

Capítulo I. La constitución de la Biología molecular como ciencia.

Pablo Infiesta Molleda

La realización del PGH supuso la utilización de diversas técnicas de cartografiado y secuenciación del genoma, que por su gran complejidad no podemos detallar aquí¹²⁰. En términos muy generales, los mapas del genoma permiten identificar y aislar genes individuales, esto es, fragmentos de ADN que codifican una determinada cadena polipeptídica. Por su parte, la secuenciación consiste en la determinación del orden de las bases nitrogenadas del ADN. Las técnicas implicadas en ambos procesos, aunque plurales y heterogéneas, tienen su origen en el ámbito de la Biotecnología.

No resulta problemático localizar analíticamente en el seno del PGH un conjunto de elementos que aparecen como aparatos, operadores y relatores: por ejemplo, las enzimas de restricción utilizadas para cortar el ADN, secuenciadores automáticos como el ABI 373A, o los potentes ordenadores y programas informáticos utilizados para procesar la información obtenida. Sin embargo, dada la heterogeneidad de los elementos distinguidos, es necesario regresar hacia el curso en el cual se configuran y se organizan, estableciendo sus conexiones (y desconexiones) mutuas. Los artefactos que posibilitan la secuenciación del genoma humano son aquellos que permiten realizar operaciones quirúrgicas (de unión y separación) no sólo sobre el ADN, como se suele afirmar frecuentemente de manera reductiva, sino, en general, sobre los trazos que se constituyen en el ámbito de la Biología molecular y la Bioquímica, analizados en el capítulo anterior. Mediante la aplicación de este criterio, podemos circunscribir el curso que da razón del plano tecnológico del PGH a la génesis y el desarrollo de la Biotecnología, evitando así la confusión inherente a un regressus hacia técnicas anteriores dadas a otra escala, como pudieran ser las técnicas de selección artificial aplicadas sobre los organismos. Además, queda establecido un nexo fundamental entre dos de los factores del contexto histórico determinante del PGH, que contribuye a clarificar su entramado.

Una descripción precisa puede consultarse en Peter Sudbery, *Genética Molecular Humana*, (Pearson Prentice Hall, Madrid, 2004, págs. 56-142).

En un primer contacto, la dimensión científica del PGH remite a un conjunto de entidades de orden biológico: bases nitrogenadas, genes, enzimas, SNP's¹, etc., sobre las cuales se ejercitan las operaciones tecnológicas que dan lugar a la secuenciación del genoma. Un examen más atento muestra que todos los *cuerpos*, *morfologías* y *estructuras* que forman parte constituyente del PGH pueden circunscribirse al campo de la Biología molecular, con lo cual están dados a la misma *escala* (hecho que no debería resultar sorprendente, por cuanto es condición de la *continuidad* operatoria exigida para poder alcanzar resultados exitosos). Esta primera suposición, que habrá que constatar en la reconstrucción ulterior, permite regresar hacia el curso de la constitución de la Biología molecular, como factor del contexto histórico determinante del PGH, sin tener que retrotraerse a procesos

¹ Polimorfismos de un solo nucleótido, nombrados por sus siglas en inglés.

anteriores de la historia de la Biología para dar razón de la conformación y conexión de los *trazos* que forman parte de la figura de referencia.

Dado que tratamos acerca de la constitución de una disciplina científica, salen al paso varios problemas gnoseológicos de gran calado, que exigirían una investigación específica para su resolución. Por nuestra parte, nos limitaremos a aplicar el instrumental metodológico propuesto. Pero eso no implica que sea lícito ignorar cuestiones filosóficas centrales, entretejidas con la reconstrucción que vamos a realizar: como veremos a lo largo del presente capítulo, es el formato gnoseológico de la doble hélice el que motiva su condición de *terminus ad quem* del *regressus*, y el estatuto gnoseológico de la Biología molecular el que sustenta su condición de factor del contexto histórico determinante del PGH. Dado que los límites del presente trabajo impiden una fundamentación estricta, asumimos la hipótesis planteada a este respecto por Alberto Hidalgo desde la Teoría del cierre categorial: «el descubrimiento de la estructura helicoidal del ADN es un «teorema» (o «célula gnoseológica») de carácter modulante, cuyo contexto determinado se mantiene dentro de la bioquímica, aun cuando el proceso de confluencia que lo genera y posibilita desborda histórica y gnoseológicamente este marco, pues implica desarrollos teóricos y tecnológicos en otras ciencias»². El teorema de la doble hélice, así interpretado, constituiría el hito fundamental en la génesis de la Biología molecular como disciplina científica³.

1. Los orígenes de la Biología molecular: la doble hélice.

A efectos de la reconstrucción del contexto histórico determinante del PGH, la tesis central que defenderemos a lo largo de este apartado es la siguiente: la estructura helicoidal del ADN surge de la concatenación de varios cursos operatorios, que implican una pluralidad de *actores*, *instituciones*, *artefactos*, etc. Además, por su formato gnoseológico *cerrado*, sintetiza las líneas de investigación anteriores, configurando y articulando sus contenidos a *escala* molecular. Para ilustrar estas afirmaciones, comenzaremos exponiendo de forma sucinta los acontecimientos que condujeron a la doble hélice:

En 1944, Oswald Avery, junto con Colin McLeod y Maclyn McCarthy, había identificado el «principio transformador» con el ADN: unos años atrás, el microbiólogo Fred Griffith había constatado que una bacteria inofensiva podía transformarse en una variedad patógena cuando las bacterias del primer tipo estaban en presencia de bacterias muertas del segundo tipo. Las operaciones realizadas en el laboratorio del Instituto Rockefeller por

² Alberto Hidalgo, «La Biología molecular: ¿revolución o cierre?», en Alberto Hidalgo y Gustavo Bueno Sánchez [Eds.], *Actas del I Congreso de teoría y Metodología de las Ciencias*, Pentalfa, Oviedo, 1982, pág. 300. Los conceptos filosóficos utilizados aparecen brevemente expuestos en el mismo artículo. Su desarrollo sistemático puede consultarse en Gustavo Bueno, *Teoría del Cierre Categorial*, Vols. I-V, pentalfa, Oviedo, 1991-1993.

