

50 años del descubrimiento de la doble hélice del DNA

Rafael Giraldo

El 25 de abril del presente año se conmemoró en diversos foros académicos de todo el mundo, y con amplia cobertura en los medios de comunicación, el quincuagésimo aniversario de la publicación en la revista científica Nature del modelo duplo-helicoidal de la estructura del ácido desoxirribonucleico (DNA) (1). La trascendencia del descubrimiento originario ha ido calando en el subconsciente colectivo hasta el extremo de que «la doble hélice», en cualquiera de sus diversas representaciones gráficas, todas ellas de gran fuerza visual, ha pasado a convertirse en un icono cultural universal (4), reconocido por gentes de casi cualquier procedencia y condición.

El valor de dicho modelo como piedra angular de la subsiguiente investigación en todas las disciplinas de la Biología radica, en primer lugar, en haber sido verificado desde entonces, en sus aspectos esenciales, por una infinidad de laboratorios y mediante técnicas de creciente sofisticación. En segundo término, el modelo de la doble hélice del DNA ha demostrado su capacidad para dar razón explicativa y causal de los principios básicos de la transmisión y expresión de la información genética y para

generar la compleja tecnología que está en la base del nacimiento de la Biología Molecular y de sus disciplinas derivadas (2, 3). Entre éstas destacan la Biotecnología, que busca la modificación de microorganismos, plantas y animales para la producción mejorada de alimentos, fármacos y otras moléculas de interés, y la Biomedicina, a la que el estudio del genoma humano ha abierto nuevas perspectivas, tanto en el diagnóstico como terapéuticas.

El autor de este artículo tuvo la ocasión de participar en el encuentro organizado en Cambridge (Inglaterra) por dos de las instituciones que participaron en el descubrimiento, el Laboratorio de Biología Molecular del Consejo de Investigaciones Médicas (MRC) y el Laboratorio *Cavendish* de Física de la Universidad de Cambridge (5), así como por el mayor consorcio privado de investigación biomédica, el *Wellcome Trust*. El propósito de las siguientes líneas no es tanto el transcribir las distintas contribuciones que en tal reunión se presentaron, ni el glosar algunos de los muchos artículos publicados en los últimos meses al hilo del acontecimiento, sino el presentar unas reflexiones personales, con trasfondo ético, sobre dos de los aspectos puestos explícitamente de manifiesto en el citado foro y que tienen capital importancia: las circunstancias humanas que concurrieron en el descubrimiento, contribuyendo a perfilar desde su mismo origen el *ethos* de la naciente Biología Molecular, y el análisis del tipo de ser humano y de sociedad que significados líderes de la investigación biomédica, con motivo del aniversario que comentamos, han perfilado como previsible y deseable para el futuro.

Dos modernos Prometeos afirman haber descubierto «el Secreto de la Vida»

El presente artículo debe de ser el primero que, escrito con el motivo que nos ocupa, no menciona desde su principio dos nombres propios: los de James D. Watson y Francis H. C. Crick, descubridores, o quizás más propiamente los co-formuladores, del modelo de la doble hélice del DNA.

Es bien sabido que la Historia la escriben los vencedores y por consiguiente no ha de extrañarnos que la perspectiva dominante sea «Watson-céntrica». Desde la publicación en 1968 del popular libro «La Doble Hélice» (6), que recoge su visión personal acerca de cómo transcurrieron

los acontecimientos entre finales de 1951 y la primavera de 1953, Watson ha transmitido la idea de que todas las claves del crucial descubrimiento fueron generadas por él, o al menos pasaron a través suya. Y así lo han repetido los medios de comunicación con ocasión del 50 aniversario. Dicha visión hace que su libro sea más una «novela de ciencia-ficción» que un relato histórico. Por ello fue, desde el mismo momento de su publicación, objeto de polémica no sólo por parte del propio Crick (7), sino también por «los otros», los hoy casi olvidados investigadores que contribuyeron con su trabajo experimental riguroso y con ideas fundamentales a poner, literalmente, sobre la mesa del dúo de Cambridge las piezas, en algunos casos ya ensambladas parcialmente, del rompecabezas de la doble hélice del DNA (8, 9). Esos «actores secundarios» tienen muchas caras: las de Rosalind Franklin, Maurice Wilkins, Raymond Gosling y Alec Stokes, pero también las de Erwin Chargaff o Linus Pauling. Algunos de ellos alcanzarían alguna celebridad, como Wilkins (que sería premiado en Estocolmo, en 1962, junto con Watson y Crick), o eran ya científicos consagrados, como Pauling.

