

El modelo de la doble hélice del ADN: su impacto en biología y medicina a 70 años de su publicación inicial

*The double helix model of DNA: Its impact on biology
and medicine 70 years after its initial publication*

Víctor Valdés-López^{1a}, José Moreno-Rodríguez^{2b}

Resumen

El 70 aniversario de la publicación del modelo de doble hélice para la estructura del ácido desoxirribonucleico abre la oportunidad de reflexionar y debatir el papel específico de cada uno de los protagonistas originales. Aquí revisamos las consecuencias de este descubrimiento en nuestro conocimiento y práctica médica actuales, y discutimos lo que creemos que fueron las contribuciones reales de cada uno de estos científicos.

Abstract

The 70th anniversary of the publication of the double helix model for the structure of deoxyribonucleic acid has opened the opportunity for reflections and to debate the specific role of each of the original protagonists. Here we review how this discovery has led to our current medical knowledge and practice, and discuss what we think were the actual contributions of each of these scientists.

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias, Laboratorio de Biología Molecular y Genómica. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Salud Sobre Enfermedades Autoinmunes. Ciudad de México, México

ORCID: [0009-0004-0242-3039^a](https://orcid.org/0009-0004-0242-3039), [0000-0002-8887-6087^b](https://orcid.org/0000-0002-8887-6087)

Palabras clave

ADN de Doble Hélice
Medicina

Keywords

DNA, Double Stranded
Medicine

El 25 de abril del presente año se cumplieron 70 años de la publicación del que fue, en opinión de muchos, el descubrimiento más importante del siglo XX en biología. James Watson y Francis Crick (*King's College*, Londres) publicaron en la revista *Nature*¹ una carta de dos páginas con su propuesta del modelo de la doble hélice para la estructura tridimensional del ácido desoxirribonucleico (DNA por sus siglas en inglés). En el mismo número de *Nature* se publicaron otros dos artículos; uno firmado por Wilkins, Seeds, Stocks, y Wil-

son² y el otro por Raymond Gosling y, de manera destacada, Rosalind Franklin³ (Laboratorio *Cavendish* de la Universidad de Cambridge), con datos complementarios para sustentar el modelo. A partir de entonces, para celebrar la publicación, cada 10 años se publican comentarios, se narran anécdotas referentes a la época y a las situaciones prevalentes en el *King's College* y en el *Cavendish*.

La importancia de conocer la estructura del DNA fue tal

Comunicación con:

José Moreno Rodríguez
 jmoreno49@gmail.com

Cómo citar este artículo: Valdés-López V, Moreno-Rodríguez J. El modelo de la doble hélice del ADN: su impacto en biología y medicina a 70 años de su publicación inicial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(5):543-7. [doi: 10.5281/zenodo.8316388](https://doi.org/10.5281/zenodo.8316388)

que llevó a establecer las bases de la herencia, el código genético, las técnicas de secuenciación y, en general, el desarrollo de la biología molecular, y la secuenciación del genoma humano, todo lo cual ha tenido un gran impacto en la medicina. Entre otras, las bases genéticas de muchas enfermedades, terapia génica, técnicas de diagnóstico, medicina forense, etcétera. Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel de medicina en 1962 por haber generado este modelo. Aquí revisamos el impacto y los alcances de este gran descubrimiento en la medicina actual y en una segunda parte revisamos lo que consideramos como hechos, mitos y leyenda, con un análisis del papel que desempeñó en la generación del modelo de la doble hélice cada uno de los miembros del *King's College* en esa época.

