

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **48**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2003**

Artículo:

“Encontramos el secreto de la vida”. 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

“Encontramos el secreto de la vida”. 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN

Carlos Ortiz Hidalgo*

RESUMEN

Este año se cumplen 50 de haber sido publicado el artículo de James Watson y Francis Crick sobre la estructura del ADN. En el mismo fascículo de la revista inglesa *Nature*, salieron publicados otros dos estudios sobre el ADN realizados por Maurice Wilkins y Rosalind Franklin del *King's College*, en Londres. El Premio Nobel en Fisiología o Medicina fue otorgado a Watson, Crick y Wilkins. Franklin había muerto de cáncer de ovario unos años antes. Se relata una breve historia del ADN en el manuscrito.

Palabras clave: ADN, doble hélice, Watson, Crick, Wilkins.

*El ADN es como el oro de Midas;
todo el que lo toca enloquece.*

Maurice Wilkins

INTRODUCCIÓN

En el fascículo del 25 de abril de 1953 de la revista inglesa *Nature*, James Watson y Francis Crick, en un breve informe de no más de 900 palabras, revelaron las características moleculares del ADN¹ (*Figura 1*). Este artículo titulado “A Structure for Desoxyribose Nucleic Acid”, inicia diciendo: “We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.) This structure has novel features which are of considerable interest...” Al

ABSTRACT

50 years ago James Watson and Francis Crick, described the structure of DNA. In the same issue of the British journal *Nature*, Maurice Wilkins and Rosalind Franklin, from *King's College, London*, also published their studies on DNA. The Nobel prize for Physiology or Medicine in 1962, came to Watson, Crick and Wilkins. Franklin had died of ovarian cancer some years earlier. A brief history of DNA is depicted in the manuscript.

Key words: DNA, double helix, Watson, Crick, Wilkins.

desarrollar el modelo de la estructura del ADN, la molécula que contiene el código genético, habían, dijeron ellos, encontrado “el secreto de la vida”.² Este descubrimiento, realizado en la unidad de biofísica del laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge, Inglaterra, fue uno de los más importantes del siglo XX y el que dio inicio a una larga cadena de descubrimientos en genética. Por ejemplo, sólo un año después, en 1953, George Gamow sugirió que el ADN tenía el código para la formación de proteínas. El Premio Nobel de 1959 en Fisiología y Medicina fue para Severo Ochoa y Arthur Kornberg, quienes identificaron la estructura del ARN. Ese mismo año, se describió la primera anomalía cromosómica en el síndrome de Down. Despues, en los 70, los mapas genéticos; en los 80 las polimerasas de reacción en cadena y en el 2002 le fue otorgado el Premio Nobel a Sydney Brenner (1927-) por sus estudios de regulación genética.³

El entendimiento del ADN no sólo abrió el horizonte a enfermedades genéticas como el síndrome de Down o la hemofilia, sino que ha contribuido al entendimiento de la biología del cáncer, enfermedades degenerativas e incluso a comprender el proceso del

* Departamento de Patología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 11/07/03. Aceptado para publicación: 21/07/03.

Dirección para correspondencia: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo

Centro Médico ABC, Departamento de Patología
Sur 136 núm. 116, Col Las Américas, 01120 México, D.F.
E-mail: cortiz@abchospital.com



Figura 1. Artículo publicado por la revista Nature en abril de 1953.

envejecimiento.⁴ Y así nos transportamos hasta los nuevos horizontes de la terapia génica; y ya en los albores del nuevo siglo XXI se ha completado virtualmente el proyecto del genoma humano y se ha podido clonar a animales y (sin muchas pruebas al respecto) a seres humanos.⁵

Este año 2003 se conmemoran los 50 años del descubrimiento de la doble hélice.⁵⁻⁷

HISTORIA DEL ADN

La historia del ácido desoxirribonucleico, se remonta al año de 1868, cuando el biólogo suizo Johann Friederich Miescher (1844-1895) dio las primeras evidencias del contenido químico del núcleo. Utilizando núcleos de neutrófilos que encontraba en el pus (piocitos) procedente de vendas que cubrían abscesos de enfermos del Hospital de Tübingen en Ale-

mania, detectó la presencia de sustancias químicas ricas en fósforo a lo que llamó "nucleína".⁸⁻¹⁰ Además, demostró que esta nucleína contenía una porción ácida, rica en fósforo (lo que hoy conocemos como ADN) y otra parte básica (hoy conocidas como histonas). En 1869, Miescher tenía 25 años de edad y su jefe el fisiólogo Ernst Felix Hoppe-Seyler (1815-1895) retuvo el manuscrito por dos años, porque él quería comprobar directamente los experimentos que su joven alumno había realizado. Miescher esperó el tiempo que su maestro juzgó necesario, pero le pidió que cuando apareciera finalmente publicado su artículo, le agregaran una nota en donde se indicara que el manuscrito había estado listo para publicar en 1869, para así proteger la prioridad de este magnífico descubrimiento.¹⁰ Miescher indicó en su artículo que la nucleína era una molécula grande y compleja y que el puro isomerismo de los átomos de carbono podría aceptar diversas moléculas que posiblemente llevaran consigo las características genéticas. Previo a su muerte ocurrida, en Davos el 26 de agosto de 1898, Miescher supo que su alumno Richard Altman había separado a la nucleína de su componente proteico y le había llamado ácido nucleico y el químico alemán Albrecht Kossel (1853-1927) (también alumno de Hoppe-Seyler), trabajando en el Instituto de Fisiología de Berlín, encontró que la nucleína contenía bases púricas y pirimídicas, por lo que le concedieron a Kossel el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1910.¹⁰