³ Tesis que, por otra parte, está convencionalmente asumida, tanto en los estudios más eruditos como en la concepción popular del descubrimiento, por lo cual su adopción no debería resultar problemática (aunque sí, hasta cierto punto, *acrítica*).

Avery, McLeod y McCarthy consistieron en destruir uno por uno los componentes bioquímicos de las células muertas, hasta que, una vez eliminado el ADN, la transformación dejó de producirse. Dado que la transformación era genética, el factor responsable debía corresponderse con el material hereditario. La mayoría de los bioquímicos rechazó la extensión de semejante conclusión a la totalidad los seres vivos, considerando que las proteínas, por su mayor complejidad estructural, eran mejores candidatos que los ácidos nucleicos: cuatro bases nitrogenadas parecían muy pocas para codificar todos los rasgos de un organismo complejo. No obstante, el trabajo de Avery y sus colaboradores tuvo una buena acogida entre los genetistas. El propio McCarthy fue invitado en 1946 a uno de los simposios celebrados en Cold Spring Harbor por el denominado «grupo de los fagos», encabezado por Max Delbrück y Salvador Luria⁴. La curiosa denominación procede del principal objeto de investigación del grupo: el virus bacteriófago T-2 de la *Escherichia coli*, que inyecta su «principio transformador», su ADN, en la bacteria hospedadora. Entre 1940 y 1950, cada vez más científicos se centraron en el estudio de los fagos, que, por su sencillez, eran ejemplares privilegiados para intentar determinar cómo los genes actuaban sobre los rasgos hereditarios.

James Watson, alumno de Luria, era uno de los miembros mas jóvenes del grupo, y en 1950 fue a Copenhage a hacer una investigación posdoctoral sobre la química de los ácidos nucleicos. Sin embargo, en 1951 Watson asistió a una conferencia pronunciada en un congreso sobre macromoléculas por Maurice Wilkins, en la que mostraba una fotografía de la molécula de ADN obtenida por difracción del rayos X. Aunque la imagen no arrojaba ningún resultado concluyente, mostraba que los ácidos nucleicos podían cristalizarse, y por tanto abría la posibilidad de determinar una estructura regular. A raíz de la conferencia de Wilkins, Watson comenzó a interesarse por el enfoque estructural en el estudio del gen, y se trasladó al Laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge. Allí entró en contacto con Francis Crick, un físico de formación que compartía el interés de Watson por el ADN. Cuando Watson llegó al Cavendish, Crick formaba parte de un grupo de investigación sobre las estructuras tridimensionales de las proteínas. El grupo estaba dirigido por Max Perutz, que llevaba varios años estudiando la difracción de rayos X en cristales de hemoglobina. Con él colaboraba Lawrence Bragg, uno de los fundadores de la cristalografía, que había desarrollado la técnica de difracción cuarenta años antes, y en ese momento director de Cavendish⁵.

La cristalografía de rayos X proporcionaba una manera de obtener la estructura de una molécula mediante el análisis del patrón de difracción que se produce cuando un haz de rayos X se proyecta sobre un cristal en el que las moléculas están organizadas regularmente en tres dimensiones. El patrón, no obstante, no se parece en absoluto a una fotografía convencional, sino que muestra una figura compuesta por puntos de intensidad variable. De este modo, la deducción de la estructura a partir del patrón no es inmediata: cada punto corresponde a una onda difractada por las moléculas que están en un determinado plano del cristal. En principio, la estructura molecular del

⁴ Vid. Maclyn McCarthy, *The Transforming Principle. Discovering that Genes Are Made of DNA*, W. W. Norton & Company, Nueva York, págs. 72-81, 195-212.

⁵ Vid. James Watson, *La doble hélice*, Alianza, Madrid, 2000, págs. 29-34, 44-59.

cristal se podría reconstruir mediante métodos matemáticos, conociendo las amplitudes y las fases de las ondas refractadas. Pero la fase (esto es, las posiciones de los picos y valles de la onda en relación con la placa fotográfica) se pierde en el proceso de registro, con lo cual el patrón sólo es indicativo. Para resolver el «problema de la fase», es necesario elaborar un *modelo* y comparar los patrones de difracción calculados a partir del mismo con los observados en la fotografía obtenida por difracción. Éste será el enfoque adoptado por Watson y Crick para determinar la estructura del ADN⁶.