La importancia de la doble hélice en la medicina actual

Como se mencionó al principio, el conocimiento de la estructura del DNA, el código genético, la identificación de la organización de los genes y el desarrollo de las técnicas de secuenciación por Fred Sanger, hasta la secuenciación completa del genoma humano, ahora con técnicas automatizadas cada vez más eficientes, rápidas y de menor costo, dio lugar a una explosión en el conocimiento médico. Inicialmente se identificaron las bases genéticas y las consecuencias que tenían en sus proteínas en enfermedades monogénicas. Sin embargo, en algunos casos los cambios en la secuencia del DNA no reflejaban cambios en la secuencia de la proteína codificada. La explicación surgió (al menos parcialmente) cuando se descubrió que los genes estaban formados por secuencias codificantes (exones), que no son continuas, ya que están separadas por secuencias no codificantes (intrones) y secuencias reguladoras (promotores y potenciadores).

El conocimiento del genoma humano completo, inicialmente en poblaciones sanas, llevó al desarrollo de sondas para detectar polimorfismos, conocidos ahora como variantes de una sola base (SNV) a lo largo del genoma. Con combinaciones de estas sondas para grupos de genes o para el genoma completo se pueden estudiar pacientes con distintas enfermedades y comparar la frecuencia de asociación de las variantes genéticas presentes en unos y otros.

Los estudios GWAS (*genetic wide-association studies*), que analizan todos los SNV del genoma humano en grandes grupos de individuos sanos y cohortes de cientos o miles de pacientes con ciertas enfermedades, han identificado muchas variantes genéticas asociadas a distintas enfermedades complejas. Así se vio que la mayoría de SNV asociadas a enfermedad se localizan en regiones no codificantes, principalmente en intrones, regiones intergénicas y regio-

nes reguladoras. Muchas de ellas causan que la proteína codificada por el gen asociado (o por algún gen vecino) se encuentre ausente en menor o (rara vez) mayor cantidad. Estas enfermedades incluyen, entre otras, distintas formas de cáncer, enfermedades neurológicas, metabólicas, degenerativas, autoinmunes, autoinflamatorias, psiquiátricas, etcétera. En realidad, falta aún mucho para entender con precisión las bases moleculares de estas enfermedades, así como el papel específico de muchos de los genes implicados en cada una de ellas. Lo que hoy sabemos permite ver que la complejidad es enorme, además de que distintas combinaciones de alteraciones genéticas pueden dar lugar a enfermedades con espectros clínicos similares o que una misma variante puede asociarse a más de una enfermedad, incluso de características muy diferentes.⁴

Un aspecto que ya está en práctica en la vida diaria y que ha revolucionado la forma de hacer justicia, es el uso de las técnicas de análisis de DNA en medicina forense. La huella genética obtenida de los residuos de tejidos permite identificar la paternidad en casos de duda o de violación, o quienes estuvieron presentes en la escena de un crimen; también posibilita la identificación de los restos humanos en la búsqueda de desaparecidos. De esto leemos prácticamente todos los días en los medios. Además, las técnicas de análisis génico, en especial la reacción en cadena de la DNA polimerasa (PCR) son de gran utilidad en el diagnóstico y estudio de la evolución de muchas enfermedades infecciosas, sobre todo aquellas en las que el aislamiento del microorganismo es difícil. Otra aplicación de uso rutinario es el análisis prenatal de posibles malformaciones hereditarias.

Hoy en día, la práctica médica utiliza una gran variedad de fármacos obtenidos mediante tecnologías de DNA recombinante.⁵ Los genes que codifican la proteína deseada se insertan (transfectan) en células que los incorporan y son responsables de sintetizar la proteína. Estas células pueden ser de bacterias, levaduras y, sobre todo, de vertebrados, ya que no solo importa la secuencia de la proteína, sino también los carbohidratos unidos a ellas, que solo son idénticos si son sintetizados por células de especies cercanas. De esta manera se puede obtener cualquier proteína, ya sea para utilizarse como terapia sustitutiva (hormonas), antagonista (anticuerpos monoclonales, receptores solubles, etcétera) o resolutive (enzimas, citocinas), para el tratamiento racional de un número cada vez mayor de enfermedades.