*la opinión de quienes estuvieron
aquellos días en el laboratorio,
coincide en que la participación
intelectual de Crick en la
formulación del modelo fue
decisiva*

Pero nadie salió tan mal parado del lance como Rosalind Franklin (10, 11). En su laboratorio del *King's College* en Londres, con la colaboración de Gosling, por entonces su estudiante de doctorado, ella obtuvo excelentes datos sobre la difracción de rayos-X por fibras de DNA. Sus experimentos proveyeron el conjunto de resultados de mayor valor para la resolución del problema (8). Dichos resultados fueron mostrados por Wilkins a Watson sin el consentimiento de su autora, haciendo evidente para los de Cambridge no sólo las dimensiones de la hélice de DNA sino también que ésta constaba de dos cadenas en orientación opuesta, enrolladas una en torno de la otra con un cierto desfase. Los datos de Franklin también indicaban con claridad que los fosfatos que unen los eslabones de cada cadena estarían hacia el exterior de la doble hélice, mientras que las bases (A, G, C y T) se dispondrían hacia su interior, alrededor del eje virtual de la doble hélice. La marginación de Rosalind Franklin, una investigadora con un talento excepcional para la experimentación, se debió

en gran parte al aislamiento impuesto por un ambiente académico en aquel tiempo claramente misógino. Esto se aprecia, por ejemplo, en que Watson, cuando se refiere a ella en su libro, le importe más el describir su aspecto físico que el ponderar su valía profesional (6). Por su parte, Wilkins, habiendo iniciado en el *King's College* los estudios sobre el DNA antes de la llegada de Franklin, nunca dejó de pensar en ella como en una mera ayudante subordinada de quien opinaba, en su correspondencia con Crick, que era una investigadora «carente de imaginación» (8). Tales circunstancias potenciaron en Rosalind un carácter, de puertas afuera, algo huraño y poco propenso a una colaboración científica franca que le hubiera permitido resolver el enigma. Finalmente, tanto Wilkins (12) como Franklin (13) publicarían sendos artículos con sus datos experimentales, aunque sin llegar a proponer una estructura concreta, en las páginas siguientes al artículo de Watson y Crick (1), con lo que el trabajo de aquéllos quedó relegado a parecer meramente confirmatorio. Franklin falleció tempranamente en 1958, quedando privada del reconocimiento del Premio Nobel, que sin duda merecía. En una entrevista publicada con motivo de la efemérides, el propio Watson afirma que «de haber compartido sus resultados con Crick, Rosalind Franklin habría resuelto el problema y sería ahora la famosa» (14). La opinión de quienes estuvieron aquellos días en el laboratorio de Cambridge y conocieron a ambos, coincide en que la participación intelectual de Crick en la formulación del modelo fue decisiva, al ser él el único realmente capacitado para entender el significado físico de los experimentos de difracción de Franklin y Wilkins (8).

¿Cuál fue pues la contribución de Watson? A juicio de muchos de los que vivieron los hechos de cerca (8), una opinión compartida por el que escribe, Watson tuvo la clarividencia de seleccionar un problema biológico fundamental... pero cuya complejidad excedía su cualificación profesional. Por ello, dada su determinación para resolverlo, recopiló de otros toda la información estructural y química necesaria. Su contribución sería, en términos actuales, principalmente la de un gestor. Pero, ¿y desde un punto de vista puramente científico? Según el relato del propio Watson (6), fue en la mañana del sábado 28 de Febrero de 1953 cuando, habiéndolas modelado en cartulina recortada, se dio cuenta de la complementariedad química entre A-T y G-C es decir, de la existencia de los pares de bases. La última pieza que quedaba por encajar. Sin embargo, de nuevo, esa aportación la realizó tras conocer a través de un tercero (Jerry