Pero no adelantemos acontecimientos. El mismo año en que Watson inició su fructífera relación con Crick, la joven cristalógrafa Rosalind Franklin se incorporó al grupo de Maurice Wilkins en el King's College de Londres con el propósito de analizar la estructura del ADN mediante las técnicas de difracción. Franklin comenzó un estudio sistemático de las fibras de ADN, y ya en un primer momento consiguió patrones de difracción más precisos. Su aportación decisiva consistió en la distinción entre dos formas definidas de la molécula de ADN, dadas en función de la humedad relativa de la cabina en la que se obtenían las fotografías: la forma «A», que Franklin denominó «cristalina», se encuentra por debajo de un 75% de humedad relativa, mientras que por encima de dicho punto se produce una brusca transición a la forma «B» o «húmeda». Las investigaciones anteriores habían estado trabajando con una mezcla indistinta de las dos formas, con lo cual quedaban obsoletas⁷.

Franklin expuso sus conclusiones en un coloquio celebrada en el King's College en noviembre de 1951. La interpretación de las imágenes obtenidos en su trabajo con difracción de rayos X le condujo a formular, con la máxima cautela, la hipótesis de que la estructura molecular de la forma A podía ser un haz helicoidal de varias cadenas, con los grupos fosfato que forman su esqueleto en el exterior. En sus notas, editadas por Robert Olby, puede leerse lo siguiente: «*Pruebas de estructura espiral*. 1) Es altamente improbable una cadena recta, sin retorcer, debido a fuerzas descompensadas; 2) la ausencia de reflexiones sobre el meridiano de la forma cristalina sugiere una estructura espiral, en la que la densidad de electrones proyectada sobre el eje de la fibra [de ADN] es casi uniforme, y 3) la presencia de un marcado período de 27 Å [...] debe significar que solamente aparecen nucleótidos en posiciones equivalentes a intervalos de 27 Å. Esto sugiere que 27 Å es la longitud de una vuelta de la espiral. El empaquetado hexagonal sugiere que sólo hay una hélice (que posiblemente contenga una cadena) por punto reticular [...] *Conclusión*. O bien la estructura es una gran hélice, o bien una hélice más pequeña formada por varias cadenas»⁸. Entre el público asistente, se encontraba James Watson, gracias a la buena relación existente entre Wilkins y Crick.

El planteamiento de la estructura helicoidal del ADN no era novedoso: el propio Maurice Wilkins manejaba la hipótesis de una sola cadena en espiral, basándose en las investigaciones precedentes de William Astbury, pionero en la aplicación de las técnicas de difracción de rayos X al ADN, y Sven Furberg, quien había

⁶ Vid. Aaron Klug, «El descubrimiento de la doble hélice del ADN», en Torsten Krude [Ed.], *Cambios en la ciencia y en la sociedad*, Akal, Madrid, 2008, págs. 12-13.

⁷ Vid. Robert Olby, *El camino hacia la doble hélice*, Alianza, Madrid, 1991, págs. 487-488.

⁸ Rosalind Franklin, 1951, notas editadas por Robert Olby en *Op. Cit.*, págs. 495-496.

llegado a plantear un modelo en 1949⁹. En 1950, Linus Pauling, el químico más eminente de la época, estableció que la disposición en la que se pliegan las cadenas de aminoácidos para formar las proteínas respondía a una estructura helicoidal que denominó «hélice- α ». Las primeras conversaciones entre Watson y Crick, si hemos de hacer caso a éste último, versaron sobre la posibilidad de aplicar el método de construcción de modelos de Pauling para determinar la estructura del ADN¹⁰.

Seis semanas después, con los resultados estructurales que Watson había recogido de Franklin, decidieron elaborar su propio modelo: tres cadenas helicoidales, con los fosfatos en el interior y las bases nitrogenadas apuntando hacia fuera. El modelo se ajustaba a las imágenes obtenidas por difracción de rayos X, pero cuando fue presentado al grupo del King's College, se descubrió que Watson había calculado un contenido de agua diez veces inferior al de las muestras de Franklin¹¹. El rotundo fracaso trajo consigo el veto de Lawrence Bragg a cualquier trabajo posterior sobre ADN en el Cavendish.

Por su parte, Franklin continuó desarrollando una aproximación experimental a la forma A de ADN mediante cristalografía analítica, reforzada en su convicción de que los datos existentes eran insuficientes para plantearse siquiera la construcción de un modelo. En 1952, un resultado erróneo en una muestra le hizo albergar serias dudas sobre la forma helicoidal de la estructura del ADN en su forma A (impregnando a Wilkins con su escepticismo) aunque no llegase a descartar la posibilidad. Pero, en enero de 1953, la aplicación del método de la superposición de Patterson dio lugar a un hallazgo fundamental: si la estructura de la forma A es helicoidal, ésta debe consistir en dos cadenas que van en direcciones opuestas, relacionadas por un eje de simetría doble perpendicular al eje de la fibra. Al volver sobre la forma B de ADN, cuyo patrón de rayos X era claramente indicativo de algún tipo de estructura en hélice, Franklin establece una correspondencia con los resultados obtenidos sobre la forma A; concluyendo, por tanto, que el ADN en su forma B está constituido por *dos* cadenas helicoidales¹².

Mientras Rosalind Franklin se acercaba a la doble hélice, Watson y Crick volvían al ruedo del ADN gracias a la intervención de Linus Pauling. El químico genial, no contento con haber establecido el modelo de las cadenas de aminoácidos en las proteínas, anunciaba a principios de 1953 que tenía una estructura para el ADN cuya publicación era inminente. Cuando el manuscrito llegó a Cavendish, Watson y Crick se encontraron con una estructura de tres cadenas, con un esqueleto de azúcar-fosfato central. Curiosamente, Pauling había cometido un gravísimo error químico, pues, en tanto que los grupos fosfato no estaban ionizados, no había nada que mantuviera las cadenas unidas. Sin embargo, la entrada en juego de Pauling provocó que Lawrence Bragg, quien mantenía una antigua rivalidad con el químico, liberase a Watson y Crick de su anterior prohibición, permitiéndoles volver a sus

⁹ Vid. Olby, *Op. Cit.*, págs. 477-480, 482-486.

