

EL DESCUBRIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DEL DNA (28.II.1953)

Justo Hernández

Universidad de La Laguna

Introducción

Cumplido el setenta aniversario en el año que acaba de terminar, parece un momento propicio recordar la historia que llevó a tal evento. Se trata de repasar uno de los dos descubrimientos más importantes de toda la historia de la biología junto con el de la circulación de la sangre (1628), realizado por William Harvey. Y, sin lugar a dudas, el más relevante del siglo XX.

Después de los grandes avances llevados a cabo en las ciencias de la vida durante el XIX, se había producido un parón en la genética, aún incipiente. En efecto, Gregor Mendel había hablado de unos “factores invisibles” que permitían la herencia biológica. Pero, ¿qué eran?, ¿en qué consistían?, ¿cuál era su mecanismo de acción?

Friedrich Miescher aisló de los núcleos de leucocitos un precipitado rico en fósforo y ácido. Lo bautizó con el nombre de nucleína. Más adelante, pudo estudiarla mejor en el núcleo de los espermatozoides de salmones y descubrió que era una mezcla de carbono, fósforo, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Miescher consideró la nucleína como la causa primera de la fertilización. Sin embargo, no pudo averiguar cómo un proceso tan complejo como la reproducción podía dirigirse desde un elemento químicamente tan simple y concluyó que no había una molécula específica que pudiera explicar la fertilización. Todos los investigadores que se ocuparon de analizar la estructura del ADN repitieron esta última frase.

Ya en el siglo XX, 1909, Wilhelm Johannsen denominó a los “factores invisibles” de Mendel genes. En 1930,

Phoebus Levene y su maestro Albrecht Kossel probaron que la nucleína de Miescher es un ácido desoxirribonucleico (ADN) formado por cuatro bases nitrogenadas, citosina (C), timina (T), adenina (A) y guanina (G), el azúcar desoxirribosa y un grupo fosfato, y que, en su estructura básica, el nucleótido está compuesto por un azúcar unido a la base y al fosfato. Pero en 1926, Levene ya había propuesto un modelo para la conformación de los ácidos nucleicos: el tetranucleótido plano. El modelo del tetranucleótido de Levene implicaba que los ácidos nucleicos estaban formados por planos apilados, que constaban de cuatro pentosas que exponían hacia el exterior las bases nitrogenadas (que van unidas por un enlace glucosídico a la pentosa); las pentosas se unen entre sí por fosfatos a través de enlaces fosfoéster. Esta estructura respondía a los resultados sobre la composición de los ácidos nucleicos y a la naturaleza de los enlaces covalentes que los componen. En cambio, se deducía que los ácidos nucleicos eran moléculas muy monótonas, casi invariables, extremadamente rígidas. Por eso, se descartaron rápidamente como el tipo de molécula capaz de transmitir la herencia. El propio Levene defendió que los componentes proteínicos de los cromosomas y los muchos aminoácidos que los componen, debían funcionar como fundamento de los rasgos hereditarios, por lo que todo el mundo se centró en el estudio de las proteínas como moléculas portadoras de la herencia y los científicos se convirtieron en proteinmen.

Frederick Griffith, en 1928, investigando en la creación de una vacuna contra el neumococo, usó dos cepas de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*. La cepa S contenía una cápsula de polisacáridos y era virulenta

al ser inyectada, causando neumonía y matando a las cobayas en un día o dos. Esta cápsula permitía a la bacteria resistir los ataques del sistema inmune. Por su parte, la cepa R no era virulenta, y no causaba neumonía, porque carecía de cápsula. Del mismo modo, cuando la cepa S (virulenta) se calentaba para matarla, y se inyectaba en ratones, tampoco producía efectos adversos. Sin embargo, cuando se inyectaban bacterias muertas de la cepa S mezcladas con bacterias vivas de la cepa R, los ratones infectados (R/S) morían. Tras aislar la bacteria en la sangre de los ratones R/S, Griffith descubrió que la cepa R, anteriormente avirulenta, había adquirido cápsulas: las bacterias en la sangre de los ratones R/S eran todas de la cepa S, y mantenían sus características a través de muchas generaciones. Griffith postuló entonces la existencia de algún tipo de "principio de transformación" de las bacterias muertas de la cepa S, que hacía que las bacterias de la cepa R se transformarían también en S. Oswald Avery junto con Colin Macleod y Maclyn McCarthy determinaron en 1943 que el ácido nucleico de desoxirribosa (ADN) es el elemento fundamental del principio de transformación de la cepa S. Por desgracia, primó la doctrina de las proteínas como transmisoras de la herencia.

