



Cincuenta años del descubrimiento de la estructura del ADN

*Fifty Years of the Discover
of the DNA Structure*

■ Federico Mayor Menéndez

En las últimas décadas hemos sido testigos de extraordinarios avances en el campo de la Biología Molecular. Estos avances han permitido conocer mejor el funcionamiento de los seres vivos, y plantean enormes posibilidades en las áreas de la biotecnología y de la investigación biomédica. Esta última se perfila como una de las fronteras del conocimiento más importantes del siglo XXI, tanto desde el punto de vista de reto intelectual como por sus posibles aplicaciones para mejor predecir, prevenir, diagnosticar o tratar las enfermedades. El descubrimiento de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) por Francis Crick y John Watson hace ahora 50 años constituye, retrospectivamente, un hito extraordinario en este proceso, por su valor conceptual y por la propia "belleza" de la estructura propuesta, por su fuerza como icono del desarrollo científico en el área de la biología.

Los procesos vitales son un continuo flujo de almacenamiento y transferencia de información. Schrödinger, en sus conferencias sobre el tema *What is life?*, publicadas en 1944, planteaba dos proposiciones básicas sobre el fenómeno vital: "order from order" y "order from disorder". Estas características esenciales, la capacidad de autorreplicación y la capacidad de renovación constante de una estructura ordenada, necesitaban de un sustrato biológico que pudiera sustentarlas. En el artículo publicado en *Nature* el 25 de Abril de 1953, Watson y Crick proponen su modelo en el que dos cadenas de polinucleótidos de direcciones opuestas forman una doble hélice gracias al reconocimiento espacial específico de dos pares de bases púricas y pirimidínicas en determinada forma tautomérica: adenina (A) con timina (T) y guanina (G) con citosina (C).

Esta complementariedad única de bases en el espacio implicaba que el orden o secuencia de bases en una de las cadenas determinaba automáticamente la secuencia de la otra cadena de polinucleótidos. Las enormes repercusiones biológicas de este hecho sólo merecieron

El autor es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", Madrid (España).

en esta primera comunicación una tímida y ya famosa frase de los autores: "No se nos escapa el hecho de que el apareamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia para el material genético". Como explicó el propio Crick más tarde en su artículo *The double helix: a personal view* (1), esta frase fue un compromiso entre sus deseos de ser más explícito en las implicaciones biológicas y la inseguridad de Watson sobre la posible inexactitud del modelo. Cinco semanas más tarde, con el apoyo de los datos estructurales de Maurice Wilkins y de Rosalind Franklin publicados junto a su artículo, Watson y Crick discutieron en la revista *Nature* las implicaciones genéticas de su estructura para los procesos de replicación, mutación y transmisión de la información genética.

La historia del descubrimiento de la estructura del ADN fue abordada por Watson en su libro *La doble hélice* (2), por Crick en las reflexiones arriba mencionadas y por otros autores, entre los que destaca el magnífico libro de Horace Judson *The eighth day of creation* (3). Es importante recordar que, como todos los descubrimientos científicos, el modelo de la estructura del ADN no se debe sólo a una súbita revelación, sino que es la culminación de un proceso, basado además en las contribuciones previas de otros investigadores. La aportación de Watson y Crick fue fundamentalmente un trabajo teórico, una interpretación brillante e inspirada del trabajo de otros científicos; considerando lo que otros habían observado, pensaron lo que nadie había pensado. Su trabajo se basaba, entre otros, en los de Avery, McLeod y McCarthy, que en 1944 aportaron evidencias de que el material hereditario residía en el ADN. Más adelante, en 1949, Edwin Chargaff comunicaba que, mientras la proporción de bases del ADN varía de una especie a otra, la relación entre las cantidades de adenina y timina y entre las de guanina y citosina es la misma e igual a uno. El acceso a los datos estructurales obtenidos mediante difracción de rayos X por el grupo de Wilkins y, particularmente, por Rosalind Franklin (su famosa foto número 51) les sugirió la idea de que la hebra de ADN estaba constituida por dos cadenas de direcciones opuestas que formaban una hélice con las bases en su interior. El descubrimiento de Watson y Crick también se apoyaba, como sucede muchas veces en ciencia, en la consideración de modelos previos erróneos, como el de Pauling y Corey de tres cadenas con las bases en el exterior, y en conversaciones con colegas expertos en determinados campos, como los consejos de Jerry Donuhue sobre el posible establecimiento de puentes de hidrógeno entre A/T y G/C. Todas estas piezas de rompecabezas terminaron de encajar el 28 de febrero de 1953 cuando, según cuentan, Crick comentó en el pub *The Eagle* en Cambridge: "Hemos encontrado el secreto de la vida".