Un descubrimiento importante fue realizado en 1912 por el médico británico Frederick Griffith (1877-1941).¹¹ Al inyectar a un ratón con un cultivo de pneumococos vivos no-virulentos, más una especie de pneumococos virulentos, pero muertos, Griffith observó que el ratón murió un día después a causa de bacterias virulentas. Las bacterias no virulentas se habían transformado en virulentas y éstas, al multiplicarse, transmitían a su prole características virulentas. Griffith murió a la edad de 60 años durante un bombardeo alemán a la ciudad de Londres en la noche del 17 de abril en 1941 y no supo que sus resultados atrajeron el interés de Oswald Theodore Avery.¹² Avery, quien nació el 21 de octubre en Halifax, Nueva Escocia, Canadá, descubrió que el proceso de transformación se podía llevar a cabo al poner los dos tipos de bacterias en una caja de Petri,

pero se preguntó cuál era la sustancia que inducía esta transformación. Griffith había pensado en una sustancia nutricia, pero Avery, en 1936, sugirió que la sustancia era ácido nucleico. En 1943, Avery junto con Colin MacLeod y Maclyn MacCarthy, en el Instituto Rockefeller en Nueva York, al estudiar la transformación de bacterias no virulentas en virulentas, concluyeron que el material nuclear de la cepa virulenta, que cargaba consigo la información genética para tal virulencia, se integraba al ADN del recipiente y transformaba a la bacteria.¹² A este material lo llamaron “el principio transformante” donde detectaron pequeñas cantidades de ADN; sus resultados fueron publicados en el fascículo de febrero 1944 del *Journal of Experimental Medicine*¹³ (*Figura 2*). Este estudio fue severamente criticado por un bioquímico importante de la época de nombre Alfred E. Mirsky (1900-1974) quien también trabajaba en el Instituto Rockefeller. Él decía que el ADN que ellos proponían como principio transformante no era puro y que contenía un residuo bajo de proteínas, por lo que no podían saber con certeza que la sustancia transformante era el ADN. Avery, quien murió el 20 de febrero de 1955 de hepatocarcinoma, fue propuesto para el Premio Nobel a finales de los 40, pero el Comité Nobel decidió no otorgarlo por las críticas severas de sus trabajos emitidas por Mirsky.^{10,12}

EL DESCUBRIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DEL ADN

Possiblemente en la historia de la medicina no ha habido un descubrimiento de esta magna importancia,

logrado con tanta conversación teórica y poca actividad experimental práctica.^{2,8,14,15} Lo sucedido en esta historia se remonta a los estudios realizados en la Unidad de Biofísica del Laboratorio Cavendish por Watson y Crick, que era entonces dirigido por William Laurence Bragg (1890-1971). WL Bragg había fundado la escuela británica de cristalograffía y había sido galardonado, a los 25 años de edad junto con su padre, con el Premio Nobel en Física 1915 por sus estudios de la estructura de sustancias cristalinas (cristalograffía) mediante el uso de rayos X.¹⁴

La cristalograffía fue descubierta por Max von Laue(1879-1960) físico alemán que recibió el Premio Nobel en Física en 1914 y, según Einstein, quien había hecho el más bello descubrimiento de toda la física. Observó que un simple cristal expuesto a rayos X resultaba en sombras específicas. La cristalograffía de rayos X, también conocida como “difracción de rayos X de Laue”, ha contribuido a descifrar moléculas cada vez más complejas. En un inicio fue el cloruro de sodio formado por dos átomos o el diamante constituido exclusivamente por un tipo único de átomos de carbón. Pero las moléculas más complejas, la que dan el soporte a la vida, en particular el ADN, era un reto para los cristalograffos. La convicción de WL Bragg sobre la potencia ilimitada de la cristalograffía fue el principio importante para que los grupos de la Unidad de Biofísica del Laboratorio Cavendish resolvieran la estructura de diversas proteínas y la del ADN. Así, el Premio Nobel de Química otorgado en 1962 a Max Ferdinand Perutz (1914-) y a John Cowdery Kendrew (1917-) por la estructura de la hemoglobina; el de



STUDIES ON THE CHEMICAL NATURE OF THE SUBSTANCE INDUCING TRANSFORMATION OF PNEUMOCOCCAL TYPES
INDUCTION OF TRANSFORMATION BY A DESOXYRIBONUCLEIC ACID FRACTION ISOLATED FROM PNEUMOCOCCUS TYPE III
BY OSWALD T. AVERY, M.D., COLIN M. MACLEOD, M.D., AND MACLYN McCARTY,* M.D.
(From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research)
PLATE 1
(Received for publication, November 1, 1943)

Biologists have long attempted by chemical means to induce in higher organisms predictable and specific changes which thereafter could be transmitted in series as hereditary characters. Among microorganisms the most striking example of inheritable and specific alterations in cell structure and function that can be experimentally induced and are reproducible under well defined and adequately controlled conditions is the transformation of specific types of *Pneumococcus*. This phenomenon was first described by Griffith (1) who succeeded in transforming an attenuated and non-encapsulated (R)

Figura 2.

Oswald Avery.
Artículo publicado en la revista
Journal of Experimental Medicine
en 1943.

Dorothy Crowford-Hodgkin (1910-1994), la tercera mujer en haber recibido el Premio Nobel, quien fue galardonada en Química en 1964, por resolver la estructura de la penicilina y de la vitamina B12, y el de Watson y Crick por la estructura del ADN en Fisiología o Medicina 1962, constituyeron la continuación lógica e inevitable del original y persistente trabajo de Bragg.^{16,17}

James Dewey Watson (1928-) de 23 años de edad, llegó a Cambridge, Inglaterra, en agosto de 1951, a estudiar un posdoctorado bajo la tutela de Perutz y Kendrew con una beca otorgada por la Fundación Nacional de Parálisis Infantil.^{9,14,18,19} Watson había pensado ser Biólogo y trabajar para el Museo de Historia Natural en Nueva York.⁸ Sin embargo, durante el tercer año de estudio en la Universidad de Chicago (a la cual ingresó a la edad de 15 años) leyó el libro de Erwin Schrödinger, el fundador de la física cuántica, titulado *What is Life?* En ese libro, Schrödinger dice que una característica esencial de la vida es el almacenamiento y la transmisión de información, y consideró que esta información podría estar en un código genético que pasaran los padres a los hijos. Este código, decía Schrödinger, debería de ser compacto y complejo y estar escrito a un nivel molecular.