La biología molecular

En los años veinte del pasado siglo surgió una disciplina nueva que sería fundamental para explicar y entender los mecanismos íntimos de las ciencias de la vida. Se trataba de estudiar la estructura molecular de los diversos componentes de los elementos biológicos de los seres vivos. Era la biología molecular, que utilizaba las nuevas técnicas físicas y químicas. Y una de estas técnicas, que resultaría esencial, sería el estudio cristalográfico de las moléculas biológicas a través de la difracción de rayos X. En suma, se pretendía determinar la geometría tridimensional de los materiales cristalinos que se encontraban en los núcleos. Además, se quería aplicar a las ciencias de la vida los principios de la nueva física cuántica. A esto condujo de manera determinante el libro del físico Erwin Schrödinger *What is life?* (1944) que se convirtió en la biblia de la biología molecular. Todos los investigadores en este tema lo leyeron y lo estudiaron con mucho interés. Schrödinger propone que la vida es información y que, por tanto, la enfermedad es una información errónea o insuficiente. Por eso, el gen, entendido como unidad de información genética, será clave en la transmisión hereditaria pues si no se expresa causará una enfermedad. En dicho libro se hablará de código genético cuya información deberá replicarse.

La estructura de las proteínas

En 1930, el químico Linus Pauling había empezado a desarrollar un nuevo método para identificar la estructura molecular de sustancias inorgánicas. Su sistema mezclaba química cuántica y física teórica. Pauling se empeñó en averiguar todo lo que pudiera sobre el tamaño y las formas de las partes y componentes de las moléculas. Luego hizo una serie de apreciaciones bien estudiadas sobre los enlaces químicos que mantenían unidos los átomos de esas moléculas, los cuales, si su teoría era correcta, delinearían los ángulos concretos, los giros y las vueltas configurando su forma tridimensional. Aplicó esa información a la construcción de modelos con bolas, palos y otros objetos para ofrecer una imagen a gran tamaño de esos átomos y moléculas, igual que cuando los estudiantes utilizan esos palos de colores y bolas agujereadas cuando estudian para un examen de química orgánica. Una vez completado, Pauling comparó su modelo con los datos de rayos X para corroborar que los enlaces químicos y las formas moleculares que predijo se ajustaban correctamente. Denominó a su modelo estocástico, es decir, probable. Los cristalógrafos de rayos X, como William Astbury, uno de los más famosos, procedían al revés: estudiaban primero las fotografías de rayos X y luego elaboraban el modelo estructural.

Pauling utilizó su método para estudiar las proteínas pues también él estaba convencido de que las proteínas eran la base de la herencia. Lo hizo en su laboratorio del Caltech (Pasadena, California) mientras que en el Laboratorio Cavendish (Cambridge, Reino Unido) se pusieron manos a la obra los cristalógrafos Lawrence Bragg, Max Perutz y John Kendrew. Como buenos cristalógrafos, usaron el método tradicional. En octubre de 1950, publicaron su trabajo en *Proceedings of the Royal Society of London*. Sin embargo, Pauling, en cuanto lo leyó, se dió cuenta de que estaban equivocados. Bragg y su equipo no habían resuelto el problema: simplemente habían revisado las estructuras de polipéptidos que se habían descubierto últimamente. Pauling, trabajando con el cristalógrafo Robert Corey y con el físico Herman Branson, propuso una estructura helicoidal para las cadenas de proteínas que se ajustaban a lo que se conocía entonces sobre la longitud y los ángulos de enlaces entre los aminoácidos que las formaban. Basándose en su trabajo experimental, Pauling formuló la hipótesis de que los enlaces peptídicos que unían los aminoácidos eran planares, estables y rígidos. Esto significa que los átomos se encuentran en un único plano y forman un enlace doble parcial donde no hay rotación en torno al enlace. Pauling, Corey y Branson,

a continuación, construyeron una estructura que permitía el mayor número posible de enlaces de hidrógeno en los giros de la hipotética estructura helicoidal. Estas deducciones llevaron a Pauling a determinar los dos rasgos estructurales principales de las proteínas: la hélice y la lámina plegada, que hoy se conocen como la columna vertebral de decenas de proteínas. Sus aportaciones fueron publicadas en varios artículos, entre abril y mayo de 1951, en PNAS. Los del Cavendish habían sido derrotados.

