



ADN: Los Años de Cambridge

José María Riol Cimas

Doctor en Ciencias Biológicas
Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad de La Laguna

María López Angulo

Licenciada en Ciencias Biológicas
Profesora Agregada de Bachillerato
I.E.S. Felo Monzón Grau-Bassas. Taíra



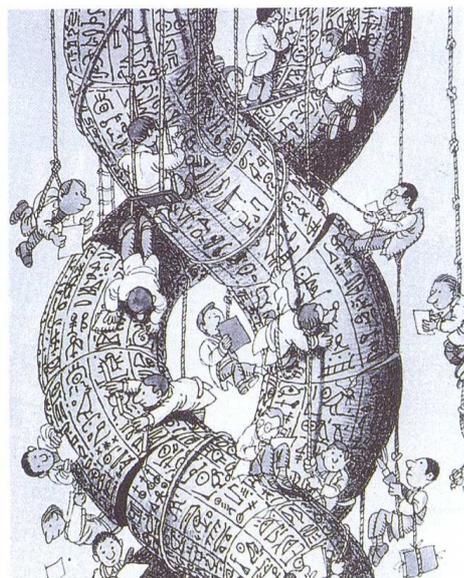
Un día de septiembre de 1951 apareció repentinamente por mi puerta una extraña y joven cabeza con rapado militar y ojos saltones y me espetó, sin decir nada más que hola: "¿puedo venir a trabajar aquí?". Se trataba de Jim Watson, que quería unirse al pequeño grupo de entusiastas de la Biología Molecular que yo dirigía en el Laboratorio Cavendish de Cambridge (Max F. Perutz).

Así, muy a la americana, se presentaba James Watson a quien durante algún tiempo iba a ser su jefe directo y que, sólo unos años más tarde, conseguiría desentrañar, tras más de veinte años y mucho esfuerzo, la compleja estructura de la molécula de hemoglobina. De este modo comenzaba Watson su fructífera estancia en Cambridge donde, junto a Francis Crick y en menos de dos años, descubriría la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN), abriendo nuevos cauces al desarrollo de la Bioquímica del siglo XX.

En realidad el propietario de la cabeza antes descrita conocía de antemano la respuesta a su pregunta, pues Salvador Luria, su director de tesis en la Universidad de Indiana, se había encargado de hacer las gestiones oportunas con John Kendrew, discípulo de Perutz, con objeto de conseguir que Watson fuera aceptado para trabajar en el laboratorio Cavendish, poniendo fin a un año en Copenhague, bajo la dirección del químico del ADN Herman Kalckar, que resultó ser un completo fracaso para los intereses del joven biólogo norteamericano (Véase el artículo previo: *En los Orígenes de la Biología Molecular. Aldebarán* n° 2).

De vacaciones en Nápoles

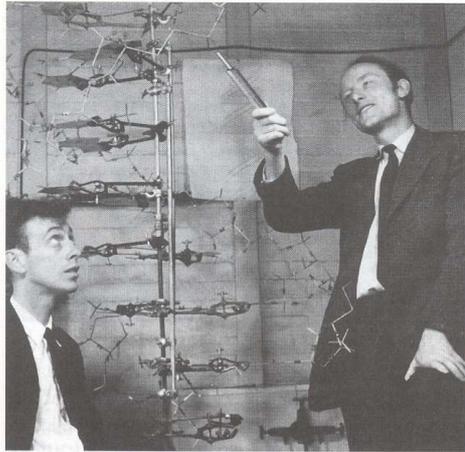
Watson estaba absolutamente convencido, como buen miembro del grupo de los fagos, de que el ADN era el material genético, algo no tan evidente para la mayoría de los científicos de aquellos años, a pesar de los resultados en esa línea obtenidos por Avery, Macleod y McCarty, publicados ya en 1944. Tal vez porque, como recuerda Gunther Stent en su ensayo de 1971 *Lo Único y lo Prematuro en el Descubrimiento Científico*: «Durante muchos años esa prueba realmente produjo muy poco impacto en los genetistas. La razón para el retraso no fue que el trabajo de Avery fuera desconocido o que se desconfiara de él, sino que fue prematuro. ...los genetistas no parecieron capaces de hacer gran cosa con él, o de construir sobre



él. Es decir, en su día, este descubrimiento no tuvo ningún efecto en la forma general de discurrir de la Genética».