Watson, después de obtener su título en Zoología, decidió estudiar genética y se trasladó a la Universidad de Indiana en Bloomington, en 1947, para trabajar con la genética de bacteriófagos bajo la tutela de Salvatore Luria (1912-1991), quien compartió el Premio Nobel en Fisiología y Medicina 1969 con Max Delbrück (1906-1981) y Alfred Day Hershey (1908-) por estudios de genética viral.^{2,19} Con Luria trabajó con bacteriófagos; después de obtener su doctorado, Watson pasó un año como estudiante posdoctoral en Copenhague al lado del bioquímico Herman M Kalckar (1908-1991), quien estudiaba las propiedades químicas del ADN.^{2,19} En 1951 asistió, junto con Kalckar, a un congreso en Nápoles, Italia, y escuchó la conferencia de Maurice Wilkins, quien estudiaba el ADN por medio de difracción de rayos X.² Wilkins, junto con Rosalind Franklin, había determinado que el ADN tenía una estructura cristalina regular.²⁰ A Watson le interesó este trabajo y, con la ayudada de Luria, contactó Perutz del Laboratorio Cavendish (quien había identificado la estructura de

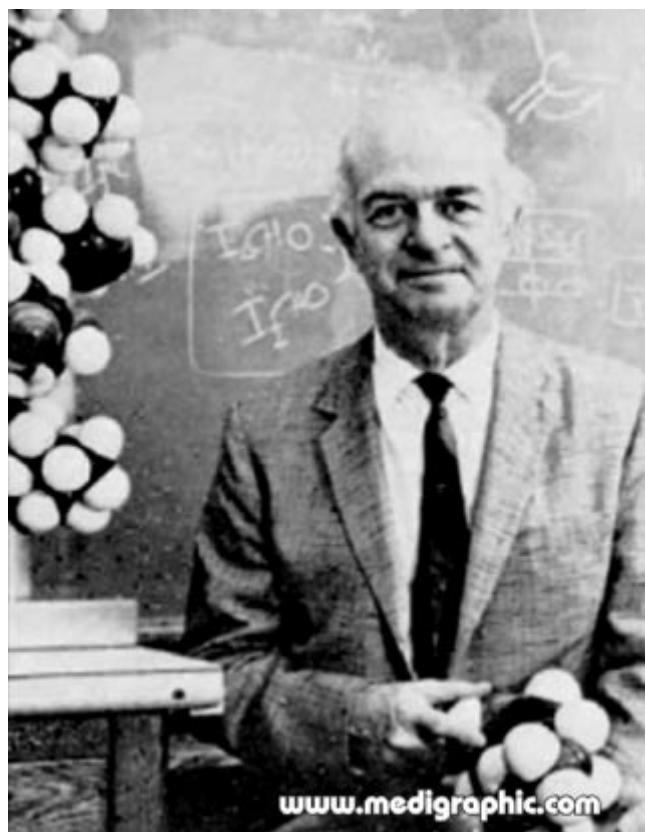


Figura 3. Linus Carl Pauling.

la hemoglobina mediante difracción de rayos X y fue galardonado con el Premio Nobel en Química junto con Kendrew en 1962) y emigró a la Gran Bretaña a trabajar como estudiante de posdoctorado. En Cambridge, dos meses después de su llegada, Watson conoció a Francis Crick. Crick era físico que, a la edad de 35 años, aún trabajaba en su tesis doctoral sobre la estructura de la hemoglobina por difracción de rayos X. Después de su encuentro Watson y Crick congenieron inmediatamente.^{2,9,14}

Francis Harry Compton Crick nació el 8 de junio de 1916 en Northampton, Inglaterra. Estudió física en el *University College London* y se graduó en 1937. Crick decidió estudiar problemas biológicos después de la lectura del libro de Schrödinger *What is Life?*; curiosamente, el mismo libro que inspiró a Watson y a Wilkins.¹⁵ Al integrarse Watson al Laboratorio Cavendish, trabajó inicialmente con las características estructurales de la mioglobina; pero, al igual que Crick, estaba interesado en la estructura

del ADN. Dos científicos con preparación complementaria estaban convencidos que en el ADN y no en las proteínas estaba el factor esencial para pasar información genética de generación a generación. Watson y Crick pensaban en el ADN todo el tiempo; al medio día, asistían al Pub “The Eagle”, localizado a poca distancia del Laboratorio Cavendish, para almorzar y aprovechar una hora de descanso y pensar sobre el problema del ADN.² Pero no sólo ahí, sino también discutían sobre ADN los fines de semana mientras caminaban a lo largo del río Cam, en el laboratorio en horas de trabajo y aun a la hora de la cena en el departamento de Crick.^{2,19} Y así fue como decidieron cambiar el rumbo de sus investigaciones y dejar a un lado la estructura de la hemoglobina y de la mioglobina para dedicarse a resolver el problema de cómo estaba formado el ADN. Por esos días, al Laboratorio Cavendish, llegó Linus Carl Pauling (1901-1994), galardonado con el Premio Nobel en Química en 1954, quien estaba estudiando las características químicas de algunas proteínas por medio de difracción de rayos X^{2,21} (Figura 3). Pauling, nacido en Portland Oregon, EUA, era uno de los químicos más renombrados del mundo y había desarrollado, en la década de los 30, la teoría de las bases moleculares de la especificidad biológica con la idea de que las estructuras moleculares eran complementarias.²² Fue Pauling, por ejemplo, quien en 1940 formuló la teoría sobre la forma complementaria de unión entre antígeno y anticuerpo.²² Para abril de 1951, Pauling había descifrado la estructura de la queratina por medio de modelos tridimensionales y su siguiente paso era la estructura del ADN.^{21,22} Watson y Crick estaban seguros que Pauling la resolvería en cuestión de poco tiempo, por lo que decidieron poner todo su empeño en “ganarle la carrera a Pauling” y contactaron a Wilkins para su apoyo cristalográfico.