Dramatis personae

Llegamos al momento en el que debemos hablar de los grandes protagonistas del descubrimiento. Lo haré por orden de importancia: Rosalind Franklin, física y cristalógrafa de rayos X, James Watson, biólogo especialista en genética, Francis Crick, físico y Maurice Wilkins, físico. Rosalind y Maurice trabajaban en el laboratorio de biofísica del King's College (Londres). Francis y James en el Cavendish (Cambridge). Se daba la circunstancia de que solo los del King's, según su proyecto de investigación, debían estudiar la estructura del ADN. En cambio, los proyectos de los del Cavendish eran otros: Francis debía estudiar la estructura de la hemoglobina y James los bacteriófagos.

Conferencia de Rosalind Franklin (21.XI.1951)

Era un coloquio sobre ácidos nucleicos en el King's. Rosalind habló la última. Watson estaba presente. A tenor de lo que dijo Rosalind, estaba muy cerca de descubrir la estructura molecular del ADN pues concluyó diciendo que una gran hélice o varias cadenas, fosfatos en el exterior, enlaces fosfatos-fosfatos interhelicoidales, alterados por agua, y enlaces fosfatos disponibles para las proteínas. Por eso, era preciso buscar pruebas de una estructura espiral porque una cadena recta y sin torsiones sería sumamente improbable. Sin embargo, Watson ni tomó notas ni dio importancia a la conferencia. De hecho, apenas pudo explicar nada a Crick. Pero tanto Watson como Crick fueron conscientes de que el descubrimiento de la estructura del DNA era una tarea por la que merecía dar el todo por el todo.

El modelo de Watson y Crick

Los dos eran partidarios del método estocástico de Pauling y por eso, para adelantarse, construyeron un posible modelo. Pero sin acceso a los datos de rayos X de Rosalind, Watson y Crick se estamparon contra la evidencia de sus propios obstáculos. La primera

dificultad era no tener en el Cavendish suficientes y buenos modelos de átomos bien hechos. No había ni una sola representación fiable de los grupos de átomos exclusivos del ADN. La monstruosidad de la triple hebra de Watson y Crick era cualquier cosa menos digna de ser mirada. Las tres cadenas de moléculas aparecían trenzadas, repitiéndose cada 27 angstroms a lo largo de un eje helicoidal, las pinzas que sostenían las pequeñas piezas de metal y alambres estaban ridículamente unidas a un poste metálico. Varios de los contactos atómicos eran demasiado cercanos para que fueran estables químicamente. Aunque Watson y Crick claramente podían ver que su modelo era muy pobre, siguieron voluntariamente ciegos al hecho de que estaban avanzando por el camino equivocado. Pero a Crick no se le ocurrió otra cosa que llamar a Wilkins e invitarle a venir a Cambridge para que examinara el modelo. No solo vino Wilkins sino también Rosalind y Raymond Gosling (ayudante de Rosalind). Cuando Rosalind se puso a inspeccionar el modelo, con cara de satisfacción, se rio del lamentable esfuerzo de Watson y Crick y les dijo que lo habían hecho al revés. Fue corrigiendo el modelo punto por punto. Rosalind defendía la idea de que era necesario primero seguir con las medidas de las intensidades de la difracción y los pesados y lentos cálculos, pero al final, los datos hablarían por sí mismos. Ante este fracaso, las autoridades insistieron en que los de Cavendish no debían de investigar el ADN.

