

VIÑETA HISTÓRICA

ROSALIND FRANKLIN Y EL DESCUBRIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DEL ADN

DR. JUAN PABLO ÁLVAREZ A. (1)

(1) Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes.

Email: jpalvarez@gmail.com

Mucho se ha escrito acerca de las circunstancias que rodearon la primera descripción de la estructura tridimensional de la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN). La publicación del artículo en la revista *Nature*, el 25 de abril de 1953 fue la culminación de una supuesta carrera entre tres equipos de científicos por desentrañar las características tridimensionales de la molécula que se creía tenía una gran importancia en la transmisión de la herencia en todas las células eucarióticas.

Ahora esto parece de *perogrullo*, pero en aquellos días en los que la computación, la tecnología y todos los avances de biología molecular aún no habían hecho su explosiva aparición y desarrollo, la investigación molecular se realizaba con medios que ahora nos parecerían precarios y con una gran dosis de raciocinio e ingenio.

Al oeste del atlántico, en Estados Unidos, un grupo liderado por **Linus Pauling**, quién ganó el Nobel de Química en 1954 por su *“estudio de la naturaleza de los enlaces químicos y su aplicación en la elucidación de sustancias complejas”*, estaba trabajando en el Instituto de Tecnología de California (CalTech), en la estructura de las proteínas. En 1951 había logrado proponer un modelo de la configuración de las proteínas complejas en las ya famosas α -hélices, basados en los estudios cristalográficos por difracción de rayos X sumado a la creación de modelos físicos que apoyaban la racionalidad de su propuesta. Publicados sus resultados, su investigación se dirigió hacia la comprensión de la estructura de otra gran molécula: el ácido desoxirribonucleico (ADN).

En Inglaterra, por otra parte, **Maurice Wilkins** físico y biólogo molecular, en el laboratorio de Biofísica del Kings College de la Universidad de Londres, también estaba estudiando el ADN en esperma de carnero y timo de ternera, también con la técnica de difracción de rayos X.

Esta técnica permitía estudiar estructuras que estuvieran perfectamente ordenadas en cristales, pero Wilkins había logrado aplicarla en moléculas que no estaban cristalizadas, logrando de este modo ampliar su uso.

En 1950 presentó en un congreso realizado en Nápoles una fotografía del ADN tomada con esta técnica.

James Dewey Watson, un zoólogo, biólogo molecular y genetista estadounidense, graduado de la Universidad de Chicago y de Indiana, estaba buscando su futura línea de estudio. Su profesor guía durante su doctorado fue **Salvador Luria**, un microbiólogo ítalo americano que estaba estudiando en 1947 los bacteriófagos, virus que infectaban bacterias, junto a otros científicos de otros centros de investigación mundial. A este grupo de científicos se los conocía como los “Fagos” (*Phagos*) y creían que estaban en camino de encontrar la naturaleza física de los genes (como los transmisores de la herencia).

Watson quedó tan maravillado con la fotografía que Wilkins mostró en Nápoles que quiso aprender cristalografía para estudiar el ADN, su nueva pasión. Fue tal su impresión que posteriormente escribió *“Ahora, sin embargo, sabía que los genes podían*

cristalizarse; por tanto debían tener una estructura regular que podía desentrañarse por los medios habituales”.

A través de **Salvador Luria**, su director de tesis, consiguió una autorización para hacer estudios post doctorales en el Laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge para trabajar en el estudio de las moléculas de hemoglobina y mioglobina por cristalografía junto a John Kendrew (Perutz y Kendrew ganarían el Nobel en 1962 por sus estudios en las proteínas globulares).

Sin embargo su interés seguía en el ADN. Fue en el laboratorio de Cavendish, donde conoció a Francis Crick.

Francis Harry Compton Crick fue un biólogo molecular, físico y neurocientífico inglés. Además fue un gran teórico. Antes de llegar Watson a Cavendish, Crick ya había sacado el título de bachiller en ciencias de la Universidad de Londres y estaba realizando su doctorado en física estudiando la viscosidad del agua a altas temperaturas.