Donohue, del laboratorio de Pauling) un dato clave acerca de la naturaleza de los grupos químicos en las bases (8). La observación de Watson no hacía sino llevar hasta sus últimas consecuencias los resultados de un trabajo que él conocía de antemano: el publicado por el bioquímico Chargaff sobre la idéntica proporción en cada organismo de los nucleótidos A-T por un lado y G-C por otro. Además, la posibilidad de tal emparejamiento le había sido revelada independientemente a Crick por John Griffith, quien había llegado a dicha conclusión mediante

*la Biología Molecular nació
de la confluencia de
aproximaciones biofísicas
y bioquímico-genéticas*

una aproximación químico-física. En palabras del propio Watson (6), «había descubierto el Secreto de la Vida»... y fue a celebrarlo con Crick en la barra de un *pub* cercano, *The Eagle*. Un titular sensacionalista propio de un ambicioso joven de apenas 24 años. El poder mitificador del relato de Watson es tal que, con motivo de la celebración del cincuentenario, se descubrió en dicho establecimiento una placa conmemorativa. Ni que decir tiene que la vida no guarda un sólo secreto sino muchos y que, aún siendo la estructura del DNA un elemento esencial para su comprensión, aquélla sigue sorprendiéndonos diariamente con su compleja diversidad.

La veracidad de la historia arriba reseñada tuvo un reconocimiento implícito en la reunión científica conmemorativa del pasado mes de Abril. En la conferencia inaugural del simposio, Aaron Klug, el continuador científico del trabajo de Rosalind Franklin y Premio Nobel en 1982, hizo una exposición pormenorizada de las contribuciones de aquélla, mostrando públicamente las anotaciones de su cuaderno de laboratorio (15). Todo ello tras la exhibición de un breve vídeo introductorio grabado por Crick, ausente por estar gravemente enfermo, en el que hacía constar que la exposición de los hechos que iba a realizar Klug sería objetiva, en la misma línea de la expuesta en su propio libro biográfico («Qué loco propósito» (7)), una versión más ponderada que la de «La Doble Hélice» (6).

La Biología Molecular nació de la confluencia, en el estudio de los factores responsables de la información biológica, de aproximaciones biofísicas (representadas por la escuela británica y por Pauling) y bioquímico-

genéticas, estas últimas centradas en el estudio de las bacterias y sus virus (tanto en los Estados Unidos como en Francia) (8). No surgió pues, ni exclusiva ni principalmente, de la confluencia de dos talentos geniales, como popularmente se admite, debido tanto a la difusión de tal versión por uno de sus dos protagonistas como a nuestra facilidad para atribuir el calificativo de «genial» a cualquiera que esté relacionado con una actividad que nos resulte inextricable. La conjunción de ideas y esfuerzos de orígenes diversos fue determinante y, como hemos visto, el factor hu-

*sorprende el encontrar unos
presupuestos tan sesgados
emocionalmente y un escaso
conocimiento de las preguntas
epistemológicamente accesibles
a la Ciencia*

mano no dejó de tener una importancia decisiva. La nueva Ciencia que ahora promete modificar para siempre la naturaleza y el destino humanos tiene pues, dicho sea a modo de analogía, un «pecado original»: el haber negado el reconocimiento en justicia debido

al trabajo de otros, utilizándolo en beneficio propio. Al fin y al cabo, una actitud humana cotidiana. Cincuenta años después, en cada laboratorio de investigación aún experimentamos esa subyugadora mezcla de la emoción de descubrir y la satisfacción del saber, pero también de la ambición del reconocimiento personal y la competición con quienes estudian nuestros mismos problemas. Los investigadores hemos de mantenernos alerta ante el peligro cierto de que los dos últimos elementos terminen por predominar sobre los primeros, demoliendo entonces nuestra calidad humana y profesional. Es necesario traer a colación que los protagonistas de nuestra historia tuvieron cerca, en el propio *Cavendish*, a maestros cuya actitud ética hubieran podido emular (8): William L. Bragg, Max F. Perutz y John C. Kendrew, estando embarcados en la dilucidación de la estructura de las proteínas, de una complejidad aún mayor que la del DNA, conjugaron siempre una extraordinaria calidad científica (reconocida con el Nobel, los dos últimos el mismo año en que lo obtuvieron Watson y Crick) con la modestia personal y el juego limpio con sus colegas aún cuando, como Pauling, persiguiesen su mismo objetivo.