ROSALIND FRANKLIN Y MAURICE WILKINS

Al lado de Wilkins, en el Laboratorio del *King's College* en Londres, trabajaba Rosalind Elsie Franklin, quien en 1951, a la edad de 31 años, era una de las personas con mayor experiencia en cristalografía y quien había originalmente sugerido que el ADN era



www.mediographic.com

Figura 4. Rosalind Elise Franklin.

de forma helicoidal²³⁻²⁴ (Figura 4). Franklin había nacido en el seno de una familia judía de Londres en 1920, y había obtenido su título de química de la Universidad de Cambridge en 1941. Poseía un gran intelecto, pero una difícil personalidad; tenía la reputación de ser extremadamente meticulosa en su trabajo de laboratorio y de poseer un carácter duro e incontrolable. Para los años 50, la incursión de mujeres en la ciencia no era frecuente y tuvo Franklin que sufrir “la atmósfera del club masculino del *King's College*.² Como ejemplo de esto, Watson, en su libro *La doble hélice*, se refiere a Franklin como “Rosy” y se pregunta “... cómo sería si se quitase las gafas e hiciese algo distinto a su cabello...” Crick admite que en *King's College* había restricciones irritantes para Franklin, como el no permitírselle tomar café en una de las salas reservadas exclusivamente para hombres. Además, en ese tiempo, el ambiente de trabajo del *King's College* era bastante difícil. El laboratorio era llamado “el circo de Randall” y, aun-

que era uno de los mejores grupos de trabajo científico de la época, Franklin no estaba acostumbrada a ese ambiente laboral.^{2,3,24}

Franklin viajó a París a los Laboratorios Centrales de Química, dirigidos por Jaques Mering, a estudiar la estructura molecular del carbón, y regresó a Londres al *King's College* a trabajar con ácidos nucleicos junto con Raymond Gosling, al laboratorio de biofísica dirigido por el físico Sir John T Randall (1905-1984).²⁰ Fue ahí donde Franklin obtuvo las imágenes cristalográficas del ADN más precisas que jamás se habían obtenido. Ella fue quien inspiró a Watson sobre la estructura del ADN y además quien estableció que la estructura del ADN correspondía a las bases nitrogenadas por dentro de la estructura helicoidal. Los resultados de estos estudios, como veremos más adelante, fueron utilizados por Watson y Crick, sin su consentimiento.^{2,23,24} A la edad de 35 años, fue diagnosticada con cáncer de ovario, posiblemente por su trabajo frecuente con rayos X, y murió el 16 de abril de 1958 a la prematura edad de 37 años. De no haberse dado su muerte prematura, Rosalind Franklin seguramente hubiera compartido el Premio Nobel con Watson Crick y Wilkins.

Maurice Hugh Frederick Wilkins, llamado “el tercer hombre del ADN”, compartió el Premio Nobel con Watson y Crick en 1962.^{10,20} Wilkins nació en Pongaroa, Nueva Zelanda, el 15 de diciembre de 1916. A la edad de seis años emigró a Inglaterra con su familia. Maurice estudió primero en Birmingham y luego en el *St. Johns College* en Cambridge donde se graduó de físico en 1938. Su tesis para doctorado fue sobre fosforescencia y termoluminiscencia y la completó en la Universidad de Birmingham en 1940, bajo la tutela de Randall. Wilkins participó en el “proyecto Manhattan”, bajo la dirección de Robert Oppenheimer (1904-1967), en la Universidad de Berkley durante la Segunda Guerra Mundial, trabajando sobre la separación de los isótopos del uranio para la preparación de la bomba atómica.¹⁰

Curiosamente, al igual que a Watson y Crick, el libro de Schrödinger *What is Life?* fue lo que le inspiró estudiar la estructura de los genes. Trabajó sobre microespectrofotometría de ácidos nucleicos y la orientación de purinas y pirimidinas del virus del mosaico del tabaco junto con su maestro Randall

(quien era entonces profesor del Laboratorio de Biofísica en el *King's College* en Londres, Inglaterra). Poco tiempo después de su ingreso, a los 31 años de edad, Wilkins fue nombrado director de la Unidad de Biofísica y comenzó a estudiar las características del ADN. A mediados de 1950, Randall contrató, por un periodo inicial de tres años, a Rosalind Franklin para estudiar con ella la cristalografía de rayos X del ADN. Junto con Franklin, Wilkins estudió las características de los ácidos nucleicos por medio de difracción de rayos X. Sin embargo, a pesar de la colaboración profesional, tuvieron diferencias interpersonales muy marcadas que los llevó poco a poco a una separación profesional y personal abismal.²⁰ Constantemente se criticaban entre ellos con relación a la interpretación de estudios cristalográficos del ADN y raramente tenían conversaciones.²⁰⁻²⁴ Era tal la tensión en laboratorio que, para restablecer la armonía, Randall le pidió a Franklin cediera su trabajo a Wilkins y abandonara el laboratorio. Y fue así, cuando en marzo de 1953, Franklin se incorporó al Departamento de Cristalografía en el *Birbeck College* en el barrio de Bloomsbury en Londres, con el profesor John Desmond, a trabajar sobre la estructura del virus del mosaico del tabaco.²⁴ En una ocasión, Wilkins al ver las imágenes cristalográficas que Franklin guardaba celosamente, reconoció que efectivamente la estructura del ADN era helicoidal.² Si Franklin hubiera compartido sus fotografías con Wilkins sin el celo profesional con lo que las ocultó, ellos hubieran dilucidado, meses atrás, la estructura del ADN y el crédito habría sido para Wilkins y Franklin y no para Watson y Crick.¹⁰

WATSON Y CRICK LLEGAN A DESCIFRAR EL ENIGMA

Para 1950, el bioquímico Austriaco-Americano Erwin Chargaff (1905-2002), profesor de la Universidad de Columbia, había determinado que el ADN estaba formado por cuatro tipos de moléculas inorgánicas llamadas adenina, citosina, guanina y timina, y que estaban unidas a azúcar y fosfato.^{9,14} La pregunta elemental era cómo estaban distribuidas en la molécula del ADN. La otra clave la había proporcionado Rosalind Franklin, quien para 1952 había descrito que las bases nitrogenadas miraban hacia