Convencido Watson como estaba, su único objetivo científico, desde que salió de los Estados Unidos de Norteamérica en 1950 con destino a Copenhague, no era otro que conocer la estructura química del ADN, paso previo para descubrir qué eran los genes y cómo controlaban la herencia celular. Así pues, a la vista de los resultados posteriores, lo mejor que le sucedió a Watson en Copenhague fue la invitación de Herman Kalckar para acompañarle a la estación zoológica de Nápoles, donde tenía previsto pasar los meses de Abril y Mayo de 1951.

Precisamente en Mayo tendría lugar en Nápoles un simposio sobre las estructuras de las macromoléculas biológicas, y allí acudiría un tal Maurice Wilkins, del King's College de Londres, para presentar una comunicación sobre el análisis estructural de los ácidos nucleicos mediante difracción de rayos X. Al final de la conferencia Wilkins presentó una fotografía que entusiasmó a Watson: no cabía la menor duda, aquello era la fotografía de una sustancia cristalina. Es decir, los genes podían cristalizar, por lo tanto debían poseer una estructura regular. Esto tenía una importancia capital ya que, hasta ese momento, Watson consideraba la posibilidad de que el gen tuviera una estructura irregular, lo que complicaría en extremo su resolución estructural. Es cierto que no eran éstas las primeras



imágenes de difracción de rayos X del ADN, pues William Astbury ya las había conseguido en 1938, pero las de Wilkins eran de una extraordinaria calidad, debido sobre todo a que había trabajado con fibras húmedas frente a la película seca de ADN empleada por Astbury. Esto renovó el entusiasmo de Watson quién, convencido de que sólo los estudios de difracción de rayos X darían lugar a la determinación de la estructura del ADN, decidió buscar un lugar donde aprender esta técnica de la que lo desconocía prácticamente todo. El temor a ser rechazado por Wilkins en Londres, y la seguridad de que Linus Pauling no le aceptaría en su laboratorio de Pasadena, dieron con Watson, casi por exclusión, en el laboratorio Cavendish de Cambridge. Ésta, la aparentemente menos favorable de las soluciones, resultó ser la mejor por varios motivos.

Cambridge

En el Cavendish, Watson se incorporó al grupo dirigido por Perutz y formado por el químico John Kendrew y los físicos Hugh Huxley y Francis Crick, quienes compartían la certidumbre de que: «*la naturaleza de la vida podía entenderse sólo a través de la comprensión de la estructura atómica de la materia viva, y la física y la química abrirían el camino*».

Puede decirse que, en Cambridge, James Watson encontró a su media naranja (científica) en la persona de Francis Crick. Como escribió algunos años más tarde en *La Doble Hélice*: «*Era una verdadera suerte encontrar en el laboratorio de Max a alguien que supiese que el ADN era más importante que las proteínas*». La excelente relación personal que se estableció de inmediato entre ellos hizo que, en sólo unos días, decidieran planificar la estrategia para obtener el más importante de todos los premios científicos: el Premio Nobel.

ADN: LOS AÑOS DE CAMBRIDGE

Tal pretensión, viniendo de cualesquiera otros dos científicos con sus antecedentes, hubiera resultado ridícula. James Watson no era más que un inteligente y ambicioso muchacho de 23 años con nula formación en la técnica que supuestamente les había de llevar a la solución final, y Francis Crick un becario de investigación de 35 años que aún no había concluido su tesis doctoral, de futuro incierto y escaso curriculum. Pero ellos no eran cualesquiera y, sobre todo, no bromeaban con estos asuntos.

Se trataba de derrotar al más peligroso de los competidores, nada menos que a Linus Pauling, el gran químico del Instituto de Tecnología de California especialista en descubrirlo todo. Su reciente éxito en la resolución parcial de la estructura de las proteínas, con el descubrimiento de la hélice α , les hacía sentirse muy incómodos, pues Watson y Crick pensaban que, si Pauling comprendía pronto que el ADN era la más importante de todas las moléculas, y aplicaba el mismo método empleado con las proteínas, probablemente en muy poco tiempo daría también con la estructura de la molécula de la vida; pero para eso primero tenía que disponer de las mejores fotografías de difracción de rayos X del ADN, y ésas, ¡ah!, ésas las tenía Wilkins.