¿Qué denominador común atrajo a personalidades y talentos tan distintos como los de Watson y Crick para trabajar juntos en la elucidación de

50 años del descubrimiento de la doble hélice del DNA

la estructura del DNA? Toda actividad humana, también la científica, tiene unos presupuestos antropológicos de partida, una motivación más o menos explícita que la impulsa y la sostiene. Nuestros dos protagonistas se han expresado al respecto siempre sin ambages, tanto en sus respectivos libros autobiográficos (6, 7) como en múltiples entrevistas. Desde su ateísmo militante (16) nada les atraía más que «desarmar las convicciones que sostienen las creencias religiosas, penetrar en el Secreto de la Vida, en lo que distingue lo vivo de lo que no lo es... desacreditar la hipótesis de Dios» (7) (Crick). O también que «cada vez que entendemos algo, las explicaciones de la religión se hacen menos probables... con el descubrimiento de la doble hélice disponemos de las bases para pensar que los poderes que fueron patrimonio de los dioses podrían ser algún día nuestros» (16, 17) (Watson). Sorprende (y decepciona) el encontrar en quienes se nos presentan constantemente como modelo de investigadores unos presupuestos tan sesgados emocionalmente y un escaso conocimiento de cuáles son las preguntas epistemológicamente accesibles a la Ciencia. Su actitud nos recuerda que nuestros protagonistas no dejan de ser seres humanos, como los demás, aunque ellos quizás se crean de la estirpe de Prometeo al querer, con su preclara inteligencia, robar el fuego sagrado de los dioses. Quizás deberíamos dejar pasar aún más tiempo para adquirir la necesaria perspectiva y aproximarnos entonces a la doble hélice del mismo modo en que lo hacemos a la música de Wagner: admirando la belleza e inteligencia de las obras, construyendo con ellas un futuro más humano pero, conocedores de las debilidades de sus autores, evitando cualquier forma de culto a su personalidad.

De la fuente de la eterna juventud y otras quimeras del futuro

En realidad, más que de lo referente a la historia de la doble hélice del DNA, el congreso conmemorativo del cincuentenario versó principalmente sobre las perspectivas de desarrollo que abren los más recientes descubrimientos relacionados con el DNA, la genómica en particular. John Sulston, uno de los padres de la secuenciación de genomas y coordinador de la contribución británica al proyecto Genoma Humano (2), realizó la contribución con un mayor calado ético. Reclamó la libre circulación de información científica a través de *internet*, sin restricciones impuestas por los intereses económicos de los emporios editoriales o las patentes que penden sobre genes con un posible interés para la industria

farmacéutica. De manera firme y decidida se preguntó por el destino de los seres humanos que viven en los países subdesarrollados, cuyas enfermedades más comunes, como la malaria y la misma desnutrición, no están siendo objeto de un estudio científico exhaustivo. Mientras, en Europa o en los Estados Unidos, nos preocupamos por buscar sofisticadas soluciones a dolencias que, como el cáncer y la obesidad, ellos sueñan con poder llegar a padecer algún día, o a algunos raros síndromes genéticos, a cuya solución nunca podrán acceder por falta de los recursos necesarios para adquirir los potenciales fármacos que, según los porta-

todo recuerda al «mito de la sanación infalible», que tiene su fuente en el mismo tipo de fe que en las «medicinas alternativas» tienen gentes sencillas de todo el mundo

voces de las compañías farmacéuticas, algún día estarán disponibles en el mercado.