Una de las metas más deseables, pero que está aún en etapas preliminares de experimentación, es la terapia génica. El objetivo principal de esta terapia es corregir la ausencia de una proteína o, de ser posible, suprimir la expresión de una proteína con una secuencia defectuosa y

sustituirla con el gen que contiene la secuencia correcta y que, idealmente, se active y suprima en situaciones similares a lo que haría el gen nativo. La edición del DNA es una realidad, pero aún no es segura para su uso en humanos. Es posible que en un corto plazo se logren más avances que por el momento aún somos incapaces de vislumbrar.

Hechos, mitos y leyenda

El crédito que ha recibido cada uno de los participantes en la descripción inicial y en la definición de la doble hélice ha sido fuente de discusión y de controversia. Una figura central de esta controversia ha sido Rosalind Franklin, a quien muchos consideran una víctima de Watson, Crick y Wilkins. Para abundar en materia, en el setenta aniversario *Nature* publicó un artículo⁶ en el que se argumentaba que no fue una víctima de la época, sino que fue una colaboradora activa para elucidar la estructura del DNA. Es necesario analizar a fondo el origen de esta controversia y la razón por la que muchos “expertos” opinan sobre el tema. Muchas opiniones se basan en mitos que surgen de ideología y antipatía (o empatía), pero con poco conocimiento de los protagonistas de tan importante hallazgo.

James Watson publicó en 1968 su libro *La doble hélice*⁷ con su visión de los hechos que llevaron a elucidar la estructura del DNA, donde, posiblemente para hacer una trama atractiva, pinta una figura muy disminuida y alterada de Franklin, quien había fallecido en 1958. Anne Sayre, una amiga de ella, al leer el libro, consideró que este cometía una gran injusticia, por lo que decidió escribir una biografía de Franklin que tituló *Rosalind Franklin and DNA*,⁸ cuya publicación inició la leyenda de Rosalind Franklin y de cómo Watson, Crick y Wilkins pudieron (o no) haberse aprovechado del trabajo de ella sin darle el debido crédito.

En el mismo libro Watson inició el mito de la llamada foto 51, tomada por Raymond Gosling, asistente de Franklin, que contiene la imagen de difracción de rayos X más celebrada del DNA. Watson narra que al ver esta fotografía quedó pasmado y se infiere que esta imagen le permitió construir mentalmente la idea de la doble hélice. La foto 51 llevó, incluso, a Anna Ziegler a escribir en 2015, en Inglaterra, una obra de teatro con Nicole Kidman en el papel de Rosalind. Es esencial señalar que la foto 51 no es suficiente para derivar de manera directa la estructura tridimensional del DNA. Lo que sí permite es corroborar algunos de los parámetros helicoidales propuestos en el modelo.

Las estructuras secundarias de los ácidos nucleicos (DNA y RNA) están dadas por cadenas polinucleotídicas, donde los nucleótidos están formados por una molécula de azúcar (desoxirribosa en el DNA y ribosa en el RNA)