Sin embargo, la segunda guerra mundial truncó sus estudios. Entró a trabajar en el laboratorio de investigación del Almirantazgo, en donde destacó en el diseño de minas magnéticas y acústicas para luchar contra los barreminas alemanes. Luego de la guerra se interesó en la biología y comenzó a estudiar las propiedades físicas del citoplasma en otro laboratorio de Cambridge. A los dos años se unió al grupo de Cavendish, liderado por Perutz y Kendrew, en el estudio de las macromoléculas y especialmente el ADN.

Dos equipos ingleses y uno estadounidense estaban en la carrera¹ para describir la estructura del ADN.

ROSALIND FRANKLIN

Rosalind Franklin era una mujer especial para su época. Nació en Londres el 25 de Julio de 1920. Era la cuarta de cinco hijos del matrimonio conformado por Ellis Franklin y Muriel Waley. El matrimonio gozaba de una posición económica holgada y de este modo logró dar a todos los hijos una educación de alta calidad.

A pesar de la oposición inicial de su padre para que ella siguiera estudios superiores, ingresa a Cambridge a los 18 años para estudiar química en el Newnham College. Cabe destacar que en ese momento histórico las restricciones de las mujeres para realizar estudios superiores eran grandes. De hecho en algunas universidades inglesas se restringía el número de matrículas de



Figura 1. Rosalind Franklin.
(Fuente: http://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/KRBBJN_.jpg)

sexo femenino e incluso no se les otorgaban licenciaturas o se les concedían unas nominales (que les proporcionaban menos derechos que las licenciaturas reales). A los 22 años se graduó y comenzó un *fellowship* en el Laboratorio de Química y Física de Cambridge, a cargo de Ronald Norris (ganador del Nobel en Química en 1967).

Durante esos años además trabajó en la Asociación Británica para la Investigación de la Utilización del Carbón, como aporte al esfuerzo bélico de los ingleses durante la segunda guerra mundial. Esto le permitió por un lado perfeccionar sus habilidades en investigación aplicada y a la vez terminar su tesis doctoral, siendo aceptada y aprobada en 1945.

En febrero de 1947 Rosalind aceptó la invitación de Jacques Mering y partió a París a trabajar al *Laboratoire central des services chimiques de l'État*, en donde aprendió la técnica de cristalografía.

1. Algunos autores señalan que tal carrera nunca existió sino solamente en la cabeza de Watson y Crick, ya que ni Pauling ni Wilkins y menos Franklin describieron posteriormente esta situación(10).

grafía de rayos X, también conocida como difracción de rayos X.

Esta técnica consiste en la aplicación de un haz de rayos X a una estructura y luego imprimir una placa fotográfica con todos los rayos que la han atravesado y que han sufrido una difracción por el objeto interpuesto.

Si imaginamos un cristal, vemos la luz que la atraviesa e imprimimos la imagen que queda luego de que el cristal es atravesado por la luz, podremos describir ese patrón impreso.

Lo interesante de esta técnica es que cada sustancia produce un patrón propio, por lo que se pudo caracterizar muchos compuestos inorgánicos y estudiar su estructura íntima.

Además, al aplicar algunas técnicas matemáticas, se pudo deducir las estructuras tridimensionales de las moléculas estudiadas.

En los años 30 algunos investigadores llegaron a la conclusión de que la estructura de muchas moléculas estaba estrechamente ligada a su función, por lo que se inició la aplicación de esta técnica a moléculas orgánicas, las que al no estar cristalizadas producían unos patrones de muy difícil interpretación.

