wilson, junto a otros colegas del King's College. Sin embargo, es obligado reconocer que el momento culminante para completar este «rompecabezas» fue el trabajo de Watson y Crick en la Universidad de Cambridge. James Watson se unió al equipo del Cavendish en octubre de 1951. En este momento de la historia se produjo una auténtica «carrera» para dilucidar la estructura espacial del ADN. Un joven biólogo americano, James Watson (n. 1928), y un físico 12 años mayor que él, Francis Crick (n. 1916), coincidieron por azares del destino en el laboratorio Cavendish** junto a otros investigadores dotados de un extraordinario talento (W.L. Bragg, Perutz, Kendrew, Wilkins y Franklin). Este grupo, formado en su mayoría por físicos y matemáticos, químicos y biólogos, revolucionarían con el tiempo la biología, al poner a punto un sinfín de técnicas físicas para resolver problemas biológicos. Las investigaciones pioneras de Pauling influyeron poderosamente en Crick y Watson. De hecho, su enfoque tomaba como punto de partida los modelos físicos desarrollados por Pauling. La resolución del modelo fue posible también porque Watson y Crick conocieron los datos sobre apareamiento de bases. Erwin Chargaff (1905-2002) había descubierto en 1950 una correlación de bases en el ADN al demostrar que contiene las mismas cantidades de las bases adenina (A) y timina (T), y de guanina (G) y citosina (C). Las razones de A:T y G:C difieren entre las especies, pero se mantienen constantes en todas las células de una misma especie.

*El físico matemático Alex R. Stokes murió el 5 de febrero de 2003. Su papel en la dilucidación de la estructura de los cristales de ADN fue crucial al calcular los componentes helicoidales mediante una función de Bessel.

**En este centro de investigación ya mítico, J.J. Thomson descubrió el electrón en 1897.

El modelo propuesto por Watson y Crick fue descrito en su influyente carta a la revista británica *Nature* el 25 de abril de 1953¹, en la que agradecían el estímulo que habían supuesto los experimentos y las ideas de Wilkins y Franklin y sus colaboradores. En el mismo número de *Nature* donde apareció el artículo de Watson y Crick se publicaron dos más del grupo del King's, cuyos autores eran Wilkins, Stokes y Wilson, y Franklin y Gosling^{2,3}. Quien quiera bucear en los entresijos de «esta revolución científica» puede leer con gozo contenido el libro del periodista Victor K. McElheny *Watson and DNA. Making a scientific revolution*, que acaba de ver la luz.

A partir de marzo de 1953 Rosalind Franklin investigó la estructura del virus del mosaico del tabaco en el Laboratorio de Cristalografía del Birkbeck College, dirigido por John Bernal (1901-1971). Murió de cáncer de ovario en 1958 a los 37 años, sin recibir el preciado galardón sueco que sólo se concede en vida y nunca a la vez a más de tres científicos. El modelo de doble hélice de Watson y Crick daba una explicación coherente a temas tan complejos como para qué sirven los genes, cómo se transmite la información hereditaria, de qué forma pueden producirse las mutaciones, cuál es el mecanismo de replicación o duplicación del ADN (replicación semiconservativa), que da lugar a dos copias idénticas a partir de la macromolécula original en la que una hélice se conserva y la complementaria es totalmente nueva. El artículo de Watson y Crick representó un punto sin retorno en la ciencia moderna y a partir de él, y a través de una mirada de logros concatenados, se llega a la reciente consecución de la secuencia completa del genoma humano. Han pasado justo 50 años de aquella memorable gesta que ahora, modestamente, hemos recordado para los curiosos de las efemérides científicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Watson JD, Crick FHC. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-8.
- Wilkins MHF, Stokes AR, Wilson HR. Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature* 1953;171:738-40.
- Franklin R, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature* 1953;171:740-1.