¹⁰ Vid. James Watson, *ADN. El secreto de la vida*, Taurus, Madrid, 2003, pág. 43.

¹¹ Vid. Olby, *Op. Cit.*, págs. 499-513.

¹² Vid. Klug, *Op. Cit.*, págs. 23-25.

investigaciones sobre el ADN¹³.

La brillantez de Pauling era indudable, pero, sin conocer los resultados obtenidos mediante las técnicas de difracción en el King's College, era imposible determinar el número de cadenas que componían la estructura, y la posición de sus elementos. Cuando Watson fue al King's a entregar una copia del manuscrito de Pauling, Wilkins le mostró una imagen muy perfeccionada de la forma B de ADN que Franklin había obtenido en 1952, cuyo formato helicoidal era inequívoco. Esta fotografía aportaba, además, los parámetros necesarios para establecer la distancia de repetición de los nucleótidos (34 Å, indicando 10 unidades por vuelta de la hélice), el ángulo de la hélice (36°), y el diámetro de la molécula (20 Å). Las conclusiones de Franklin acerca del eje de simetría de la molécula de ADN, conocidas por Crick, terminaron de apuntalar las hipótesis de Watson, que venía trabajando sobre la construcción de modelos helicoidales de dos cadenas. Watson y Crick tuvieron también en cuenta los argumentos de Franklin acerca de la posición exterior del armazón de la molécula compuesto por grupos fosfato. Así pues, sólo restaba encajar las bases, ubicadas unas sobre otras en el interior de la molécula. Tras rectificar la fórmula química incorrecta que estaba utilizando para resolver el problema, por advertencia de un compañero de oficina, Watson dedujo que podía encajar la adenina con la timina, y la guanina con la citosina, formando pares. Este apareamiento estructural coincidía con las «reglas» establecidas unos años antes por el bioquímico Erwin Chargaff para la composición química de las bases, según las cuales la cantidad de adenina en una molécula de ADN es igual a la de timina, y la de guanina a la de citosina. De este modo, en marzo de 1953 la estructura del ADN quedaba resuelta¹⁴.

Un par de meses más tarde, Watson y Crick presentarían su modelo en los celeberrimos artículos de *Nature*. Básicamente, la estructura del ADN, tal y como la describieron Watson y Crick, se compone de dos cadenas helicoidales formadas por la superposición de nucleótidos enlazados. Cada nucleótido está formado por un grupo fosfato, unido a un azúcar denominado desoxirribosa, que a su vez está unido a una base (adenina, guanina, citosina o timina). Los grupos fosfato y los azúcares forman el esqueleto de cada cadena, y las cadenas están unidas por sus bases mediante enlaces covalentes, de tal forma que la citosina siempre se enlaza con la guanina, y la adenina con la timina¹⁵. Las repercusiones del modelo descrito para las cuestiones genéticas precedentes fue inmediatamente advertida por Watson y Crick: «El esqueleto fosfato-azúcar de nuestro modelo es completamente regular, pero cualquier *secuencia* de pares de bases puede encajar en la estructura. Ello permite que en una molécula larga sean posibles muchas permutaciones diferentes, y por tanto parece probable que la *secuencia* precisa de las bases sea el *código* que porta la información genética. Si fuera dado el orden real de las bases de una de las cadenas del par, podríamos anotar el orden exacto de las bases de la otra cadena, a causa de la especificidad del emparejamiento. Así, una cadena es, como si dijéramos, el complemento de la otra, y este es el hecho que sugiere cómo puede autoreplicarse la molécula de ácido desoxirribonucleico»¹⁶. De este modo, quedaba establecida no sólo la

¹³ Vid. Olby, *Op. Cit.*, págs. 554-556.

¹⁴ Vid. Olby, *Op. Cit.*, págs. 556-587.

¹⁵ Vid. James Watson y Francis Crick, «Molecular Structure of Nucleic Acids. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid», y «Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid», *Nature*, 171, 1953, págs. 737-738, 964-967. Reproducidos en Pedro García Barreno [Dir.], *Cincuenta años de ADN. La doble hélice*, Espasa, Madrid, 2003, págs. 114-115, 118-120.

¹⁶ Watson y Crick, «Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid», reproducido en García Barreno [Dir.], *Op. Cit.*, pág. 119.

arquitectura de la macromolécula de ADN, sino también su modo de duplicación. Las conexiones con el PGH comienzan ya a hacerse explícitas.

Desde nuestro enfoque, en el relato anterior podemos detectar una multiplicidad heterogénea de *configuraciones* que, conformadas y articuladas en cursos operatorios diversos, se van codeterminando en un proceso de gran complejidad hasta dar lugar a la *estructura* del ADN. Desde luego, los fenómenos estrictamente biológicos, *radiales* (bases nitrogenadas, azúcares, fosfatos, moléculas de ADN, nucleótidos, etc.) quedan establecidos y conectados de modo necesario en el modelo de Watson y Crick, como hemos visto. Pero también las *instituciones* o los *actores* mencionados aparecen, en el contexto histórico determinante que estamos perfilando, dados en función de su participación en la construcción del teorema de la doble hélice.