No tardó Pauling en escribirle desde California para solicitar una copia, pero Wilkins se lo quitó de encima como pudo y, por supuesto, no le entregó las fotografías. Watson y Crick contaban con cierta ventaja: Wilkins era un viejo conocido de Crick, de modo que no le costó mucho esfuerzo convencerle para tener una reunión en la que discutir sobre sus fotografías; incluso les indicó que la estructura tenía que ser una hélice, tal como indicaban ciertas características confirmadas por su colega Alex Stokes. Más aún, les confesó que



Maurice Wilkins en los años del descubrimiento de la estructura del ADN. (Edi. Salvat). ◀

el diámetro de la molécula de ADN era mayor de lo que cabría esperar de estar presente una única cadena polinucleotídica. Por lo tanto, necesariamente, la molécula debía estar constituida por, al menos, dos cadenas, aunque Wilkins se inclinaba a pensar en la existencia de una tercera. Pero, sin duda, lo mejor de la reunión fue la invitación que recibió Watson para asistir en el King's College de Londres al seminario que daría Rosalind Franklin, en teoría ayudante de Wilkins, sobre su trabajo de los últimos meses.

James Watson y Francis Crick en el laboratorio Cavendish de Cambridge junto a su modelo de la molécula de ADN. (Muy interesante). ◀

Representación esquemática de los "peldaños de la escalera de caracol" del ADN. En rojo y en azul aparecen las bases nitrogenadas derivadas de la purina: Adenina y Guanina, respectivamente. En verde y en amarillo las derivadas de la pirimidina: Timina y Citosina, respectivamente. (Edit. Salvat). ▶

Rosy

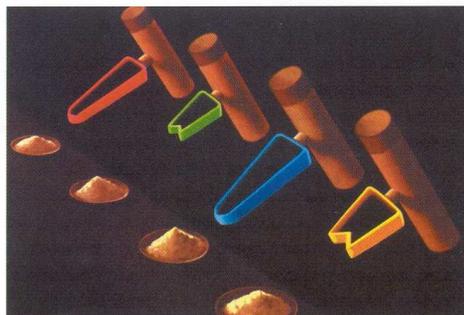
Lo cierto es que, para Wilkins, todo el asunto del ADN ahora era secundario. Lo que realmente le preocupaba era Rosalind Franklin. Rosy, como la llamaban ellos, era una brillante fisicoquímica licenciada en Cambridge, que contaba con 31 años y una amplia experiencia en técnicas de difracción de rayos X. Se había incorporado en enero de 1951 al King's College de Londres, después de tres años de trabajo en el Laboratorio Central de los Servicios Químicos del Estado, en París y, desde el primer momento, tanto ella como Maurice Wilkins comprendieron que no estaban hechos el uno para el otro. Sencillamente no se soportaban. Todo tuvo su origen en un malentendido inicial, cuando Franklin se unió al grupo de Biofísica del King's, dirigido por John Randall. Ella, desde un principio, entendió que el ADN era "su" proyecto, pero todo el mundillo de la investigación en Inglaterra sabía que el ADN era "propiedad" de Wilkins y, cuando éste se lo hizo saber claramente, comenzaron los problemas. Además Wilkins suponía que Rosalind sería su ayudante, algo que, ni remotamente, pasaba por la cabeza de aquella mujer.

Ya en Noviembre de 1951, Rosalind Franklin, después de superar muchos obstáculos, estaba en condiciones de informar a los colegas más próximos sobre sus avances. Al seminario en el King's solo acudieron unas quince personas, y entre ellas Watson que, acostumbrado a confiar en su memoria, se limitó a escuchar sin tomar ni un solo apunte. En cambio se entretenía preguntándose que aspecto tendría Rosalind sin gafas y con un peinado distinto. Watson dispondría de todo el año 1952 para arrepentirse de su exceso de confianza.

Franklin insistió en su opinión de que la única forma de establecer la estructura del ADN era mediante métodos cristalográficos, ignorando los recientes éxitos de Pauling en proteínas, quien empleaba, además, los modelos moleculares. Y sugirió, siempre con mucha prudencia, que los indicios apuntaban en la dirección de que el ADN era una molécula helicoidal, y que el esqueleto de azúcar y fosfato debía situarse hacia el exterior, mientras que las bases se situarían en el interior. Además aportó medidas detalladas del contenido de agua en sus muestras de ADN.