adentro de la cadena y que estaban unidas a fosfato.²⁰ Entonces, Watson y Crick comenzaron a hacer modelos para determinar la estructura del ADN. Como escribe Watson en su libro *La doble hélice* "... tal vez sería necesario jugar por unas semanas con modelos de moléculas para llegar a la respuesta correcta, y así sería obvio para el mundo entero que Pauling no era el único capaz de averiguar cómo estaban formadas las moléculas biológicas".² Unas semanas después, Watson y Crick pensaron que lo habían resuelto. Propusieron que el ADN era una molécula de tres hélices e invitaron a Wilkins para presentarle su modelo.^{9,14} Se llevaron una sorpresa cuando Franklin llegó junto con Wilkins y fue ella quien más severamente criticó el modelo de la "triple hélice", diciendo que eso, molecularmente, era imposible.²⁰ Esto tuvo dos consecuencias inmediatas. La primera fue que Bragg prohibió a Watson y Crick seguir trabajando en el modelo del ADN, y la segunda fue la mala relación que salió a flote entre Franklin y Watson y Crick.²⁵ Franklin argumentaba que Watson y Crick le habían robado la idea de estudiar el ADN por medio de cristalografía y que no estaban capacitados para continuar con el estudio, argumentando que un modelo de "tres hélices" sólo se les podría haber ocurrido a personas sin preparación alguna. Para hacer las cosas aún más problemáticas para Watson y Crick, por esa misma época, Chargaff visitó el laboratorio de Bragg y conoció a Watson y Crick.^{2,8,26} Chargaff comentó que, después de haber hablando con Watson y Crick sobre la estructura del ADN, se había dado cuenta de "... lo poco que esos dos sabían de química... y lo poco que les molestaba no saber...".^{2,9,14}

Por lo anterior fueron persuadidos a ceder la primacía de estudios sobre la estructura del ADN a Wilkins y Franklin. Watson comenzó a estudiar la estructura del virus del mosaico del tabaco y Crick regresó a estudiar la hemoglobina junto con Max Perutz. Sin embargo, al enterarse Watson y Crick, que Pauling le había solicitado las imágenes del ADN a Rosalind Franklin, y que la carrera seguramente la ganaría él, continuaron sus estudios sobre ADN en sus ratos libres, y a escondidas de Bragg.²

Franklin continuó perfeccionando sus estudios sobre difracción de rayos X y encontró que el ADN tenía dos formas; cuando éste tenía mayor cantidad de

agua, se alargaba y se hacía más delgada su estructura. A la forma no alargada la llamó "A" y a la alargada (o mojada, como ella coloquialmente la llamó) la denominó "B". Hasta aquí, Watson y Crick creyeron que estaban a punto de perder la carrera. Si no fuese Pauling, serían Wilkins y Franklin los primeros en descifrar la estructura del ADN. En el fascículo de febrero 15 de 1953, en la revista Norteamericana *Proceedings of the National Academy of Science*, Pauling publicó que el ADN estaba constituido por tres moléculas unidas por azúcar y fosfatos en el centro²⁷ (Figura 5). Watson narra que después de haber pasado el "choque" de saber que Pauling había sido el primero, estudió el artículo con detenimiento y al ver la ilustración, se dio cuenta que "...el modelo de Pauling estaba mal.^{2,9,14} Los grupos fosfato no estaban ionizados y, por lo tanto, su modelo de ácido nucleico no podía ser ácido, de ninguna forma...", y por supuesto que el ADN era ácido. Pauling, maestro supremo de la química, había cometido un error de principiante, y Watson y Crick corrieron al pub "*The Eagle*" a brindar por el "error de Pauling". Años después Pauling confesó que Delbrück y él habían sugerido que el gen podría estar formado por dos

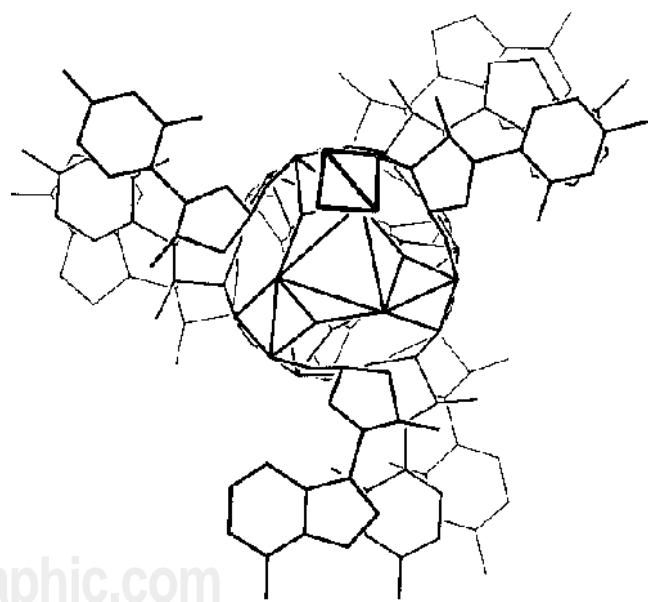


FIGURE 6

Plan of the nucleic acid structure, showing several nucleotide residues.

Figura 5. Estructura del ADN de acuerdo al artículo publicado por Linus Pauling en 1953. Proc Natl Acad Sci 1953; 39: 84-97.

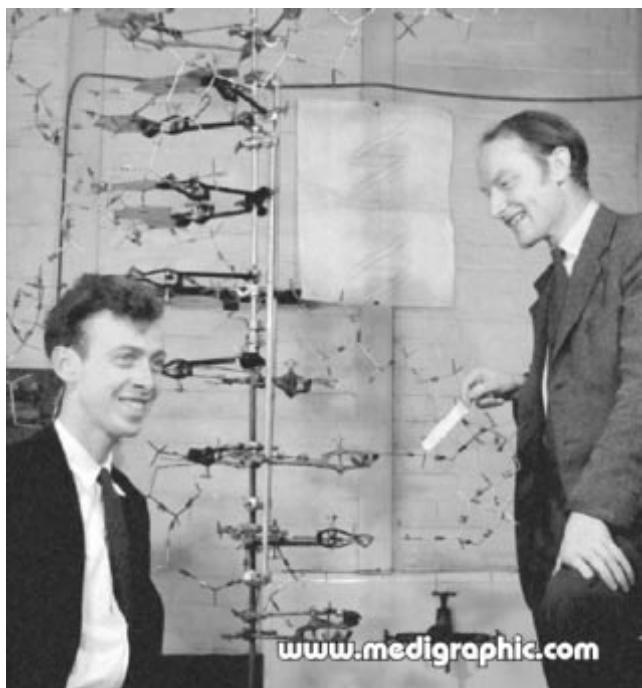


Figura 6. James D Watson y Francis HC Crick, 1953.