Sin embargo en la década de los 40, tanto los aspectos técnicos como los matemáticos estaban permitiendo realizar estudios de

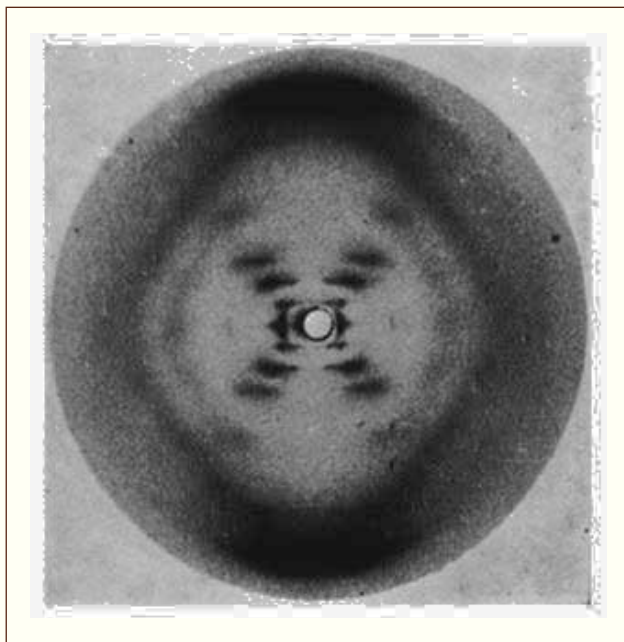


Figura 2. Una de las imágenes captadas por Franklin y Gosling en el estudio del ADN por medio de difracción de rayos x. Esta sería conocida como Foto 51 y es la que observaron Watson y Crick cuando postularon su modelo de la estructura del DNA. (Fuente : http://en.wikipedia.org/wiki/Photo_51#/media/File:Photo_51_x-ray_diffraction_image.jpg)

diversas moléculas orgánicas de interés. Concretamente en el laboratorio de Mering se estaba estudiando las características del grafito.

El trabajo de Franklin en París fue muy provechoso. Publicó más de 10 trabajos que destacaron en el medio científico por su rigurosidad, detallismo, estructura y calidad de las conclusiones. Logró describir los diferentes tipos de carbón y diferenciar aquellos de los que se genera grafito al aplicarles calor a partir de su estructura cristalográfica. Basada en sus estudios, propuso como explicación de esta diferencia las distintas moléculas que componían los distintos tipos de carbón.

En París Rosalind se sintió feliz. Esto es corroborado por varias cartas que envió a su familia y que fueron recolectadas por sus amigas y biógrafos. El trabajo en el laboratorio, sus investigaciones y la relación con sus colegas fueron adecuados y productivos.

DE VUELTA EN INGLATERRA

En 1950, Rosalind postuló a una estadía en el laboratorio del King's College de la Universidad de Londres. A pesar de que estaba bien en París, estaba en contacto con gente de Inglaterra, especialmente en lo referente a oportunidades laborales. Estaba también interesada en la aplicación de las técnicas de rayos x en biología, a pesar de que nunca la había estudiado. Pero a través de conversaciones con otros colegas conocidos llegó a la conclusión de que se podía aplicar a la biología, las técnicas y razonamientos físicos y químicos de investigación.

Si había un lugar en donde se podía desarrollar esa manera de ver la ciencia era en el laboratorio dirigido por Sir John Randall. Randall había, entre otras cosas, desarrollado el magnetrón, la pieza fundamental del radar, por lo que era casi un héroe en Inglaterra.

En ese momento el laboratorio del King's College estaba trabajando en el estudio del ADN y su aporte sería muy bienvenido. Así que, una vez que se confirmó que había ganado la beca, volvió a Londres con la esperanza de aplicar todo lo aprendido en Francia en la investigación de la estructura del ADN.

De más está decir que le costó abandonar el laboratorio y sus amigos con los que se había sentido tan a gusto los últimos tres años, pero como una mujer voluntariosa que era, afrontó este nuevo desafío.

EN EL KINGS' COLLEGE

Su bienvenida no fue como ella esperaba. A poco andar se dio cuenta de que su posición en el laboratorio no estaba bien defi-

nida. Si bien pudo rápidamente iniciar sus estudios de difracción de rayos x con ADN, su compañero de trabajo, Maurice Wilkins no se llevó bien con ella.