A pesar de la rotundidad de la frase, el modelo de Watson y Crick no era el fin, sino el principio, de una época fundamental para entender los mecanismos de conservación y de expresión de la información génica. En primer lugar, el modelo precisaba de confirmación experimental. Un apoyo importante en este sentido fue la demostración en 1958 por Meselson y Stahl de la naturaleza semi-conservativa de la replicación del ADN: cada una de las dos moléculas de ADN "hijas" formadas durante el proceso de replicación se compone de una cadena

del ADN de partida y de otra nueva sintetizada a partir de la anterior, que sirve como modelo que determina su secuencia, como predecía el modelo de Watson y Crick. Los posteriores trabajos de Kornberg, Ochoa, Brenner, Berg, Nirenberg, Khorana, Lwoff, Monod o Jacob, por citar sólo unos pocos, permitieron en el periodo 1957-1965 desarrollar los principios fundamentales de los procesos de replicación y de transcripción, del código genético y de la regulación de la expresión génica. Se confirmaban así las propuestas de Francis Crick en 1957, que definía que la información biológica residía en la secuencia de las bases en los ácidos nucleicos y en la secuencia de aminoácidos en las proteínas, y proponía el denominado "dogma central" de la biología molecular, según el cual el flujo principal de información biológica tiene lugar en la dirección de ácidos nucleicos a proteínas.

Además de su extraordinaria repercusión científica, llama la atención que, desde el primer momento, la estructura del ADN atrae por su belleza y simplicidad. La expresión "beautiful structure" aparece repetidamente, desde las cartas de Crick a su hijo en marzo de 1953, en los comentarios de Pauling a Delbruck ese mismo año, o en los artículos conmemorativos del 50 aniversario. La belleza intrínseca de la doble hélice del ADN, basada en el reconocimiento químico y espacial específico de las bases, ha facilitado un enorme impacto social y mediático, y que constituya el icono que simboliza los avances científicos de la biología.

El desarrollo de la biología molecular en los últimos 50 años ha sido extraordinario. Ha permitido una mejor comprensión de las bases moleculares del crecimiento y la diferenciación celular, del desarrollo embrionario y la morfogénesis, de los circuitos de señalización celular y su integración y coordinación, etcétera. A su vez, ello ha permitido conocer mejor las alteraciones que tienen lugar en múltiples situaciones patológicas, los mecanismos de acción de fármacos e identificar nuevas dianas y estrategias diagnósticas y terapéuticas. Por otra parte, las nuevas tecnologías basadas en la capacidad de detección y manipulación del ADN penetran cada vez más en los medios de comunicación y en la vida cotidiana. La identificación de variantes en los genes relacionadas con predisposición a enfermedades, la utilización de "chips" de ADN para la caracterización molecular de patologías como el cáncer, el análisis de ADN en la práctica forense, los alimentos transgénicos o las posibles aplicaciones futuras de la terapia génica son ejemplos de esa "presencia", en ocasiones no exenta de polémica.