moléculas complementarias, pero por alguna razón, no clara, defendió la estructura de la triple hélice, y termina diciendo: "... Pienso que las posibilidades hubieran sido muy bajas, de que yo hubiera pensado en la doble hélice antes de que Watson y Crick hubieran hecho su gran descubrimiento... en ocasiones las ideas sencillas pueden ser difíciles..."²¹

Watson tomó el tren a Londres, a principios de enero de 1952, y Wilkins le mostró las imágenes de Franklin, que él tenía en su poder, sobre difracción de rayos X del ADN. Y en el mismo instante en que vio una de ellas, la marcada con el número 51, determinó que, por el patrón de reflección en forma de "cruz negra", solamente podría ser si la molécula tuviera forma de doble hélice; muchos objetos biológicos, recordó, vienen en pares! "...Al momento que vi la imagen de Franklin —cuenta Watson— mi boca se abrió y mi pulso comenzó a acelerarse..." Además para entonces se había determinado (por el grupo del *King's College*) que el ADN tenía un patrón repetitivo de bases nitrogenadas y que era una estructura simétrica, lo que implicaba que la molécula estaba formada de dos cadenas que corrían en direcciones opuestas.^{2,9,14}

Al regresar a Cambridge, Watson comentó con Crick sobre el modelo de doble hélice y hablaron con Bragg para pedir permiso de continuar con sus estudios con el ADN. Convencieron a Bragg con el argumento de lo cerca que estaba Linus Pauling de descifrar la estructura molecular del ADN y que ésta era ya una "competencia internacional" entre los Estados Unidos e Inglaterra. Posiblemente Bragg recordó que Pauling ya le había ganado la primicia al descifrar la estructura de las proteínas y no quería que algo similar pasara con la estructura del ADN. Por lo anterior, Bragg autorizó trabajar con el ADN a Watson y Crick y comenzaron a montar modelos con placas de cartón, y posteriormente de metal, para determinar sus características moleculares (Figuras 6 y 7). Una vez que tuvieron claro que la estructura del ADN era helicoidal, la pregunta siguiente era cómo estaban dispuestas las bases púricas y pirimídicas.



Figura 7. Modelo original de Watson y Crick. Museo de ciencia, Cambridge, Inglaterra.

Para 1939, dos alumnos de Bragg de Cavendish, Atsbury y Bernal, habían determinado que las bases nitrogenadas formaban una estructura densa perpendicular al eje longitudinal de la molécula del ADN con las purinas y pirimidinas dispuestas cada 3.4 Angstroms. Watson y Crick encontraron que la unión entre adenina y la timina era idéntica en forma a la unión entre citosina y guanina y pensaron que de esta manera las dos cadenas eran complementarias. Así, al determinar la secuencia de bases nitrogenadas de una cadena, inmediatamente tendrían la cadena complementaria correspondiente. Para el 28 de febrero de 1953, ¡habían descifrado la estructura del ADN! Cuando esto sucedió, Crick, eufórico, caminó al Pub "The Eagle" para decirles a todos sus amigos "... encontramos el secreto de la vida..." Crick corrió después a su casa para contarle a su esposa Odille sobre este gran descubrimiento. Ella recuerda que no le creyó nada y dijo "... siempre llegaba a casa diciendo cosas así..."²⁰

La revista *Nature* recibió el manuscrito de Watson y Crick el 3 de abril y fue publicado el 25 de abril de 1953, un artículo de una página con aproximadamente 900 palabras.¹ Lo curioso es, que simultáneamente y en la misma revista, se publicaron, un artículo de Wilkins con dos de sus colaboradores²⁸ y otro de Franklin y Gosling, ambos sobre la estructura molecular del ADN; habían todos ellos llegado a las misma conclusiones.²⁹ La reacción de Franklin al ver el modelo de Watson y Crick fue muy positivo y la lleno de gran júbilo. El modelo de la doble hélice de Watson y Crick confirmaba

con precisión sus hallazgos cristalográficos. Seguramente nunca supo que al ver Watson sus modelos, ella los había inspirado. Posteriormente, Watson lamentó no haber pedido permiso a Franklin para utilizar sus ideas y poder así, entre los tres, haber descubierto la estructura del ADN.²

El artículo de Watson y Crick no suscitó gran revuelo los primeros años en el ambiente científico. De hecho, no fue sino hasta los años 60, al explicar la duplicación del ADN, cuando el modelo de Watson y Crick fue totalmente aceptado y fue, por esta misma razón, que el Premio Nobel no les llegó sino hasta nueve años después de la publicación. Algo magnífico y objetivo del artículo de Watson y Crick fue el diagrama dibujado a mano por Odile, la esposa de Crick, sobre la estructura del ADN, representada como una molécula de dos cadenas curvada sobre un eje y separadas por líneas transversales que representaban las purinas y pirimidinas que conectaban

GENETICAL IMPLICATIONS OF THE STRUCTURE OF DEOXYRIBONUCLEIC ACID

By J. D. WATSON and F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge

THE importance of deoxyribonucleic acid (DNA) within living cells is undisputed. It is found in all dividing cells, largely if not entirely in the nucleus, where it is an essential constituent of the chromosomes. Many lines of evidence indicate that it is the carrier of a part of (if not all) the genetic specificity of the chromosomes and thus of the gene itself.

