

Los 60 años del modelo de la doble hélice de Watson y Crick.



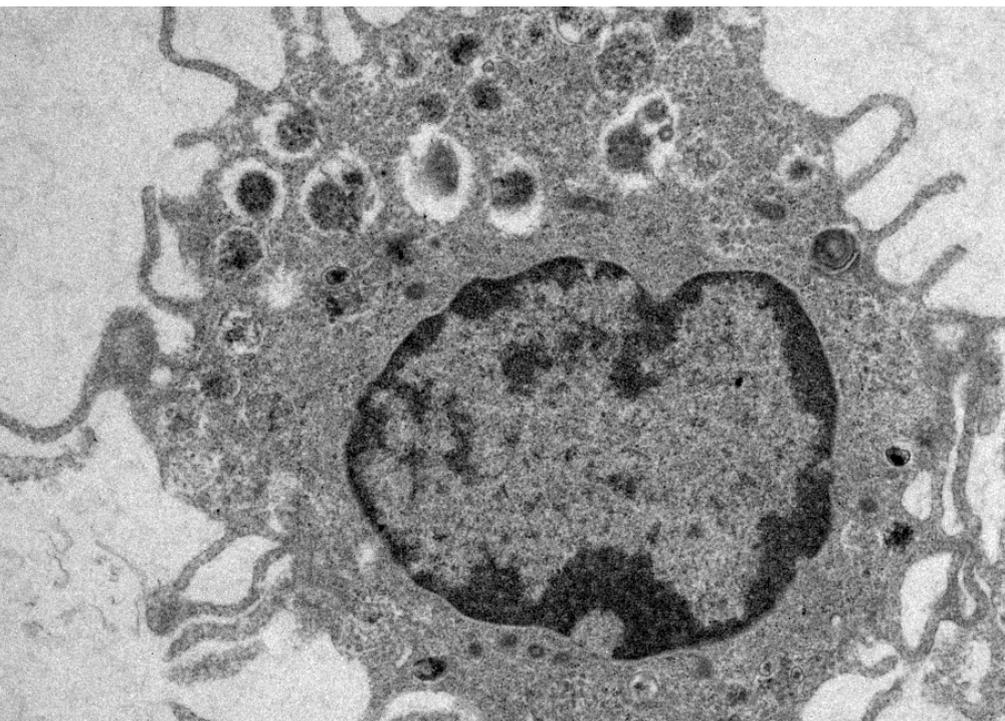
Como toda historia interesante, la historia del ADN comienza en un castillo, el castillo de Tubinga, en Alemania; en los sótanos de este castillo medieval, convertidos en laboratorios de fisiología química – lo que más tarde se conocería como bioquímica –, un médico suizo, Friedrich Miescher, aisló por primera vez, en 1869, un compuesto proveniente de núcleos de linfocitos, al que denominó “nucleína” y que posteriormente cambiaría su nombre por el de “ácidos nucleicos”. El objetivo de Miescher era

estudiar la composición química de las células, y con este fin, consiguió trabajar con uno de los pioneros de la fisiología química, el Dr. Félix Hoppe-Seyler.

En el curso de su trabajo con núcleos de linfocitos, Miescher observó la precipitación de una sustancia cuando el líquido que contenía los núcleos se trataba con ácidos y que se disolvía cuando se le agre-

gaba una solución alcalina; de esta manera, y después de realizar diversas pruebas con soluciones ácidas y salinas y observar que la misteriosa sustancia era insoluble en estas condiciones, llevó a cabo una última prueba: ver si la sustancia era digerida por una proteasa – la pepsina – y resultó que era resistente a esta enzima. Al hacer el estudio de la composición química elemental de la sustancia problema encontró la presencia de elementos como carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno, pero, a diferencia de las proteínas, no encontró azufre, sino una gran cantidad de fósforo, lo cual llevó a Miescher a concluir que “... estamos trabajando con una entidad *sui generis* no comparable con cualquier grupo conocido hasta ahora”. A partir de estas

[Friedrich Miescher bautizó a la misteriosa sustancia como “nucleína”. Era el otoño de 1869 y había “nacido” el ADN.]



observaciones, Friedrich Miescher bautizó a la misteriosa sustancia como “nucleína”. Era el otoño de 1869 y había “nacido” el ADN.