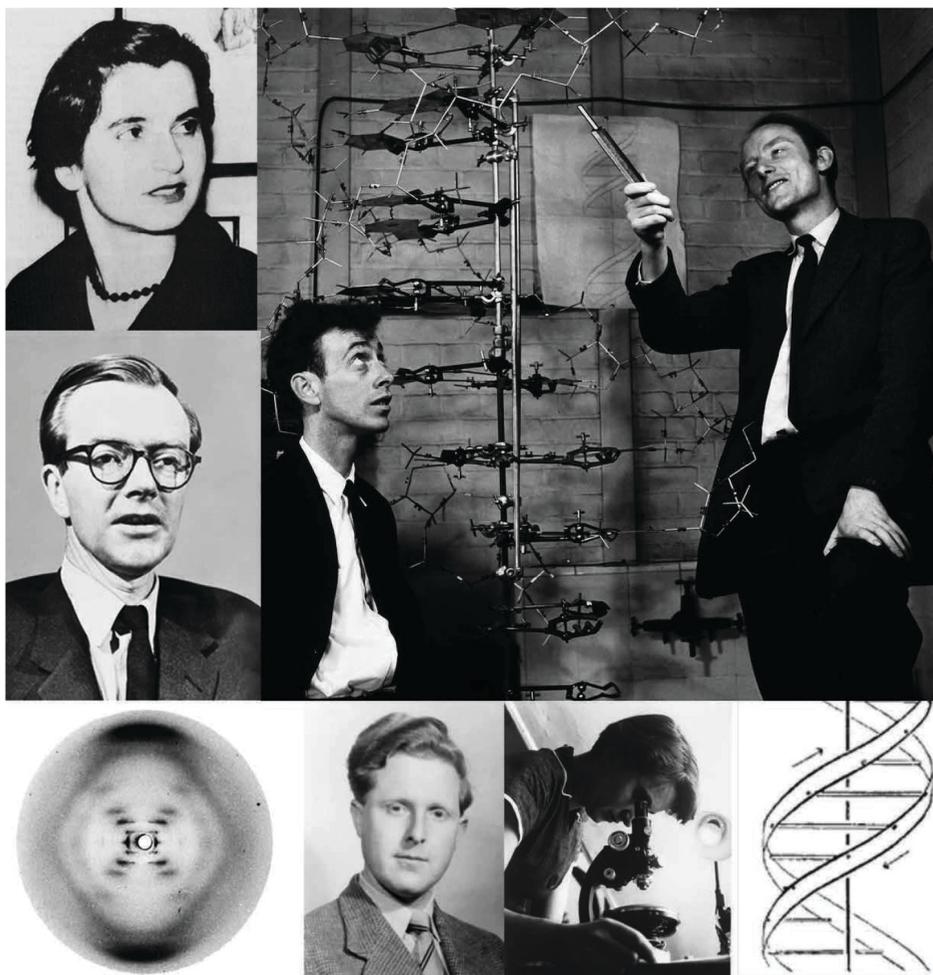
unida a un fosfato (en realidad tres fosfatos) y a una base nitrogenada. Estas bases pueden ser purinas, adenina (A) y guanina (G) o pirimidinas, citosina (C) y timina (T). Antes de definir la estructura de la doble hélice, se desconocía la orientación tridimensional de los componentes del DNA y del RNA.

Así, para llegar a definir la estructura del DNA como una doble hélice antiparalela, además de los datos de Franklin, Gosling, Stocks y muchos más, Watson, Crick y Wilkins utilizaron datos de otros investigadores, muy notablemente Oswald Avery⁹ y Erwin Chargaff.¹⁰ El primero había demostrado, en bacterias, que el DNA, y no las proteínas ni el RNA, es el portador de las bases de la herencia, mientras que Chargaff, a quien Watson considera fundamental en su libro, había demostrado que en el DNA el número de A = T, mientras que el número de G = C. También es importante hacer énfasis en que Watson y Crick, quienes trabajaban en colaboración con Maurice Wilkins, nunca hicieron un experimento, sino que su trabajo fue teórico. Lo que hacían era reunirse y discutir sus opiniones de los datos conocidos (publicados u obtenidos por medio de conversaciones) y, de manera muy relevante, construían modelos para cotejarlos con los datos empíricos. En estas reuniones, que fueron muchas, analizaban a fondo, sin la ayuda de computadoras, únicamente con un pizarrón, y consideraban todas las posibilidades que llegaban a sus mentes, entre las cuales estuvo la publicación contemporánea de Linus Pauling,⁷ quien proponía una triple hélice con las bases orientadas hacia el exterior para la estructura del DNA. Además, Watson y Crick comisionaron la elaboración de nucleótidos de madera y metal, y simularon cada una de las bases nitrogenadas, con lo cual elaboraron el modelo que aparece en su muy famosa fotografía (figura 1), tomada cuando recibieron el Premio Nobel.