Y ello, como avanzamos, por su formato gnoseológico, esto es, por su condición de teorema en el que se sintetizan ciertos contenidos previamente roturados en distintos campos científicos. El ADN, las bases nitrogenadas, los elementos químicos que componen el esqueleto de azúcar fosfato, etc. son *términos* pertenecientes a los campos de varias ciencias, que confluyen en el teorema de la doble hélice, de tal manera que se configuran, organizan y resuelven a nivel molecular. Así, no es necesario remontarse hasta el origen remoto de cada una de las partes de orden biológico que podamos identificar en el dintorno del PGH; pues, en cuanto *configuraciones* del mundo precursor, reciben su formato en el marco de la Biología molecular, cuyo primer teorema es, precisamente, el modelo helicoidal del ADN de Watson y Crick.

Ejemplificaremos nuestra tesis con las bases nitrogenadas, en cuanto *morfologías fenoménicas* sobre las cuales se realizan las operaciones que dan lugar a la secuenciación del genoma humano. Las bases tienen su origen en el campo de la Bioquímica. Ya en 1920, el químico ruso Phoebus Aaron Levene concluye que la composición química del ADN consta de grupos fosfato, azúcares y cuatro bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y timina. Y, en 1949, Erwin Chargaff establece las mencionadas proporciones entre adenina y timina, y citosina y guanina, en cualquier macromolécula de ADN. No pretendemos menoscabar la importancia de las aportaciones de Levene y Chargaff (entre otras), sin las cuales la estructura del ADN nunca podría haber sido elaborada. Pero tanto los componentes químicos de los nucleótidos, como las proporciones relativas entre las bases nitrogenadas, quedan incorporadas al teorema de la doble hélice, integradas en un modelo donde se reformulan y desarrollan: así, en la estructura del ADN no sólo constan los elementos de los nucleótidos, sino su composición química, la naturaleza de los enlaces que los mantienen unidos, la distancia relativa entre cada base, el número de unidades por vuelta de la hélice, etc. Del mismo modo, las proporciones de Chargaff aparecen incorporadas y reexpuestas como una consecuencia específica de las conexiones necesarias entre los pares de bases. Además, en el marco del teorema de Watson y Crick, las bases nitrogenadas se relacionan con otros términos procedentes de los campos de distintas ciencias, como puedan ser los fenómenos de la herencia constituidos en el ámbito de la Genética (al margen de los

cuales quedarían desconectadas del PGH); a este respecto, los propios autores afirmaban que «nuestra estructura propuesta para el ácido desoxirribonucleico puede ayudar a resolver uno de los problemas biológicos fundamentales –las bases moleculares del molde necesario para la replicación genética»¹⁷. Por todo ello, concluimos que, en el marco del modelo de la doble hélice, las bases nitrogenadas se *conforman*, en virtud de sus determinaciones, sus relaciones y su escala, tal y como se encuentran como partes componentes del PGH. Así, sólo a partir de su inserción en el teorema de la doble hélice, las bases nitrogenadas quedan incorporadas al contexto histórico determinante del Proyecto.

Lo mismo podría decirse de los antecedentes genéticos y fisiológicos, aludidos por alguno de los autores que analizamos en la primera parte. Como señala Alberto Hidalgo, «el teorema de la doble hélice reformula *a nivel molecular* el principio de la continuidad genética de la materia viva (de ahí sus importantes implicaciones biológicas, y reconstruye empíricamente el principio fisiológico de la correlación estricta entre estructura y función. Pero no es una mera consecuencia deductiva de tales principios, porque, aunque es lógicamente congruente con ellos, los desarrolla de forma novedosa y consistente»¹⁸. En efecto, una vez asumido el modelo de Watson y Crick, los problemas genéticos ya no se plantearán al nivel del organismo (fisiológico) o de la célula (citológico): el nivel molecular, adoptado en el teorema doble hélice, se mantiene en el PGH, definiendo la *escala* de sus *trazos*.

2. La consolidación de la Biología molecular: el «Dogma Central» y el código genético.

En el apartado anterior quedó resuelto el problema de los límites del contexto histórico determinante del PGH, una vez fundamentada la decisión de considerar a la estructura del ADN como *terminus ad quem* del *regressus* realizado desde sus partes constituyentes. Además, el teorema de la doble hélice da cuenta de la escala a la que se dibujan los *cuerpos*, *morfologías* y *estructuras* identificados en el PGH. Y, también, aporta la clave conformativa de configuraciones tales como las bases nitrogenadas, los nucleótidos, o el propio ADN. Sin embargo, el curso de la Biología molecular, en cuanto factor del contexto histórico determinante del PGH, no se agota en su origen. Desde la doble hélice, cabe definir al gen, en términos abstractos, como una secuencia de bases que codifica un carácter hereditario. Pero, ¿cómo identificar un gen en concreto, cuando se desconoce el mecanismo de transcripción?¹⁹ Parece evidente que aún restan por recorrer episodios cruciales en el curso de la Biología molecular, que tienen incidencia sobre las configuraciones del PGH y por tanto forman parte ineludible de su *entorno*.