Ella era seria e introvertida, además de recién llegada al lugar. Acostumbrada a trabajar sola y de manera independiente, ahora Wilkins le hacía sentir solo como una ayudante. Esta percepción, que está registrada en sus notas, se basa en un mal entendido que desde el primer día minó la relación laboral entre dos brillantes investigadores. Wilkins era además tímido y no confrontacional, por lo que la situación solamente pudo empeorar. Por otra parte John Randall nunca pareció darse cuenta de la situación y por lo tanto no pudo definir más claramente los roles de cada uno.

Asociado a esto, había otras situaciones que molestaban a Franklin, especialmente lo referente las diferencias que existían en el trato hacia las mujeres. Los científicos hombres tenían una sala para sentarse y tomar té, conversar y fumar que había sido recientemente refaccionada y las mujeres no tenían permitida la entrada. Ella tenía que tomar café en un cuarto mal habilitado y generalmente sola.

Todo esto la llevó a trabajar cada vez más en solitario, solamente ayudada por un postulante a doctorado, Raymond Gosling. Ese fue su ambiente en Londres.

LA "CARRERA" POR DESCUBRIR LA ESTRUCTURA DEL ADN

No todos están de acuerdo en que fue una carrera. Pero si había prisa. Especialmente por parte de Watson. Ya había visto que Pauling había publicado la estructura tridimensional de las proteínas y ahora estaba abordando el tema del ADN.

Él (Watson) era el único biólogo entre la gente que estaba estudiando la estructura del ácido desoxirribonucleico y visualizaba claramente su importancia en la genética.

Por eso, al conocer a Crick y entablar una relación laboral y de amistad que se complementaba perfectamente, comenzó a buscar la forma de conseguir su objetivo.

Crick, por otro lado se interesaba por muchos temas y buscaba teorías unificadoras y simples que explicaran los procesos biológicos que se estaban estudiando en Cavendish.

Sin embargo, sus teorías necesitaban un sustento sólido que solo podía ser aportado por estudios cristalográficos. En ese sentido

y dado que Crick, y luego Watson, conocían a Maurice Wilkins y tenían una relación cordial, pudieron conocer el avance de los estudios cristalográficos realizados por él. Pero incluso Wilkins reconocía que la experta en estos temas era Rosalind Franklin.

Lamentablemente, su mala relación laboral y personal no le permitía conocer exactamente el estado de sus avances en ese sentido.

En este momento es necesario hacer una aclaración. En Inglaterra, en los años inmediatamente posteriores a la segunda guerra mundial, había una suerte de "pacto de caballeros", en el que los distintos laboratorios de investigación no realizaban estudios en los que otros ya estaban trabajando. Por una parte había que optimizar los recursos, siempre escasos, y por otra parte no se interfería con las líneas de investigación de otros colegas. Y la investigación del ADN la estaba realizando el laboratorio de King's College.

Watson y Crick sabían de esta situación. Incluso el jefe del laboratorio Cavendish, Sir Lawrence Bragg, instó a Crick a dejar el estudio del ADN y enfocarse en las proteínas. Sin embargo, no cejó en su entusiasmo e incluso escribió un artículo, junto a otros investigadores, en el que describía las matemáticas que explicaba las difracciones de rayos x de los polipéptidos que formaban una hélice.

Pensando en cómo Pauling había logrado describir la estructura de las proteínas, decidieron imitar su aproximación.

Pauling, un genio de la química que además había escrito un libro de texto sobre los enlaces químicos, creó un modelo físico de su teoría, aplicando todos sus conocimientos sobre los enlaces. Luego lo presentó al mundo y posteriormente los estudios con cristalografía corroboraron su modelo.

Aunque la creación de modelos no era nueva, si adolecía del rigor científico necesario, ya que si no era respaldado por un modelo matemático e imágenes de difracción de rayos x que lo sustentaran, no iba a ser considerado válido.