El congreso de Royaumont (Francia)

En él se reunieron los especialistas en bacteriófagos. La conferencia de Alfred Hershey fue trascendental. En ella Hershey explicó el famoso experimento que había hecho con Marta Chase poco tiempo antes en ese mismo año de 1952. Su objetivo era resolver, de una vez por todas, el debate de cuál era el verdadero material genético: las proteínas, el ADN o una combinación de ambas. Estableció radiomarcadores en los bacteriófagos reemplazando el sulfuro que se encuentra solo en las proteínas con sulfuro radioactivo, y el fósforo que se encuentra solo en el ADN, con fósforo radioactivo. Luego, infectaron las bacterias con bacteriófagos radioactivos para ver si, tras la replicación celular, el ADN viral o la proteína viral entraban en la siguiente generación de células. Después de centrifugar la mezcla para separar las partículas bacteriófagas más ligeras de las células bacterianas más pesadas, descubrieron que las bacterias infectadas con bacteriófagos con ADN radiomarcado con fósforo producían generaciones de bacterias con ADN radiomarcado con fósforo. La bacteria infectada con bacteriófagos con sulfuro

radiomarcados -que incorporaban la proteína radioactiva- producían vástagos libres de radioactividad en generaciones sucesivas. El ADN definitivamente era el elemento que dirigía la replicación celular y las proteínas no tenían nada que ver en ese campo. Linus Pauling reconoció su error, pero esto indicaba que entraba en la carrera por la definición estructural del ADN.

El fiasco de Pauling

Elaboró su modelo pero, como Watson y Crick, pensó que los grupos fosfato estaban en el interior de la hélice. Las bases de los nucleótidos del exterior, imaginó, estarían muy cerca de la estructura helicoidal, y explicarían el volumen y la densidad observada en la molécula. Cuando calculó los ángulos de enlace, dio por hecho que cada hebra tenía aproximadamente tres residuos por vuelta. Había tres cadenas íntimamente interconectadas que se mantenían unidas por enlaces de hidrógeno entre grupos fosfato. Los primeros esbozos de la triple hélice mostraban un centro extraordinariamente denso, sin mucho espacio para poder colocar todos los átomos. Al final terminó su modelo: un tetraedro repleto de fosfatos. Pauling envió su triple hélice a PNAS, el 31 de diciembre de 1952.

El 28 de enero de 1953 llegó al Cavendish el artículo de Pauling sobre el ADN. Watson comenzó a leerlo con ansiedad pensando en otro brillante éxito de Pauling. Pero había tres errores tremendos en el artículo de Pauling que Watson rápidamente detectó. El primero tenía que ver con la estrechez en la que Pauling había comprimido los átomos, con una columna de azúcar-fosfato en el centro y los nucleótidos hacia el exterior, en tres hebras helicoidales. El segundo error consistía en que los grupos fosfato del modelo de Linus no estaban ionizados, cada grupo tenía un enlace de hidrógeno, así que no tenían carga real y los hidrógenos eran parte de los enlaces de hidrógeno que mantenían unidas las tres cadenas enlazadas. Esto quería decir que el ácido nucleico de Pauling, en cierto modo, no era un ácido. El tercero, y el más grave, era que la estructura de triple hélice no explicaba cómo se reproducían las células y traspasaban su información genética de una manera ordenada y predecible. También fallaba a la hora de ajustarse a la regla de Erwin Chargaff, es decir, la proporción 1:1 de purinas (adenina y guanina) con las pirimidinas (timina y citosina). La alegría de Watson y Crick fue inmensa.

La fotografía 51

Probablemente sea la fotografía científica más famosa del mundo. Rosalind fue la responsable de la preciosa difracción de rayos X que aparece en la fotografía 51, tomada el 2 de mayo de 1952. ¿Cómo llegó a manos de Watson esa foto? El 30 de enero de 1953 Watson fue al King's para explicar a Wilkins que el modelo de Pauling no tenía ningún sentido. Pero Wilkins le dijo que volviera más tarde. Cuando se encontró con Wilkins de nuevo Watson le preguntó ¿qué forma tiene la molécula del ADN? Maurice dio media vuelta y se encaminó en silencio a la habitación de al lado, abrió un cajón archivador y cogió una impresión fotográfica y se la enseñó. Era la fotografía 51, de una calidad tan extraordinaria que superaba con creces las medio borrosas instantáneas de William Atsbury, realizadas en 1937. Cuando la vio Watson se quedó boquiabierto. El modelo era -dice- increíblemente más sencillo que todos los obtenidos previamente. Además, la cruz negra de los reflejos que dominaban la imagen podía nacer únicamente de una estructura helicoidal. Por otra parte, -explica-, tras unos minutos de cálculos, el número de cadenas de la molécula podía fijarse con toda seguridad. Evidentemente, Wilkins mostró la foto a Watson sin ningún permiso de Rosalind.