A partir de la intervención de Sulston, el resto de contribuciones no hizo sino insistir acerca del brillante y

feliz futuro que nos espera en lo referente a nuestra salud gracias a los nuevos descubrimientos concernientes al DNA... si es que podemos pagar por ellos. Así lo hizo George Poste, ex-presidente de la multinacional *Smith-Kline & Beecham* y vinculado en la actualidad a diversas empresas del sector biotecnológico. Especuló sobre la posibilidad de que en un plazo de 10-15 años se pueda obtener la secuencia del genoma de un paciente dado y, conociendo así sus peculiaridades respecto a un gen o genes relacionado con una enfermedad concreta, proceder a aplicarle una terapia personalizada, seleccionando los fármacos más adecuados a su dolencia e, incluso, desarrollando variantes mejoradas de los mismos que optimicen su interacción con la versión de la proteína receptora que tenga el paciente en cuestión. Por supuesto que aún no se tiene noticia de ninguno de tales nuevos fármacos, ni Poste hizo estima alguna de los costes de dicha personalización y de su posible asunción por los sistemas públicos de salud. Pero ello no fue obstáculo para que el auditorio pareciera respirar aliviado al quitarse de encima la pesada losa de la enfermedad, quizás sintiéndose parte de la elite económica, política y académica a la que tal estupenda nueva Medicina parece destinada. Todo recuerda al «mito de la sanación infalible» (18), que tiene su fuente en el mismo tipo de fe (no se me ocurre un término más apropiado) que en las «medicinas alternativas» tienen gentes sencillas de todo el mundo.

50 años del descubrimiento de la doble hélice del DNA

Por su parte, Joan Steitz, de la Universidad de Yale, explicó sus fundamentales contribuciones a la comprensión del procesamiento del RNA (19), la molécula en la que se expresa la información del DNA para ser después traducida en forma de proteínas, proceso que se ve alterado en algunas enfermedades autoinmunes. A continuación, Harold Varmus, Director del Instituto del Cáncer *Sloan-Kettering* en Nueva York y Premio Nobel en 1989, expuso la historia de su investigación sobre los oncogenes, actores principales en el tráfico de información en las células normales, que sin embargo se encuentran ligados a la transformación tumoral (20). Fueron dos aportaciones científicas de gran nivel, realizadas por investigadores activos. Quizás por ello fueron bastante más cautos que el ya mencionado Poste a la hora de presentar nuevas vías terapéuticas que sus investigaciones pueden dejar entrever.

El entusiasmo más juvenil retornó al auditorio en la persona de Cynthia Kenyon, de la Universidad de California en San Francisco, quien expuso sus investigaciones sobre los determinantes de la longevidad en un gusano del suelo, el *Caenorhabditis elegans* (21). El hecho de que mutaciones en genes relacionados con las mitocondrias y con la señalización mediada por hormonas, tanto de la familia de la insulina como esteroides del aparato reproductor, sean capaces de extender entre dos y seis veces, y en buen estado de forma, la duración de la vida de dicho gusano, encendió el interés de un auditorio que, después de haber sido curado «a la carta» por Poste, veía ahora abiertas las esperanzas de una vida terrenal cuasi eterna, un paraíso, eso sí, con un bajo consumo de carbohidratos y grasas. La dimensión mítica arriba mencionada (18) cobraba así nuevos vuelos, al combinarse las visiones de Poste y Kenyon para dibujar un mundo de semidioses inmortales en la más pura tradición olímpica.

Por último, el escritor y divulgador científico británico Matt Ridley, autor de un libro de éxito sobre nuestro genoma (22), glosó el contenido de su última obra, puesta a la venta por aquellas fechas, *Nature via nurture* (23), juego de palabras que encierra la discusión sobre lo que hay de genético y de aprendido en el comportamiento humano, el viejo debate entre determinación, condicionamiento y libertad. Presentó diversos ejemplos sacados de la literatura científica, incluyendo el estudio comparado del comportamiento de chimpancés y de niños, así como la relación existente entre la expresión de un gen (*CREB*) y el aprendizaje, para concluir que los genes afectan al comportamiento y éste, a su vez, a la función de los

genes. Una definición tautológica para una realidad compleja cuya plena comprensión está aún muy lejos. Quizás se tratase de un homenaje al ausente Crick, cuyo campo de trabajo durante los últimos años ha sido la Neurobiología o, como él mismo dice, «la búsqueda científica del alma» (24).