Ante esto, a la vez que Watson y Crick trabajaban en el modelo físico y en las matemáticas del modelo, se contactaron con otros colegas a quienes mostraron su idea. Bioquímicos, matemáticos e incluso Wilkins, que era de King's College, vieron el modelo y lo apoyaron. Es más, Wilkins les mostró un informe de los estudios que se estaban realizando en su laboratorio que había sido realizado a petición de Randall con el fin de actualizar las acti-

2. Si quiere ver el modelo hecho por Watson y Crick acuda a la siguiente dirección del Museo de ciencia de Londres. <http://www.sciencemuseum.org.uk/images/1045/10313925.aspx>

vidades de sus investigadores. En él aparecía una cristalografía del ADN realizada por Rosalind, en una muestra de ADN que contenía más agua que otras preparaciones en las que había trabajado anteriormente, en la que aparecía la doble hélice tal como ellos la habían construido en su modelo. Eso fue lo que les dio el espaldarazo final. El problema fue que no le contaron a ella que habían visto sus investigaciones antes de hacer público su modelo y tal vez nunca lo supo.

Una semana antes de publicar su ya famoso artículo invitaron a Rosalind a Cavendish para que viera el modelo y lo criticara. Bastó que ella lo mirara para saber que estaba de acuerdo con lo propuesto. Y así se publicó. El resto es historia².

Rosalind Franklin falleció en 1958 a la edad de 37 años de bronconeumonía asociada a una carcinomatosis por cáncer de ovario, probablemente relacionado con las altas exposiciones a rayos x a las que estuvo expuesta durante sus investigaciones.

CONTROVERSIAS.

Luego de trabajar en King's College, Rosalind tuvo una fructífera labor en la investigación del Virus del Mosaico del Tabaco a través de los métodos de difracción de rayos x, en la universidad de Londres, en Birkbeck College. Trabajó con investigadores de nivel mundial, guió tesis de doctorados y mantuvo muy buenas relaciones con otros científicos. Incluso luego de una cirugía abdominal, estuvo en el periodo de convalecencia en la casa de Crick. Entonces... ¿Cuándo aparecieron las controversias?

El año 1962 se entregó el Premio Nobel de Medicina a Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins y cito: "por sus descubrimientos en relación a la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su importancia para la transferencia de información en material vivo". Esta aseveración molestó a algunos familiares y conocidos de Rosalind, ya que no se hizo ninguna mención especial a su aporte. Sin sus estudios cristalográficos no se habría podido dar la base teórica que confirmara la validez del modelo creado por Watson y Crick. Es más, sus más acérrimas partidarias sostienen que solo faltaron dos semanas para que ella llegara a la misma conclusión que Watson y Crick. Alegan además que nunca se le dijo que habían conocido su trabajo, a sus espaldas, por una infidencia de Maurice Wilkins.

Sucedió además otra cosa que también produjo más de un escozor. En 1968 Watson publicó su historia personal del descubrimiento de la estructura del ADN. El libro en cuestión se llamó "The Double Helix". En él relata, desde una perspectiva estric-

tamente personal, su experiencia en esos días de 1950 a 1953. Como toda expresión subjetiva, el autor destaca lo que le interesa y oscurece lo que le disgusta. En ese sentido, claramente nunca se llevó bien con Rosalind ya que la retrata como una mujer dura, terca, malhumorada, no preocupada de su imagen personal e incluso físicamente agresiva. Esto aunque en el final del libro reconozca la validez de su aporte a este gran descubrimiento. El problema fue que este libro ha sido uno de los más vendidos en Estados Unidos en el grupo de libros de divulgación científica, lo que contribuyó a difundir una imagen distorsionada de Rosalind por las percepciones de Watson, de una mujer oscura, incluso apodándola "Rosy", cosa que siempre fue considerado como poco respetuosa por las personas cercanas a ella.