En los años posteriores al establecimiento de la estructura del ADN, se produjo una proliferación de *instituciones* y *materiales* (cátedras y departamentos, revistas especializadas, congresos, manuales, etc.) en torno a la Biología molecular, circunstancia que llevó aparejado un aumento del número de *actores* dedicados a realizar

¹⁷ Watson y Crick, «Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid», reproducido en García Barreno [Dir.], *Op. Cit.*, pág. 120.

¹⁸ Hidalgo, *Op. Cit.*, pág. 304. Subrayado nuestro.

¹⁹ *Vid.* Francis Crick, *Qué loco propósito. Una visión personal del descubrimiento científico*, Tusquets, Barcelona, 1989, pág. 105.

investigaciones en el campo recién inaugurado²⁰. Watson y Crick habían trazado la senda por la que debían discurrir los trabajos futuros en su artículo de 1953: «No se nos escapa que el emparejamiento específico que hemos postulado sugiere de inmediato un posible mecanismo de copia para el material genético»²¹. Los autores sospechaban que las proteínas estaban implicadas de algún modo en el proceso de transcripción, pero carecían de los elementos necesarios para poder resolver el problema.

A comienzos de la década de 1950, las investigaciones genéticas precedentes parecían indicar que los genes estaban involucrados en la producción de proteínas que acontecía en el citoplasma de las células. Dado que el ADN sólo se encontraba en el núcleo, la síntesis de proteínas requería algún elemento mediador entre el ADN y las proteínas. El candidato principal era el ácido ribonucleico, presente tanto en el núcleo como en el citoplasma. Era conocida, también, la composición química del ARN, similar a la del ADN, aunque con azúcar ribosa en lugar de la desoxirribosa, y la base nitrogenada uracilo en lugar de la timina. Como narra Watson, «aun antes de que descubriéramos la doble hélice, yo pensaba que probablemente la información genética del ADN cromosómico se utilizaba para fabricar cadenas de ADN de secuencias complementarias. Estas cadenas de ARN servían, a su vez, de modelos que especificaban el orden de los aminoácidos en sus respectivas proteínas»²². Una vez concluido su *tour de force* con el ADN en 1953, Watson comenzó a analizar mediante difracción de rayos X el ARN en Cal Tech. Pero la táctica era errónea: el ARN no podía ser cristalizado.

El mismo año, nuevos *actores* y *operadores* enriquecían el repertorio de *fenómenos* y *estructuras* implicados en el proceso. El microscopio electrónico permitió profundizar en el citoplasma, de modo que no se mostraba ya como una masa informe. En continuidad con la membrana nuclear, se encontraba una red de canales membranosos, en cuya superficie estaban dispersas miles de pequeñas partículas esféricas: los ribosomas, compuestos de proteína y ARN. George Palade, en el Instituto Rockefeller, mostró que los ribosomas también se encontraban en células bacterianas, más sencillas de estudiar. Por otra parte, Paul Zamecnik, investigador médico del Hospital General de Massachussets, desarrolló una técnica mediante la cual las células en las cuales se produce la síntesis de proteínas podían ser destruidas; de modo que se obtenía un «extracto libre» de componentes celulares, en el cual era posible examinar la síntesis de proteínas con gran detalle, e incluso agregar aminoácidos e introducir ácidos nucleicos. A la vez, el bioquímico inglés Fred Sanger había establecido, en el laboratorio Cavendish, la secuencia completa de aminoácidos de una proteína, en concreto la insulina. Esta secuencia era específica y consistente, lo cual sugería la existencia de un código en su proceso de construcción. Todo ello resultaría, a la postre, fundamental para descifrar el código genético²³.

En los años posteriores, un gran número de laboratorios comenzaron a estudiar las relaciones entre el ADN

²⁰ Vid. Hidalgo, *Op. Cit.*, pág. 295.

²¹ Vid. Watson y Crick, «Molecular Structure of Nucleic Acids. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid», reproducido en García Barreno [Dir.], *Op. Cit.*, pág. 115.

²² Vid. James Watson, *ADN. El secreto de la vida*, Taurus, Madrid, 2003, pág. 69.

²³ Vid. Thomas F. Lee, *El Proyecto Genoma Humano, Rompiendo el código genético de la vida*, Gedisa, Barcelona, 2000, págs. 96-99.

y las proteínas, poniendo especial atención en determinar el necesario elemento mediador. El auge de la Biología molecular dio lugar a múltiples líneas de investigación intrincadas y complejas, que no podemos reproducir aquí. Baste mencionar que, hacia finales de 1956, el análisis sistemático de extractos libres de células y el trabajo con organismos bacterianos arrojó un panorama general de la síntesis de proteínas donde el ARN era la molécula intermediaria. En este primer esquema, el ARN se ensamblaba con los aminoácidos sueltos en el citoplasma, aunque cada uno de los 20 aminoácidos parecía tener su propia molécula específica de ARN y la asociación se producía en cada caso mediante enzimas propios. De este modo, el ARN organizaba los aminoácidos y los portaba hasta los ribosomas, donde se producían las proteínas²⁴.