En *La doble hélice* James Watson describe, con gran entusiasmo, que cuando vio la publicación de Pauling, cuya competencia era la que ellos más temían, y al considerar las leyes de Chargaff (A = T y G = C), se dieron cuenta de que era errónea. La única posibilidad era que las bases se localizaran en la parte interior del DNA, A unida con T y G unida con C mediante puentes de hidrógeno, mientras que los fosfatos-desoxirribosa se encuentran en la parte externa. Con este conocimiento, apoyados en la imagen de la famosa foto 51 de Gosling y Franklin, que confirmaba que la estructura era una hélice, ensamblaron los modelos de cada uno de los 4 posibles nucleótidos presentes en el DNA para formar la doble hélice, con la estructura que conocemos hoy en día.

La doble hélice del DNA es antiparalela y complementaria. En su artículo del 25 de abril, Watson y Crick mencionan “No nos ha pasado desapercibido el hecho de que el

Figura 1 Miembros del *Cavendish* y del *King's College* que contribuyeron a elucidar la doble hélice en 1953



Recuadro de la derecha, se observa el modelo de la doble hélice armado con los nucleótidos de madera y metal, James Watson (sentado) y Francis Crick (de pie).* Arriba y a la izquierda: Rosalind Franklin.* Centro izquierda: Maurice Wilkins.* Debajo de izquierda a derecha: foto 51, Raymond Gosling,† Rosalind Franklin y un dibujo esquemático del DNA‡

Créditos: *Cold Spring Harbor Laboratory Library and Archive, James D. Watson Collection; †The story behind Photograph 51, Brian Sutton, King's College, London, 2023; ‡anónimo: <http://www.heurema.com/POFQ-RosalindFranklin.htm>

apareamiento específico que proponemos inmediatamente sugiere un posible mecanismo de copia (autorreplicación) del material genético".¹ Dicho de otro modo, están viendo la trascendencia genética de su modelo. La estructura les habla de su función. Hay incluso quien considera que la publicación más relevante de Watson y Crick no es la del 25 de abril, sino la del 30 de mayo de ese mismo año titulada *Genetic implications of deoxyribonucleic acid structure*,¹¹ donde no solamente retoman la idea de que con el apareamiento de bases se puede explicar la copia del DNA y la transmisión de la información a lo largo de las generaciones, sino que consideran también los resultados de Chargaff, y se dan cuenta de que cualquier secuencia se puede acomodar en la molécula y por lo tanto proponen que hay un cifrado para determinar la secuencia de aminoácidos en las proteínas.

Algunos años después se elucidó el código genético como grupos de 3 nucleótidos, con distintas combinaciones de las 4 bases, que dan lugar a 64 tripletes posibles (codones), que exceden ampliamente el número necesario para codificar cada uno de los 20 aminoácidos que forman las proteínas de todos los seres vivos. Algunos aminoácidos son codificados por más de un codón, mientras que otros tienen un solo codón y otros tripletes no codifican ningún aminoácido y constituyen la señal de terminación de la síntesis de una proteína.

Cuando se determinó que el código genético es el mismo para todos los organismos multicelulares y casi idéntico para el resto de seres vivos (bacterias, arqueas), se confirmó que todos los seres vivos derivan de un solo ancestro, lo cual da un apoyo de prueba contundente a la teoría de la selección

natural para la evolución de las especies de Charles Darwin (*On the Origin of Species by Means of Natural Selection*).

Hemos narrado algunos hechos y a lo que nos han llevado. Con el fin de que los protagonistas iniciales de todos esos desarrollos fundamentales sean reconocidos como merecen, es también importante discutir a fondo los mitos y la leyenda, tratando de dar claridad y que (deseablemente) solo prevalezca la leyenda y los mitos queden solo como anécdotas.

Contemporáneos de Franklin han comentado que ella no tomaba muy en cuenta los datos de Chargaff, y es improbable que a partir de los datos de difracción de fibras de DNA hubiera podido reconstruir la estructura tridimensional. Lo que hicieron Watson y Crick fue, de manera teórica, proponer una estructura que era totalmente compatible con los datos de difracción de Wilkins y Franklin. Por eso, el 25 de abril de 1953 se publicaron los tres trabajos antes mencionados.^{1,2,3} El más teórico era el de Watson y Crick, que proponía la estructura, mientras que los otros 2 eran experimentales, en el sentido de que sus datos apoyaban o concordaban con el modelo propuesto por Watson y Crick.