NO. 4361 May 30, 1953 NAT

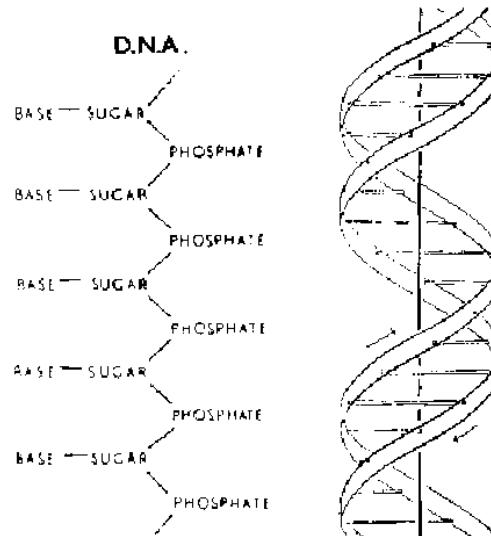


Fig. 1. Chemical formula of a single chain of deoxyribonucleic acid

Fig. 2. This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

Figura 8. Segundo artículo publicado por Watson y Crick con respecto a la estructura del ADN. Nature Mayo 30, 1953

las dos cadenas helicoidales. Cinco semanas después, Watson y Crick publicaron un segundo artículo que fue calificado por Sir Peter Medawar, Premio Nobel 1960, como “una joya de inteligencia” (*Figura 8*). Después de explicar las características químicas de la doble cadena, este segundo artículo contiene varios puntos importantes. Uno de ellos es que hacen énfasis en lo que habían descrito originalmente que, dada la estructura complementaria, sugieren: 1) un posible mecanismo de copia del material genético y 2) la duplicación del ADN. Además propusieron que la secuencia de bases nitrogenadas posiblemente indicaba que la información genética estaba en forma de código. Estos enunciados, producto del intelecto genial de Watson y Crick, posteriormente se confirmaron y han sido básicos para el estudio de la genética moderna.

DESPUÉS DEL DESCUBRIMIENTO

Para marzo de 1953, Franklin trabajaba en el *Birbeck College*, en el número 22 de Torrington Square, en Londres, estudiando el virus del mosaico del tabaco; un virus de estructura sencilla y el primero en haber sido descubierto.^{20,24} La muerte prematura de Franklin dejó un vacío en la ciencia de la cristalografía. Ella es recordada como una gran científica, pues como ella misma dijo en una carta a su padre en 1940: “La ciencia y la vida cotidiana no pueden y no debe de ser separadas. Para mí la ciencia da una explicación parcial de la vida. Está basada en hechos, experiencias y experimentos”.

Crick después del descubrimiento de la estructura del ADN, ha continuado sus estudios de investigación, y en estos años ha producido infinidad de nuevas ideas.¹⁵ De hecho, produciendo ideas nuevas es como Crick básicamente ha vivido. Ha especulado sobre la producción de proteínas, el origen de la vida y junto con Sydner Brenner, Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2002, desarrolló la secuencia que sigue para la final producción proteica. Abandonó Crick la genética y desde 1966 ha incursionado en el estudio de la embriología y una década después, al ingresar al Instituto Salk en San Diego California, comenzó a explorar el cerebro. Sobre el origen de la vida, Crick ha especulado que, para explicar por qué el código genético es el mismo en todos los seres vi-

vos, revivió la teoría de la “panespermia”. En esta versión, dice Crick que una civilización distante llegó a nuestro planeta y fecundó la tierra primitiva junto con los océanos con organismos semejantes a esporas que se multiplicaron y evolucionaron. Hoy día a sus 86 años de edad, vive con su esposa Odile en la casa que llaman “*The golden helix*” y continúa trabajando. Ha rechazado asistir a la celebración de los 50 años de su descubrimiento porque “... está muy ocupado como para participar en circos...”^{9,14,15}

Watson, posterior al descubrimiento del ADN, trabajó en el *California Institute of Technology* y, como profesor de Biología de la Universidad de Harvard, trabajando en la estructura del código genético y la secuencia del ARN. Posteriormente, Watson fue nombrado director del laboratorio “*Cold Spring Harbor*” en California y fue el primer director del Proyecto del Genoma Humano. Ha sido autor de numerosos artículos y libros y ha recibido más de 50 títulos *Honoris Causa* de diversas universidades. Su libro *La doble hélice* ha vendido más de un millón de copias.² Hasta enero de 2003, Watson no se ha casado y su pasatiempo favorito es observar a los pájaros.¹⁹

Wilkins fue profesor de biología molecular de 1963 a 1970 y posteriormente, hasta 1980, director adjunto de la Unidad de Biofísica del *King's College*. Continuó estudiando la estructura del ADN y ARN, aplicando la técnica de difracción de rayos X. Es profesor emérito y, a la edad de 86 años, se encuentra escribiendo su autobiografía.^{10,32}

CONCLUSIÓN

La historia de Watson y Crick y el descubrimiento de la estructura molecular del ADN es “...la resonancia maravillosa de dos mentes en donde uno más uno no es igual a dos sino a 10...”²⁵ Este gran descubrimiento ha sido comparado con el desarrollo de la física atómica iniciado por el modelo nuclear del átomo por Lord Rutherford. Watson y Crick fueron una pareja peculiar que compartieron interés por el ADN y se encontraron en el mismo laboratorio de la Universidad de Cambridge. Sin embargo, el crédito no es sólo de ellos y debe de ser compartido con muchas otras personas como Franklin, Gosling, Pauling, Randall, Stokes y Wilkins. Rosalind Franklin debe

de ser considerada aparte, pues fue ella quien proporcionó los datos básicos cristalográficos para que se descifrara la estructura del ADN. Rosalind murió en el mes de abril de 1958 y el Premio Nobel lo otorgaron en 1962. Si hubiera estado viva, el comité Nobel la hubiera seguramente considerado pues, tanto como Watson Crick y Wilkins, ella merecía ser miembro de la lista Nobel, pero le fue negado el premio póstumo, incluso por negación de personas como el mismo Linus Pauling.²⁰ La amistad entre Watson, Crick y Franklin mejoró con el tiempo. Franklin pasó el verano de 1954 en Massachusetts con Watson e incluso la llevó en su automóvil, a través de los Estados Unidos, hasta el Instituto Tecnológico de California. Dos años antes de su muerte, Rosalind viajó de vacaciones con Crick y su esposa Odile a España e incluso pasó algunos días en casa de los Crick en Cambridge, recuperándose del tratamiento del cáncer ovárico.²⁴ Despues de su salida del *King's College*, Rosalind publicó 17 artículos, principalmente sobre el estudio del virus del mosaico del tabaco.