De nuevo, fue Francis Crick quien sintetizó las abigarradas líneas de investigación existentes. En una célebre conferencia pronunciada en 1957 en la Sociedad Británica de Biología Experimental, publicada en forma de artículo un año después, Crick expuso los postulados básicos de la teoría conocida como «el Dogma Central de la Biología molecular»: el ADN, en cuya secuencia de nucleótidos está cifrada la información necesaria para dar lugar a un organismo, es capaz de replicarse. Esta capacidad permite que cada nueva célula, procedente de una anterior, reciba una réplica exacta de su ADN, que se perpetúa a lo largo de sucesivas generaciones. La información genética presente en el ADN se copia en forma de ARN, y se traduce mediante el *código genético* en cada una de las distintas proteínas que desempeñan funciones específicas en la célula. Según la tesis principal del «Dogma Central», el flujo de información siempre es unidireccional: del ADN al ARN, y de éste a la proteína (salvo en el caso de la replicación del ADN)²⁵. En 1970 Crick revisó su «dogma», pues las investigaciones independientes de David Baltimore y Howard Temin mostraron que la información hereditaria podía transmitirse también del ARN al ADN: ciertos virus tumorales que contienen ARN como material genético poseen una enzima denominada retrotranscriptasa, capaz de copiar ADN para dar lugar a ARN. Teniendo esto en cuenta, la conexión ADN→ARN→proteína fue reformulada como ADN↔ARN→proteína. Retomando el hilo de la exposición, la concepción expresada por Crick en 1957 acerca de los mecanismos de transmisión y expresión de la herencia marcó el objetivo principal de las investigaciones en Biología molecular: una vez establecido el mecanismo de síntesis de proteínas, sólo restaba determinar el código genético, esto es, la secuencia de bases nitrogenadas que codificaba cada uno de los 20 aminoácidos de las proteínas²⁶.

La utilización masiva de términos como «información», «código», «secuencia», etc. para describir procesos biológicos puede parecer impropia. De hecho, ha tenido que soportar fuertes objeciones, no sólo por parte de los propios biólogos, sino también desde la Filosofía de la ciencia. Sin menoscabo de su interés, no es lugar para discutir la pertinencia gnoseológica de tales usos. Pero, a efectos de la reconstrucción del curso de la Biología molecular, es importante destacar las conexiones existentes entre los conceptos procedentes de los campos de las ciencias de la información y la computación, y la disciplina científica que nos ocupa, dadas sus importantes

²⁴ Vid. Lee, *Op. Cit.*, pág. 98.

²⁵ Vid. Francis Crick, «On protein synthesis», *Symposia of the Society for Experimental Biology* 12, 1958, págs. 138-163.

²⁶ Vid. José A. Melero, «ADN↔ARN→proteína (El Dogma Central de la Biología Molecular)» en García Barreno [Ed.], *Op. Cit.*, págs. 123-147.

implicaciones para el PGH: en 1944, el físico Erwin Schrödinger publicó *¿Qué es la vida?*, obra que influiría decisivamente en gran parte de los *actores* principales que intervinieron en la génesis de la Biología molecular. En su breve escrito, Schrödinger caracterizaba el mecanismo de la herencia como un «mensaje cifrado» que debía poseer alguna «clave» capaz de dar lugar al «esquema completo de todo el desarrollo futuro del individuo y de su funcionamiento en estado maduro»²⁷. La concepción de Schrödinger, independientemente del alcance que pretendiera otorgarle el eminente físico, impregnó todos los desarrollos futuros de la Biología molecular. Conviene recordar que el resultado principal del PGH consistió en la *secuenciación* de la dotación genética completa de varios organismos humanos.

Ahora bien, lo que pudiera parecer una mera cuestión denotativa, retórica, como muchas veces se caracteriza cuando se alude a la inexactitud de las «metáforas» de la genética, comienza a adquirir grosor gnoseológico cuando constatamos que los *actores* más destacados de las ciencias de la computación de la época están presentes en el origen mismo de la Biología molecular: a principios de la década de los cuarenta del pasado siglo, Norbert Wiener, fundador de la Cibernética, comenzó a trabajar en cuestiones biológicas mientras realizaba investigaciones computacionales en la Oficina de Investigación Científica y Desarrollo. Junto al fisiólogo Arturo Rosenbluth y el ingeniero Julian Bigelow, elaboró sus primeras propuestas sobre servomecanismos y homeostasis fisiológica. El también matemático John Von Neumann, cuyas contribuciones dieron lugar a la fabricación de los primeros computadores, comenzó a tomar contacto con la Genética en 1945. Dado que estaba intentando desarrollar máquinas que se autoreproducen, la replicación de los genes podía servir de modelo para sus investigaciones. Von Neumann, como la mayoría de los genetistas de la época, comenzó a estudiar los virus bacteriófagos, y estableció contactos con varios miembros del «grupo de los fagos» (entre los que se contaba Max Delbrück). Partiendo de la concepción de las proteínas como cadenas formadas por aminoácidos mediante *procedimientos combinatorios*, aplicó modelos matemáticos a la reproducción de los genes y de los virus²⁸. En 1948, Wiener publicó su obra *Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and Machine*, donde defendía una tesis de gran calado: el control y la comunicación son problemas inseparables, y ambos se centran en la noción fundamental del *mensaje*, como una *secuencia* continua de eventos cuantificables distribuidos en el tiempo²⁹. El mismo año, Claude Shannon, teórico de la comunicación, presentó un importante artículo sobre el criptoanálisis y la teoría de códigos, cuyas conclusiones divulgó al año siguiente junto con Warren Weaver, director del programa de Biología molecular de la Fundación Rockefeller³⁰.

Los trabajos de Wiener, Von Neumann y Shannon alcanzaron una gran repercusión en el ámbito biológico: el concepto de *código genético* comenzó a ser ampliamente utilizado, y los métodos computacionales fueron considerados como la herramienta fundamental para su desciframiento. Desde 1949, el radiólogo Henry Quastler

²⁷ Vid. Erwin Schrödinger, *¿Qué es la vida?*, Tusquets, Barcelona, 1983, págs. 41-42.