Posteriormente al trabajo de Miescher, otro investigador del laboratorio de Hoppe-Seyler, Albrecht Kossel, descubrió que los ácidos nucleicos estaban compuestos por cinco bases diferentes (hoy conocidas como adenina, timina, guanina, citosina y uracilo - éste último presente en el RNA -, las cuales se descubrieron de manera independiente), fósforo y azúcar; a la unión de la base nitrogenada, el azúcar (desoxirribosa en el ADN y ribosa en el RNA) y el grupo fosfato se le denomina nucleótido. A partir de este descubrimiento, un químico orgánico lituano-norteamericano, Phoebus Levene, propuso que la estructura del ADN estaba conformada por la repetición de los cuatro nucleótidos y esto fue conocido como la “hipótesis del tetranucleótido”; esta hipótesis consideraba a los ácidos nucleicos como parte del andamiaje de los cromosomas, confiriéndoles un papel meramente estructural y no genético por una razón intuitivamente aceptable: si las proteínas estaban constituidas por veinte aminoácidos (20 unidades) y los ácidos nucleicos por sólo cuatro nucleótidos (4 unidades), lo más razonable era considerar que las instrucciones genéticas tendrían que ser codificadas por las proteí-

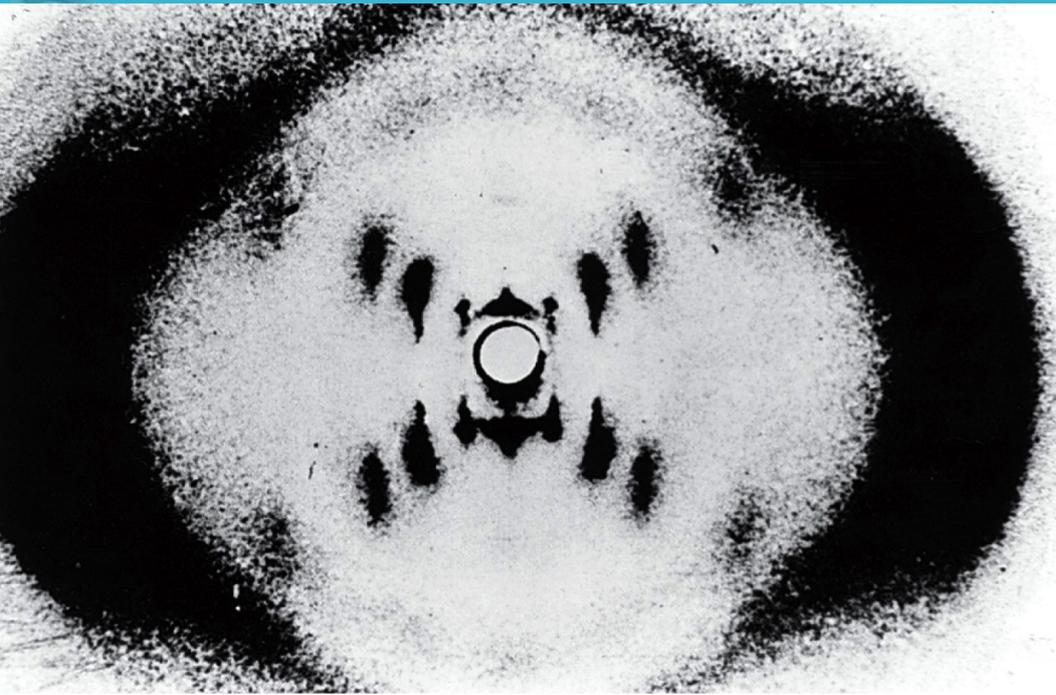
nas y no por los ácidos nucleicos. Esta visión se mantuvo hasta 1944, cuando Oswald Avery y colaboradores demostraron que la sustancia bioquímica –“el principio transformante” - capaz de modificar las características genéticas de bacterias – en este caso pneumococos -, era ADN y no proteína.

Este fenómeno biológico había sido descubierto en la década de 1920 por un bacteriólogo inglés, Frederick Griffith, al inyectar a ratones dos tipos de pneumococos: bacterias virulentas muertas por calor junto con bacterias no virulentas vivas. Muchos ratones murieron después de cierto tiempo y en el tejido cardíaco encontró gran cantidad de bacterias vivas virulentas, causantes de la muerte de los ratones. Lo que Griffith descubrió fue que durante la infección, las bacterias muertas por calor habían “transmitido” su capacidad patológica a las bacterias no virulentas,

es decir, las habían “transformado” y esta capacidad virulenta se mantenía a través de generaciones. Lo que Oswald Avery se propuso hacer fue tratar de descubrir la “naturaleza química” del principio “transformante”, el cual resultó ser ADN. Ocho años después de la publicación del trabajo de Avery, MacLeod y McCarthy, dos investigadores norteamericanos, Alfred Hershey y Martha Chase, confirmaron los resultados de Avery y colaboradores al demostrar que cuando bacterias como *Escherichia coli* son infectadas con bacteriófagos (virus que se multiplican en el interior de las bacterias y las matan), el material genético del