Franklin nunca imaginó que sería recordada como la "heroína no sonada" del ADN, y tampoco podría haber imaginado que el *King's College*, donde había pasado los más tristes años de su vida, le hubiera dedicado un edificio en su honor y al de su colega Wilkins, al cual apenas si le dirigía la palabra (*The Franklin-Wilkins building*).

¿Qué tan importante fue este Premio Nobel? (*Figura 9*). A decir de Crick "... en lugar de pensar que Watson y Crick hicieron la estructura del ADN, yo diría que la estructura hizo a Watson y Crick..."¹⁵ Pasaron casi del anonimato a ser de las figuras más importantes en la ciencia. "Francis y yo —dice Watson— somos famosos porque el ADN es muy hermoso".¹⁸ La "Biología molecular" comienza con Watson y Crick.^{30,32} Fue Crick quien acuñó este término pues dice "... me vi forzado a llamar 'biólogo molecular', pues cuando alguien me preguntaba qué es lo que yo hacía, me cansé de explicar que era yo una mezcla de cristalógrafo, biofísico, bioquímico y genetista, una explicación que era difícil de entender...".^{15,32}

La estructura de la doble hélice, en forma de cadenas complementarias, ha pasado firmemente el examen del tiempo.^{3-6,18} La evidencia es tan extensa que tomaría páginas enteras en citar todos los estudios experimentales al respecto. Sin embargo, hay todavía muchos aspectos del ADN que no se han comprendido adecuadamente que mantendrán ocupados a investigadores por mucho tiempo.^{15,32}

El modelo de la doble hélice propuesto por Watson y Crick hace 50 años, junto con las contribuciones de Wilkins y Franklin, ha sido el esquema de representación del logro de la ciencia del siglo XX. La doble hélice ha abierto el desarrollo de diversas líneas de investigación y creado tam-



Figura 9.

Ceremonia del Premio Nobel de 1962.
De izquierda a derecha:
Wilkins, Perutz,
Crick, Steinbeck,
Watson y Kendrew.

bién problemas filosóficos, éticos y religiosos. Pero algo verdaderamente maravilloso es que el descubrimiento de la estructura del ADN inició efectivamente el punto molecular para el entendimiento del “secreto de la vida”.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Luis del Valle, de la Universidad de Filadelfia EUA, quien me hizo favor de proporcionarme todos los artículos originales para esta revisión bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure or nucleic acids. *Nature* 1953; 194: 737-738.
2. Watson JD. *The Double Helix. A personal account of the discovery of the structure of DNA*. Mentor Book 1969.
3. Obly R. Quiet debut for the double helix. *Nature* 2003; 421: 402-405.
4. Bell JI. The double helix in clinical practice. *Nature* 2003; 42: 414-416.
5. Dennis C, Campbel P. The eternal molecule. *Nature* 2003; 421: 396.
6. Chacravati A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature* 2003; 421: 412-441.
7. Kemp M. The Mona Lisa of modern science. *Nature* 203; 421: 416-420.
8. Judson HF. *El octavo día de la creación*. Mexico: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 1987.
9. Lemonick MD. A twist of fate. *Time* 2003; 161: 4150.
10. Friedman M Friedman GW. Maurice Wilkins and DNA. In: *Medicine's ten greatest discoveries*. Yale University Press, 1998: 192-227.
11. Hayes W. Genetic transformation: A retrospective appreciation. *J Gen Microbiol* 1966; 45: 385-397.
12. Simmons JG. Oswald Avery (1877-1955). The “transforming principle”: DNA. In: *Doctors & discoveries. Lives that created today's medicine. From Hippocrates to the present*. Boston: Houghton Mifflin, 2002: 113-116.
13. Avery OT, MacLeid CM, McCarthy M. Studies on the chemical of substance inducing transformation of pneumococcal types. *J Exp Med* 1944; 79: 137.
14. Rennie J. A conversation with James D Watson. *Sci Amer* 2003; 288: 48-53.
15. Crick F. The double helix: A personal view. *Nature* 1974; 248: 766-768.
16. Shampo MA, Kyle RA. Dorothy Hodgkin-1964 Nobel laureate for work on vitamin B12. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 402.
17. Rhodes D. Climbing mountains: A profile of Max Perutz 1914-2002: a life in science. *EMBO Rep* 2002; 3: 393-395.
18. Davies K. Watson and DNA: Making a scientific revolution. *N Engl J Med* 2003; 348: 1728-1729.
19. McElheny V. *Watson and DNA. Making a scientific revolution*. Cambridge, Mass: Perseus, 2003.
20. Hellman H. Franklin vs. Wilkins. In: *Great feuds in medicine*. John Wiley & Son, 2001: 143-164.
21. Pauling L. My first five years in science. *Nature* 1994; 371: 10.
22. Pauling L. Molecular basis of molecular biological specificity. *Nature* 1974; 248: 769-771.
23. Burkley SK. Rosalind Franklin: The dark lady of DNA. *N Engl J Med* 2003; 348: 1729-170.
24. Grossmann L. Mystery women: the dark lady of DNA. *Time* 2003; 161: 56-57.
25. Wright R. James Watson & Francis Crick http://strsd.southwick.ma.us/site_index/time100watsoncrick.html
26. Chargaff E, Vischer E, Doniger R, Green C, Misani F. The composition of the desoxypentose nucleic acids of thymus and spleen. *J Biol Chem* 1949; 177: 405-416.
27. Pauling L Corey RB. A proposed structure for the nucleic acids. *Proc Natl Acad Sci* 1953; 39: 84-97.
28. Spencer M, Fuller W, Wilkins MHF. Determinations of the helical configuration of ribonucleic acid molecules by X-ray diffraction study of crystalline amino-acid transfer ribonucleic acid. *Nature* 1962; 194: 1014.
29. Franklin RE, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature* 1953; 171: 740-741.
30. Ondarza RN. DNA la clave de la vida: Antes y después de la doble hélice. *Gac Med Mex* 1994; 130: 119-125.
31. Watson JD, Cris FHC. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* 1953; 171: 964-967.
32. Crick F. *Crick DNA history*. John Wiley & Son, 1973.