Dadas estas situaciones, las controversias en los años siguientes a la publicación de *The Double Helix*, solo aumentaron. Anne Sayre, una amiga de Rosalind escribió un libro para dar a conocer su verdad sobre Rosalind (*Rosalind Franklin and the DNA*, en 1975), y algunos colaboradores de ella también lo han hecho. Muchas personas opinaron y opinan sobre el tema. Algunas incluso públicamente especularon que el Nobel no se debería haber dado a Maurice Wilkins sino a Rosalind Franklin. Pero dado que Rosalind había fallecido, tuvieron la suerte de evitarse problemas. Algunos grupos feministas la han enarbolado también como ejemplo de discriminación femenina y la citan frecuentemente como una mujer atrapada por un universo de maldad masculina. Se han escrito más de diez libros sobre la situación e incluso en los diarios, cada cierto tiempo, aparece una referencia a ella y la injusticia que vivió. La última publicación es una biografía titulada "*Rosalind Franklin: The dark lady of the DNA*".

EN SUMA...

En suma, la historia oficial casi siempre no nos devela los pormenores, la historia mínima de los personajes involucrados.

En este caso eso no ocurrió. En un descubrimiento tan trascendental, el interés de todo el mundo por conocer las alturas de la bondad compite también por el de conocer las mezquindades de los mismos héroes.

¿Qué habría hecho Rosalind ante todo esto? Nadie lo puede saber ahora. Sin embargo, uno podría suponer que quizás no le habría dado tanta importancia, que la ciencia exponga el veredicto final, y habría vuelto a su laboratorio.

Al fin y al cabo los grandes hombres y mujeres son también eso, hombres y mujeres de carne y hueso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson, J. D. & Crick, F. H. C. A structure for deoxy- ribose nucleic acid. *Nature*, 171, 737 (1953).
2. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1954/
3. Pauling L, Corey RB. The Polypeptide-Chain Configuration in Hemoglobin and Other Globular Proteins. *Proc. of the National Academy of Sci. (PNAS)*. Washington DC 37 (1951) 5 (mayo): 282-285
4. http://en.wikipedia.org/wiki/Maurice_Wilkins
5. http://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Francis_Crick.html
6. http://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/James_D._Watson.html
7. http://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Linus_Pauling.html
8. James D. Watson, Alexander Gann & Jan Witkowski. *The annotated and illustrated Double Helix*. Ed Simon & Shuster. Noviembre 2012 ISBN 9781476715490
9. http://en.wikipedia.org/wiki/Max_Perutz
10. http://en.wikipedia.org/wiki/Francis_Crick
11. http://en.wikipedia.org/wiki/Linus_Pauling
12. Carolina Martínez Pulido. "También en la cocina de la ciencia. Cinco grandes científicas en el pensamiento biológico del siglo XX. Editado por el Servicio de Publicaciones de la Universidad de La Laguna, Instituto Canario de la Mujer, Santa Cruz de Tenerife, 2000. ISBN: 84-7756-506-6.
13. http://www.sebbm.com/pdf/172/galeria172_franklin.pdf
14. <http://www.lavanguardia.com/hemeroteca/20130416/54369468900/rosalind-franklin-cientifica.html>
15. Brenda Maddox. *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*. Ed Harper Collins. 2002
16. Cochran W, Crick FHC and Vand V. (1952) "The Structure of Synthetic Polypeptides. I. The Transform of Atoms on a Helix", *Acta Cryst.*, 5, 581-586.
17. Glynn J. Rosalind Franklin: 50 years on. *Notes. Rec. R. Soc.* (2008) 62, 253-255.
18. *La dama oscura del ADN*. El País. Domingo 16 de noviembre 2013. Cataluña/11.
19. Cobb M. 1953: When the genes becomes "information". *Cell* 2013;153 (3):503-506.
20. Fuller W. Who said "hélix"? *Nature*. 2003;424(6951):876-8.
21. Klug A. The discovery of the DNA double Hélix. *J. Mol. Biol.* (2004) 335, 3-26
22. Maddox B. Feature *The double helix and the 'wronged heroine'*. *Nature* 2003 421, 407-408
23. Fierro A. Breve historia del descubrimiento de la estructura del DNA. *Rev Clin Condes*. 2001 (12) 2.