De vuelta a Cambridge Watson intentó dibujar un modelo según lo que recordaba de la fotografía. Hubo un momento en que desechó la estructura de tres cadenas apoyándose en su intuición de biólogo, pues todas las entidades biológicas importantes son simétricas. Durante varios días Watson y Crick estuvieron pensando en el nuevo modelo. Aprovechando la visita de Wilkins, le pidieron que les contara todo lo que sabía sobre la estructura del ADN. No les dijo nada. Le invitaron a que hiciera un modelo allí mismo y tampoco quiso. Se negó a colaborar con ellos. Entonces, le pidieron permiso para hacer el modelo sin él. Se lo concedió. Pero ocurrió algo todavía más increíble. Max Perutz, en cuanto director de la Unidad de Biofísica del Consejo de Investigación Médica en Cambridge, hacía y recibía informes sobre el avance de su grupo y de los de otras unidades financiadas por el Consejo. A principios de 1953 recibió un informe de John Randall sobre las investigaciones de la unidad de biofísica del King's College. El informe llevaba por título Estudios de rayos X del ADN de timo de vacuno, a cargo de Rosalind Franklin y Raymond Gosling. Entre el 10 y el 20 de febrero Max se lo entregó a Watson y a Crick. Allí estaba todo. Al leerlo Crick descubrió que Rosalind había determinado que la forma cristalizada del ADN era una estructura monoclinica, centrada en las caras,

C2. Crick inmediatamente entendió que este era el hecho crucial. Además, las dimensiones de la unidad celular demostraban que la diada (una estructura de doble cadena) tenía que ser perpendicular a la longitud de la molécula y no solo entre moléculas colindantes en el cristal. Así pues, las cadenas deben aparecer en pares más que en tríos en una molécula, y una cadena debe ir subiendo y la otra bajando. Lo que quería decir Crick es que si una hebra de las bases de los nucleótidos era A-C-G-T desde abajo hacia arriba, la otra hebra debía ser A-C-G-T desde arriba hasta abajo. El camino estaba expedito. El modelo volvió a construirse. Cuando Watson habló con Jerry Donohue, químico teórico y físico, que estaba haciendo una estancia en el Cavendish, de su brillante esquema de enlaces entre semejantes, el químico le dijo que eso no funcionaba así. Donohue le explicó a Watson que las formas tautoméricas estaban colocadas incorrectamente. Y este modificó la colocación de los átomos de hidrógeno. Después de una serie de modificaciones para ajustarse a las reglas de Chargaff, el modelo estaba listo. Fue el 28 de febrero de 1953, a mediodía.

Conclusión

Habitualmente se ha insistido en el robo de Watson propiciado por Wilkins. Sin embargo, el problema es mucho más grave: se trata de una mala praxis científica generalizada. ¿Cómo es posible que Max Perutz entregara el informe de Rosalind a Watson y Crick? No cabe duda de que Rosalind Franklin aportó la esencia del descubrimiento, pero falleció en 1958. Watson, Crick y Wilkins, que recibieron el premio Nobel en 1962, lo han acabado reconociendo. Ahora bien, ¿qué hacía Maurice Wilkins en Estocolmo? No se merecía el Nobel y él mismo lo reconoció.

Bibliografía

1. Markel H. El secreto de la vida. Madrid: La esfera de los libros; 2022.
2. Watson J D, Crick F H. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171 (4356): 737-8.
3. Franklin R E, Gosling R G. Molecular configuration in sodium thymonucleate. Nature 1953; 171 (4356): 740-1.
4. Cobb M, Comfort M. What Rosalind Franklin truly contributed to the discovery of DNA's structure. Nature 2023; 616 (7958): 657-660.
5. Editorial. How Rosalind Franklin was let down by DNA's dysfunctional team. Nature 2023; 616 (7958): 630.