El que escribe estas líneas regresó después a Madrid satisfecho por haberse encontrado con viejos amigos, por haber conocido de cerca a unos cuantos nombres que forman parte del elenco de grandes científicos del

*somos legión los que, a una escala
muy modesta, seguiremos trabajando
para que la Ciencia siga al servicio
de dicho proyecto universal*

siglo XX y por haber participado, críticamente, en el jubileo de la doble hélice. Sin embargo, también lo hizo con notoria preocupación acerca del futuro que le pueda esperar, en el siglo que ahora comenza-

mos, a esa venerable e imprescindible realidad que es la Persona Humana, con su dignidad y derechos reconocidos e inviolables. Somos legión los que, a una escala muy modesta, seguiremos trabajando para que la Ciencia siga al servicio de dicho proyecto universal. ■

Referencias

- (1) Watson, J. D., Crick, F.H.C. (1953) Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 171, 737-738.
- (2) Sulston, J., Ferry, G. (2003) *The common thread*. Black Swan Eds., UK.
- (3) Watson, J.D. (2002) *Pasión por el ADN: Genes, genomas y sociedad*. Crítica Eds., Barcelona.
- (4) Kemp, M. (2003) The *Mona Lisa* of modern science. *Nature* 421, 416-420.
- (5) Huxley, H. The Cavendish Laboratory and structural biology. *Physics World*, Marzo 2003, pp. 29-35.
- (6) Watson, J.D. (1968) *La doble hélice*. Salvat Eds., Barcelona, 1989.
- (7) Crick, F.H.C. (1989) *What mad pursuit: A personal view of scientific discovery*. Penguin books Eds., Londres, 1990.
- (8) Judson, H.F. (1979) *The eight day of Creation: Makers of the revolution in Biology*. Penguin books Eds., Londres, 1995.

50 años del descubrimiento de la doble hélice del DNA

- (9) Finch, J.T. (2003) 50 years of the double helix. *The Biochemist* **25**, 41-43.
- (10) Sayre, A. (1975) *Rosalind Franklin and DNA*. W.W. Norton & Co. Eds., Nueva York.
- (11) Maddox, B. (2002) *The dark lady of DNA*. HarperCollins Eds., Nueva York.
- (12) Wilkins, M.H.F., Stokes, A.R., Wilson, H.R. (1953) Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature* **171**, 738-740.
- (13) Franklin, R.E., Gosling, R.G. (1953) Molecular configuration of sodium thymonucleate. *Nature* **171**, 740-741.
- (14) Rennie, J.A. Conversation with James D. Watson. *Scientific Amer.* Abril 2003, pp. 48-51.
- (15) Klug, A. (1968) Rosalind Franklin and the discovery of the structure of DNA. *Nature* **219**, 808-810, 843-844; *Ibidem* **248**, 787-788 (1974).
- (16) Highfield, R. DNA leaders call religion to account. Artículo en *The Telegraph*, Londres, 22 Marzo 2003.
- (17) Watson, J.D. Declaraciones al diario *El Mundo*, 25 Abril 2003, p. 31.
- (18) Pérez-Soba Diez del Corral, J.J. (2001) El mito de la clonación y el desafío de la bioética. En *Diálogos de Teología III*, Edicep, Valencia, pp. 99-123.
- (19) Tarn, W.Y., Steitz, J.A. (1997) Pre-mRNA splicing: the discovery of a new spliceosome double the challenge. *Trends in Biochem. Sci.* **22**, 132-137.
- (20) Varmus, H., Weinberg, R.A. (1993) *Genes and the biology of cancer*. Scientific American Library, Nueva York.
- (21) Guarente, L., Kenyon, C. (2000) Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature (Insight ageing)* **408**, 255-262.
- (22) Ridley, M. (2000) *Genome: the autobiography of a species in 23 chapters*. HarperCollins Eds., Nueva York.
- (23) Ridley, M. (2003) *Nature via nurture: genes, experience and what makes us Human*. HarperCollins Eds., Nueva York.
- (24) Crick, F.H.C. (1994) *The astonishing hypothesis: The scientific search for the soul*. Charles Scribner's sons Eds., Nueva York.