Resulta difícil justificar que en el artículo del setenta aniversario en *Nature*⁶ se dice explícitamente 2 veces, sin ninguna evidencia ni referencia concreta, que Rosalind Franklin ya había pensado que a partir del DNA se podría codificar la información de las proteínas. En ningún otro sitio que conozcamos se insinúa siquiera que Rosalind pudiera tener esta clase de ideas, ya que su formación era lejana

a la biología (química y física). Ese fue el valor de Watson, que era biólogo y convenció a un físico, Crick, de que la biología era importante.

Todo parece indicar que el supuesto conflicto entre Franklin y el grupo de Watson, Crick y Wilkins no era real. Es claro que la novelización que hizo Watson en su libro favoreció la idea del conflicto, ya que dice incluso que se metió a escondidas a la oficina de Franklin para ver la imagen que ella mantenía celosamente en secreto. Esto no es congruente con la reacción de Franklin cuando vio por primera vez el modelo final de la doble hélice en el *Cavendish*. En una entrevista relativamente reciente (poco antes de su fallecimiento), Raymond Gosling recordaba que la respuesta de Franklin al ver el modelo fue amable y optimista: sus palabras fueron “todos nos paramos en los hombros de unos sobre otros”, que indicaba su satisfacción y la armonía de trabajo.

En conclusión, toda la controversia parte del poco tacto de Watson en su libro, a quien no le importó dar una imagen distorsionada de una gran investigadora, cuya contribución para dilucidar el modelo de la doble hélice fue fundamental, pero que por sí misma no habría sido suficiente. Las ideas no son propiedad de ningún ser humano: es importante exigir que se dé reconocimiento justo a todos los participantes en la generación de un conocimiento, pero nada justifica que para ello tenga que alterarse la verdad. No obstante, hay que reconocer que al ver más allá de la estructura y deducir cómo esta explica la función del DNA, Watson y Crick son los fundadores de las disciplinas que conocemos como biología molecular y genómica.

Referencias

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953 Apr 25; 171(4356):737-8. doi: 10.1038/171737a0
2. Wilkins MH, Seeds WE, Stokes AR, et al. Helical structure of crystalline deoxypentose nucleic acid. *Nature*. 1953 Oct 24; 172(4382):759-62. doi: 10.1038/172759b0
3. Franklin RE, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*. 1953 Apr 25;171(4356):740-1. doi: 10.1038/171740a0. PMID: 13054694.
4. [No authors listed]. Human BioMolecular Atlas Program. *Nature Portfolio*; 19 July 2023. Disponible en: <https://www.nature.com/collections/aihihijabe> y <https://www.nature.com/immersive/d42859-023-00019-y/index.html>
5. Trajanoska K, Bhérer C, Taliun D, et al. From target discovery to clinical drug development with human genetics. *Nature*. 2023;620:737-45. doi: 10.1038/s41586-023-06388-8
6. Cobb M, Comfort N. What Rosalind Franklin truly contributed to the discovery of DNA's structure. *Nature*. 2023 Apr;616(7958):657-60. doi: 10.1038/d41586-023-01313-5
7. Watson JD. *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*. Atheneum Press: USA; 1968.
8. Sayre A. *Rosalind Franklin and DNA*. WW Norton & Company: USA; 1975.
9. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. 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. *J Exp Med*. 1944 Feb 1;79(2):137-58. doi: 10.1084/jem.79.2.137
10. Chargaff E, Lipshitz R, Green C, et al. The composition of the deoxyribonucleic acid of salmon sperm. *J Biol Chem*. 1951 Sep;192(1):223-30.
11. Watson JD, Crick FH. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*. 1953 May 30;171(4361):964-7. doi: 10.1038/171964b0