El batacazo

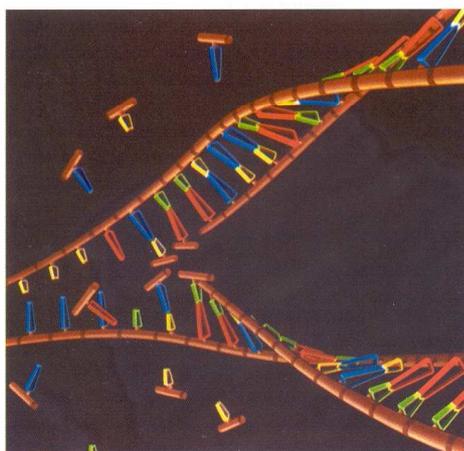
Partiendo de la incompleta y distorsionada información obtenida por Watson en el King's, y apoyándose en la teoría de la difracción de rayos X por moléculas helicoidales que, recientemente, habían desarrollado Francis Crick y Bill Cochran, un brillante profesor de cristalografía del Cavendish,



Watson y Crick se lanzaron, no sin cierta frivolidad, a la resolución del problema. Precipitadamente elaboraron un modelo para la molécula de ADN de hélice de tres cadenas, situando el esqueleto de azúcar y grupos fosfato en el centro de la estructura, quedando las bases orientadas al exterior.

Eufóricos con su repentino "éxito", decidieron llamar al King's para mostrar el modelo a Wilkins, que se presentó a la mañana siguiente acompañado por Rosalind Franklin y otros dos colaboradores. Watson y Crick, que se las prometían muy felices, empezaron a ver cómo se derrumbaba su castillo de naipes. En aquella reunión Rosalind Franklin literalmente machacó el modelo propuesto, recalcando, con irritación, la inconsistencia con sus datos de difracción de rayos X. Además, por si faltara algo, Watson se había equivocado ostensiblemente en el cálculo de la cantidad de agua presente en la molécula.

Watson y, sobre todo, Crick habían perdido la oportunidad de callarse. La metedura de pata fue tan comentada que John Randall, director del laboratorio de Biofísica del King's, y Sir Lawrence Bragg, director del Cavendish, se reunieron en noviembre de 1951 para poner fin a aquella situación. Ambas instituciones recibían financiación del Consejo Británico de Investigaciones Médicas así que, con objeto de no malgastar los



"No se nos escapa que el emparejamiento específico que hemos postulado sugiere de inmediato un posible mecanismo de copia para el material genético" (Watson y Crick, 1953). (Edit. Salvat). ▶

escasos recursos existentes, decidieron que no tenía sentido dejar el ADN también en manos de aquel par de irresponsables. A partir de ese momento el estudio del ADN, en Inglaterra, sería una exclusiva de los investigadores del King's College de Londres.

De manera que a Crick no le quedó más remedio que volver a enfrascarse en el estudio de la hemoglobina, objetivo de su tesis doctoral que, por fin, conseguiría concluir en 1953, pocos meses después de descubrir la estructura del ADN, y titulada: "Polipéptidos y proteínas: estudios mediante rayos X". Watson, por su parte, emprendió un proyecto de investigación sobre el virus del mosaico del tabaco, aunque aquello no era más que una tapadera para seguir en la pista de los ácidos nucleicos, en este caso el ARN.

La lucha por la existencia (científica)

Así transcurrió para ambos casi todo el año 1952, respetando, aparentemente, la orden de Bragg, aunque Watson y Crick se mantenían muy bien informados sobre todo lo relativo al ADN, y no desdeñaban las discusiones de interés sobre el particular con quienes se ponían a su alcance, como el propio Wilkins, el matemático y estudiante de bioquímica John Griffith, o el bioquímico de origen austríaco Erwin Chargaff. Por lo tanto ese no fue un año totalmente estéril para el estudio de la estructura del ADN. Como dijo Perutz, a Watson y Crick les sucedía lo que a Leonardo: a veces lograban más cuando parecían estar trabajando menos. Hasta que, a mediados de diciembre de 1952, llegó la noticia que tenía que llegar, la más temida: Linus Pauling había dado con una estructura para el ADN. La inquietante nueva les fue comunicada por el propio hijo de Pauling, Peter, que desde un par de meses atrás compartía despacho con ambos y comenzaba, en el Cavendish, su tesis doctoral bajo la dirección de John Kendrew.