[“El principio transformante” capaz de modificar las características genéticas de bacterias, era ADN y no proteína.]





fago, en este caso ADN, es el único componente que penetra en la bacteria, mientras que la cápside o envoltura del bacteriófago – compuesta por proteína – no penetra al interior; este experimento demostró que el ADN es el único responsable de la actividad genética de estos virus bacterianos.

Mientras la evidencia genética y bioquímica se iba acumulando en torno al ADN como el material hereditario, los estudios sobre su estructura física se llevaban a cabo en Inglaterra utilizando la técnica de difracción de rayos X, desarrollada por Henry y Lawrence Bragg, padre e hijo, respectivamente, a principios del siglo XX. Con esta técnica es posible resolver la estructura de una molécula o macromolécula haciendo uso de los patrones de difracción de los rayos X al atravesar una estructura cris-

talina o fibrilar - como es el caso del ADN -. Desde luego que la técnica o conjunto de técnicas implicadas en la cristalografía de rayos X requieren un conocimiento profundo de cristalografía, física y matemáticas, razón por la cual, hacia principios de la década de 1950 existían muy pocos especialistas en esta área. Entre ellos estaba Francis Crick, físico británico que había desarrollado diversos métodos matemáticos para la interpretación de los patrones de difracción de rayos X.

Cuando el biólogo norteamericano James Watson se unió al laboratorio Cavendish, de la Universidad de Cambridge, donde trabajaba F. Crick, comenzó una labor de cooperación entre ambos científicos que desembocó en la construcción de un modelo de una doble hélice de la posible estructura del ADN;

este modelo fue construido a partir de los datos de imágenes de difracción obtenidas por Rosalind Franklin y su colaborador Raymond Gosling en el King's College en Londres. En el modelo de la estructura del ADN también está reflejada la regla de simetría de Erwin Chargaff, bioquímico austriaco que había descubierto que en el ADN, las cantidades molares de adenina eran equivalentes a las de timina y lo mismo observó para el par citosina – guanina. Al cons-

[Este modelo fue construido a partir de los datos de imágenes de difracción.]

truir el modelo, Watson y Crick observaron que únicamente el apareamiento entre las bases adenina – timina y citosina – guanina era compatible con las distancias entre átomos de las dos cadenas. Vale la pena enfatizar que los resultados del Profesor Chargaff fueron fundamentales para la propuesta del modelo.

Las características del modelo de la doble hélice son ampliamente conocidas y brevemente consiste de dos cadenas polinucleotídicas, complementarias y antiparalelas. Un punto importantísimo del modelo de Watson – Crick es que aunque la alternancia de pares de bases no sigue ninguna regla

o restricción, la configuración de una cadena establece -por complementariedad específica-, la configuración, esto es, el orden de las bases de la cadena contraria. Esta característica primordial del ADN sugiere, como indicaron en su histórico artículo de abril de 1953 Watson y Crick, “un posible mecanismo para el copiado del material genético”.

A partir de este momento, la biología molecular se despliega en varias direcciones de investigación: la búsqueda de un código que relacione la información contenida en

[Los resultados del Profesor Chargaff fueron fundamentales para la propuesta del modelo.]

la secuencia de bases en el ADN con las secuencias de aminoácidos en las proteínas, esto es, el desciframiento de un código genético; la investigación de los mecanismos bioquímicos mediante los cuales el ADN se replica, lo cual se puede considerar como la base molecular de la herencia; el descubrir cómo la información contenida en el ADN se transcribe a otro ácido nucleico denominado RNA mensajero y su papel en la síntesis de proteínas; y, por último, cómo se regula la expresión de los genes, es decir, mediante cuáles meca-

nismos la información que portan los genes se adecúa a los requerimientos fisiológicos de la célula; este problema involucra tanto a los mecanismos de acción de los genes como a los mecanismos bioquímicos que integran el metabolismo. Dicho de otro modo, el modelo de la doble hélice permite postular los mecanismos moleculares mediante los cuales la información genética se transmite de generación en generación y también cómo es que esta información se expresa en cada individuo. En pocas palabras explica a nivel molecular, las reglas informacionales de la filogenia y de la ontogenia.