Sin embargo, queda aún mucho camino que recorrer. Tras la secuenciación del genoma humano y de otros organismos, estamos ahora entrando en la denominada era genómica de la biología. La biología molecular de las últimas décadas se ha centrado, con carácter reduccionista, en el análisis en profundidad de los componentes individuales de los sistemas biológicos complejos, intentando asignar funciones a un determinado gen. El futuro deberá abordar cada vez más un entendimiento integrado de cómo todos los genes interaccionan entre sí y con el entorno para generar un todo funcional. En palabras del reciente Premio Nobel Sydney Brenner, si en el pasado hemos transitado desde los organismos hasta los genes, se trata ahora de ir desde los genes hasta los organismos, de poder entender (y predecir) el

funcionamiento de los seres vivos a partir de las funciones de los genes que los componen y de sus complejísimas interacciones.

El nuevo ámbito de la genómica funcional está suponiendo avanzar en la descripción del conjunto de genes y proteínas que cada tipo celular del organismo expresa en cada determinada circunstancia fisiológica o patológica. Un gran reto en este sentido es el mejor conocimiento de los mecanismos de modulación de la transcripción génica, así como de los mecanismos de señalización celular que los gobiernan, y en cuya disfunción tienen su raíz un gran número de patologías. A niveles superiores de integración, comprender las redes de interacciones entre proteínas que permiten el funcionamiento celular ("celómica"), y las repercusiones a nivel de organismo completo de cambios en la expresión o función de determinados genes mediante la utilización de modelos animales ("fisioloma") son nuevas fronteras de la investigación post-genoma, claves para elaborar hipótesis sobre la etiología de enfermedades y procurar su mejor tratamiento. Por otra parte, un campo de extraordinario interés es la posibilidad de establecer relaciones entre variaciones en la secuencia del ADN de ciertos genes (mutaciones y polimorfismos) y el desarrollo o la susceptibilidad a enfermedades. El objetivo en este caso es identificar factores genéticos de riesgo, o combinaciones de los mismos con causas ambientales, que puedan conferir mayor probabilidad de sufrir enfermedades complejas, como las patologías cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer o la diabetes, como primer paso para la implementación de estrategias predictivas y preventivas.

Tanto en los campos de la genómica funcional como en el de los estudios de asociación genética hay que ser conscientes no sólo de sus grandes posibilidades, sino de sus dificultades. Hoy más que nunca es importante recordar que debemos ser capaces de transformar montañas de información y datos en auténtico conocimiento. Aunque se ha avanzado mucho en nuestra capacidad de descripción y caracterización detallada de los sistemas biológicos, nuestro entendimiento profundo acerca de cómo se lee el genoma y cómo el entorno regula la expresión de la información genética es aún limitado. Como afirmaban recientemente Chakravarti y Litle, cada ser humano es el producto de su propio y característico genoma y de su único y propio conjunto de experiencias, de sus interacciones con el entorno. Comprender mejor las múltiples interacciones funcionales entre los distintos genes y entre éstos y el entorno es el gran reto de la biología en el comienzo del siglo XXI, y es el camino que permitirá entender, paliar o prevenir las alteraciones patológicas. Es un camino largo, y los científicos tenemos que ser prudentes en las expectativas que generemos en la sociedad. Este camino requerirá también un continuado apoyo a la investigación básica, un refuerzo de la colaboración entre la investigación básica y la clínica, y un verdadero esfuerzo transdisciplinar, que exigirá cambios en la propia forma de hacer ciencia y también en la formación de las nuevas generaciones de investigadores. Al conmemorar el aniversario del trascendental avance de Watson y Crick, sólo podemos estar seguros de que los próximos 50 años de descubrimientos científicos en el campo de la biología serán al menos tan apasionantes como los 50 últimos.

Bibliografía

1. Crick F. The double helix: a personal view. *Nature*, 248, 766-769, 1974.
2. Watson JD. La doble hélice. Madrid: Alianza editorial, 2000.
3. Judson HF. The eighth day of creation. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996.