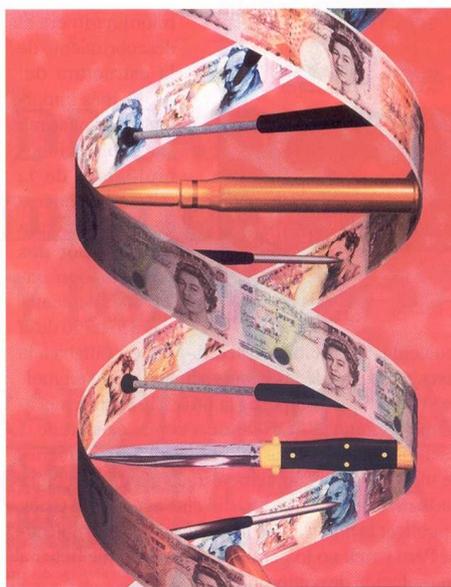
La noticia era una bomba que sacaba a Watson y Crick de su letargo. Fue Pauling quien provocó la urgencia de descubrir la estructura. Les pasó, salvando las kilométricas distancias de caballerosidad científica, lo que a Charles Robert Darwin con Alfred Russel Wallace. Darwin recibió un manuscrito de Wallace en el que, de manera absolutamente independiente, éste descubría el principio de la selección natural como la clave de la evolución de las especies. Solo entonces se decidió Darwin a concluir y publicar la obra que había comenzado 21 años antes: *El Origen de las Especies*.

Ahora o nunca. Había llegado el momento de descubrir la estructura del ADN. Watson y Crick sabían que estaban en la buena pista y no se mostraban dispuestos a permitir que Pauling hiciera lo que solía: llegar el primero. Gracias a la información privilegiada suministrada por el agente doble Peter Pauling, que les mostró el manuscrito enviado por su padre, supieron que la estructura propuesta por Pauling era muy

similar a aquella con la que ellos habían fracasado quince meses atrás. Se trataba de una hélice de tres cadenas con los azúcares y grupos fosfato en el centro. Pero eso no era todo: se advertían graves errores relativos a la ionización de los grupos fosfato de la cadena que, cometidos por un estudiante, le hubieran asegurado un suspenso. Así pues disponían de un escaso margen de tiempo, hasta que Pauling advirtiera su tremendo error y volviera a la carga.

Para recomenzar la tarea lo primero era saber si en el King's había novedades. ¡Y vaya si las había!. Según informó Wilkins, Rosalind Franklin estaba obteniendo desde el verano nuevas fotografías de difracción de rayos X del ADN, conseguidas cuando las moléculas tenían un grado de hidratación mayor. Los resultados eran espectaculares y esta nueva forma, a la que llamaban B, indicaba claramente que el ADN tenía una estructura helicoidal. Ya no había lugar para el escepticismo que se seguía de la observación de las fotografías de la forma A, la menos hidratada y única conocida hasta ese momento.

Esta crucial información, obtenida el 30 de enero, además de una vital copia de la fotografía de la forma B, conseguida... digamos que no muy limpiamente, permitió a Watson iniciar la construcción del modelo molecular que concluyó junto a Crick el 7 de Marzo de 1953. En solo 36 días consiguieron resolver el rompecabezas. Cada día que pasaba se vislumbraba con mayor claridad la molécula y se precipitaba la solución final. Crítico fue el papel jugado por el cristalógrafo norteamericano Jerry Donohue, que trabajaba por aquel entonces en el Cavendish, haciendo ver a Watson que las formas tautómeras más probables de las bases nitrogenadas eran las formas ceto, y no las enol, que hasta entonces se consideraban las



La utilización de la molécula de ADN es fuente de poder para unos y de peligros para otros. (Art Futura/Tiempo). ▼

más plausibles por un simple capricho de los químicos orgánicos. Esto hizo salir a Watson del callejón sin salida al que había llegado.

La solución final

Poco después Watson, por fin, cayó en la cuenta de que el par de bases Adenina-Timina, unido por dos enlaces de hidrógeno, tenía una forma idéntica a la del par Guanina-Citosina, también unido por dos enlaces de hidrógeno, lo que permitía la regularidad de una doble hélice en la que las cadenas de azúcar-fosfato estuvieran situadas en el exterior y las bases nitrogenadas en el interior. Esto encajaba perfectamente con la observación de John Griffith, acerca de la especificidad del apareamiento de las bases nitrogenadas: Adenina con Timina y Guanina con Citosina. Más aún, esta disposición cumplía las proporciones enunciadas en 1950 por Erwin Chargaff, según las cuales, en el ADN, la cantidad total de purinas (Guanina más Adenina) es siempre igual a la de las pirimidinas (Citosina más Timina) y, además, siempre hay tanta Adenina como Timina y tanta Guanina como Citosina. Chargaff tendría ahora que tragarse sus palabras. El desprecio que sentía hacia la labor de Watson y Crick le había hecho llamarles "payasos científicos" en una carta dirigida a John Kendrew.