Es necesario mencionar en este lugar los avances metodológicos y descubrimientos de primer orden que se llevaron a cabo entre 1953 y mediados de la década de 1970 y los cuales representaron la plataforma para el desarrollo de la biología: las técnicas de secuenciación de proteínas y de ADN, ambas debidas a Frederick Sanger, bioquímico británico; las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, desarrolladas inicialmente por Roy Britten, David Kohne y Eric Davidson con ADN en solución y más tarde por Edwin Southern con ADN en matrices sólidas; la técnica de síntesis química de ADN, desarrollada por H. Gobind Khorana, el creador del primer gen sintético así como el descubrimiento de las endonucleasas de restricción (enzimas que cortan el ADN

en sitios específicos) por Werner Arber, Daniel Nathans y Hamilton Smith y el descubrimiento de plásmidos bacterianos (moléculas extracromosómicas de ADN con replicación independiente y capaces de servir como vectores para la incorporación y multiplicación de ADN proveniente de otro organismo) por parte de Joshua Lederberg, Allan Campbell, Aaron Novick y Stanley Cohen. Finalmente, la técnica desarrollada por Kary Mullis en 1983 y denominada “reacción en cadena de la polimerasa” significó un gran avance para el aislamiento, la identificación y la amplificación de secuencias de ADN.

A mediados de la década de 1970 nace la ingeniería genética, también llamada “técnica del ADN recombinante”, cuando dos biólogos moleculares, Herbert Boyer y Stanley Cohen, introducen en un



plásmido bacteriano un segmento de ADN proveniente del sapo africano *Xenopus laevis*; después, el plásmido lo introducen en la bacteria *Escherichia coli* y al multiplicarse ésta y el plásmido también se obtienen múltiples copias del ADN foráneo. Con esto nació la clonación molecular y la posibilidad no sólo de aislar genes y multiplicarlos en bacterias o levaduras sino de que estos genes se expresen y generen proteínas. Las dos primeras proteínas generadas por ingeniería genética fueron la somatostatina – hormona que regula la actividad pancreática, entre otras funciones –, y la insulina, que es la hormona reguladora del metabolismo de carbohidratos. Aquí también nace la biotecnología moderna, al utilizar organismos modificados genéticamente para la producción de múltiples productos o su utilización en diversos procesos. Un término general que define a este tipo de organismos es el de “transgénico”, ya sean sistemas virales, microbianos (bacterias y levaduras) o multicelulares (hongos, plantas y animales). Su impacto en las ciencias biomédicas, en la industria farmacéutica y en la agricultura, entre otras áreas, ha sido impresionante, aunque no exento de polémicas.

Por otra parte, la automatización de las técnicas de secuenciación del ADN condujo a la obtención de las secuencias de genomas

completos de diversos organismos durante la década de 1990, culminando con la publicación de la secuencia del genoma humano en el año 2001.

Desde esta fecha hasta la actualidad, el análisis de nuestro genoma ha mostrado resultados inesperados: tenemos escasos 21,000 genes, muchos menos que el arroz, *Oriza sativa* (51,000 genes) o el ratón, *Mus musculus* (30,000 genes) o una planta, *Arabidopsis thaliana* (25,000 genes). Anteriormente se había considerado que la mayor parte del genoma humano carecía de función, y debido a esta suposición se acuñó el término de “ADN basura”; los últimos análisis publicados sobre nuestro genoma apuntan en dirección totalmente contraria: 80% del genoma contiene secuencias relacionadas con alguna función bioquímica, existien-

do numerosas zonas genómicas en las cuales se transcriben diversos RNAs que no son traducidos a proteína, sugiriendo un papel regulador para estos transcritos. Apenas comienza a emerger el mensaje de nuestro genoma.

Después de sesenta años conviviendo con la doble hélice, podemos concluir que el descubrimiento de Watson y Crick representa la mayor revolución dentro del campo de la biología después de la teoría de la evolución de Charles Darwin, y es el punto de partida de una nueva comprensión de la vida a nivel molecular, bioquímico, genético, embriológico, orgánico y evolutivo. Así como la física no volvería a ser la misma después de Albert Einstein y el desarrollo de la mecánica cuántica, así la biología no volvería a ser la misma después de James Watson y Francis Crick.