Pero, si extraordinario era el descubrimiento de la estructura del ADN, más importantes todavía eran las implicaciones biológicas de la misma. Al tratarse de una estructura formada por dos cadenas, con bases complementarias a lo largo de la

molécula, la relación estructura-función saltaba a la vista. Cada una de las hebras actuaba como un molde sobre el que componer la otra. El sencillo mecanismo permitía al ADN fabricar copias exactas de sí mismo. Parecía demasiado bonito para ser cierto, de modo que Watson, temeroso de que la estructura pudiera ser errónea, se resistió ante el eufórico Crick a publicar la hipótesis de la replicación de la molécula. Pero Crick no lo permitió y tuvieron que llegar a una solución de compromiso.

El artículo preliminar, titulado *Estructura Molecular de Ácidos Nucleicos: Una Estructura para el Ácido Desoxirribonucleico*, fue publicado el 25 de Abril de 1953 en la revista *Nature*. Y, en un pequeño párrafo, se leía lo siguiente: «No se nos escapa que el emparejamiento específico que hemos postulado sugiere de inmediato un posible mecanismo de copia para el material genético».

Los árboles y el bosque

El éxito había sido completo. En 1962 recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, compartido con Maurice Wilkins. Pero Watson y Crick se equivocaron en algo que pudo costarles muy caro: habían errado al pensar que Linus Pauling sería su principal competidor en la carrera por el ADN. Según se supo en 1969, muchos años después de todos estos acontecimientos, entre los papeles de Rosalind Franklin, que murió de cáncer en 1958, apareció un manuscrito preparado para su publicación y firmado por ella y su colaborador Raymond Gosling. En él se describía la estructura en doble hélice del ADN y estaba fechado el 17 de marzo de 1953: 39 días antes de que apareciera publicado el artículo de Watson y Crick y solo 10 días después de que ambos dieran por concluido el estudio de la estructura del ADN.

Por la propia naturaleza acumulativa de la Ciencia, por el hecho de que el conocimiento científico, como sostiene Sir Peter Medawar, es la integral de una curva de aprendizaje, a punto estuvo de ocurrir lo previsto por Chargaff: en ciencia la regla general es que lo que A hace hoy, B, C o D podrían seguramente hacerlo mañana. B no llegó por diez días, poca cosa si pensamos que la carrera del ADN había comenzado 84 años antes, cuando fue descubierto por Friedrich Miescher.

Aunque también es muy cierto que Watson y Crick no llegaron los primeros por casualidad. Con buenas y malas artes ellos supieron conjugar los resultados de muchos especialistas. Como escribe John Gribbin en uno de los mejores textos sobre la historia del descubrimiento, *En Busca de la Doble Hélice*: «... en realidad Crick y Watson no podían considerarse expertos en ninguna de las áreas científicas reunidas para ofrecer la imagen de la doble hélice. Donohue sabía más sobre formas moleculares y el establecimiento de enlaces de hidrógeno; Franklin era mejor cristalógrafa; Chargaff entendía la relación que guardaban las bases entre sí, etcétera. Pero la aportación de Watson, en particular, fue esa capacidad de captar la perspectiva general, de tomar lo necesario de las diversas disciplinas, especializadas, y construir algo nuevo, superior a la suma de las partes, que no logró percibir ninguno de los especialistas, a los que los árboles no dejaban ver el bosque».

Desde el punto de vista científico el descubrimiento de Watson y Crick es uno de los grandes acontecimientos de la historia de la ciencia. Pero desde el punto de vista humano todavía hoy se sigue hablando de los peculiares métodos del "honrado" Jim. 

Wilkins, Crick y, sobre todo, Watson, pertenecen a ese restringido círculo de científicos que han alcanzado una cierta notoriedad popular. En la figura se muestran sus fotografías aparecidas en cupones de la ONCE de la serie "Premios Nobel".

ONCE
Premios Nobel
Maurice Hugh F. Wilkins, 1962
(compartido)
150 pts.
Lunes
10 Junio '96
MEDICINA
SERIE 120 9 1 5 5 4
OCHO UNO CINCO CINCO CUATRO

ONCE
Premios Nobel
Francis Harry C. Crick, 1962
(compartido)
150 pts.
Martes
11 Junio '96
MEDICINA
SERIE 105 2 6 3 9 9
DOS SEIS TRES NUEVE NUEVE

ONCE
Premios Nobel
James Dewey Watson, 1962
(compartido)
150 pts.
Miércoles
12 Junio '96
MEDICINA
SERIE 004 2 4 7 1 4
DOS CUATRO SEETE UNO CUATRO