²⁸ Vid. Lil E. Kay, «A Book of Life? How a Genetic Code Became a Language», en Philip R Sloan [Ed.], *Controlling Our Destinies. Historical, Ethical Philosophical and Theological Perspectives on the Human Genome Project*, University of Notre Dame Press, Indiana, 2000, págs. 103-104.

²⁹ Vid. Lil E. Kay, «A Book of Life? How a Genetic Code Became a Language», en Sloan [Ed.], *Op. Cit.*, pág. 105.

³⁰ Vid. Lil E. Kay, «A Book of Life? How a Genetic Code Became a Language», en Sloan [Ed.], *Op. Cit.*, pág. 106.

comenzó a aplicar sistemáticamente las ciencias de la información y la computación a las cuestiones genéticas, llegando a proponer un *catálogo del genoma* en el que estimaba la cantidad de información genética de un organismo humano en un millón de bits. En 1952, un año antes de que Watson y Crick establecieran la estructura del ADN, Quastler tuvo la oportunidad de divulgar ampliamente sus ideas en un importante simposio sobre *Teoría de la Información en Biología* celebrado en el Control Systems Laboratory de Brookhaven³¹.

Tras el descubrimiento de la doble hélice, los desarrollos de las ciencias de la información y la computación en relación con la Biología molecular engranan directamente con los múltiples intentos de determinar el *código genético*; la cuestión fundamental que, como vimos, el teorema de Watson y Crick había dejado pendiente. Pero antes de pasar a describir los cursos operatorios en los que se vinculan las distintas *configuraciones* que dan lugar al establecimiento del código, es necesario destacar otras líneas de investigación, en las que se constituyen ciertas *morfologías* fenoménicas asociadas al ARN sin las cuales el problema de la transcripción hubiera sido irresoluble.

A finales de los cincuenta, Zamecnik, que había seguido trabajando en el proceso de producción de las proteínas, descubrió que cada uno de los ARN portadores de aminoácidos tenía la misma secuencia de nucleótidos en un extremo de la molécula. En concreto, un triplete constituido por las bases CCA³², en el que conectaba el aminoácido en cuestión. La molécula de ARN portador fue denominada «ARN de transferencia» o tARN, en tanto que transfería los aminoácidos desde el citoplasma a los ribosomas. La secuencia completa del tARN sería determinada por el bioquímico Robert Holley. En un extremo estaba la secuencia CCA para la asociación de aminoácidos, y en el otro una secuencia de tres bases nitrogenadas complementarias de un conjunto de bases presentes en el ribosoma³³.

En 1961, los biólogos moleculares Sydney Brenner y François Jacob identificaron una segunda forma de ARN involucrada en el proceso de transferencia, que actuaba como intermediario entre el ADN y el ribosoma. Esta nueva *morfología* recibió el nombre de ARN mensajero o mRNA³⁴.

Así las cosas, una vez localizados todos los elementos que intervienen en el proceso de transcripción, y establecido su mecanismo general, sólo restaba establecer el código que lo organizaba.

Una vez más, los *artefactos* resultarían determinantes, en tanto que posibilitaron la realización de un conjunto de operaciones que condujeron a la solución del problema. El joven científico del NIH Marshall Nirenberg implementó en 1961 un sistema de síntesis *in vitro* de proteínas, que permitía operar con «extractos libres» similares a los de Zamecnik, pudiendo agregar además ARN mensajero a la solución líquida. Unos años antes,

³¹ Vid. Lil E. Kay, «A Book of Life? How a Genetic Code Became a Language», en Sloan [Ed.], *Op. Cit.*, pág. 106.

³² Denotamos las bases nitrogenadas por su inicial en mayúscula, como es usual.

³³ Vid. Lee, *Op. Cit.*, pág. 98.

³⁴ Vid. José A. Melero, «ADN↔ARN→proteína (El Dogma Central de la Biología Molecular)» en García Barreno [Ed.], *Op. Cit.*, págs. 126-127.

Marianne Grunberg-Manago había descubierto, en el laboratorio de Severo Ochoa, la primera enzima capaz de sintetizar ADN en el tubo de ensayo, lo que permitía construir mARN artificial con secuencias de bases definidas. Johann Mathei, colaborador de Nirenberg, comenzó a introducir en el sistema de síntesis de proteínas moléculas de mARN sintético de composición definida para observar sus interacciones con diferentes aminoácidos. Comenzó con una solución de mARN que, para mayor facilidad, contenía únicamente uracilos. Mathei añadió varios aminoácidos, uno por uno, y nada ocurrió hasta que agregó la fenilalanina, que se compuso con el mARN poli-U para dar lugar a un polipéptido (esto es, a una cadena de aminoácidos) compuesto únicamente de fenilalanina. El mismo año, Sydney Bernner y Leslie Barnett confirmaron lo que ya se suponía: el código genético era siempre una secuencia de tres bases nitrogenadas, que posicionaban un aminoácido en cada proteína. Por tanto, en el laboratorio de Nirenberg fue posible concluir que una secuencia de tres uracilos en el mARN (o tres adeninas, complementarias del uracilo, en el ADN) se traducían en un aminoácido de fenilalanina. El código comenzaba a ser descifrado.

En la misma época, Har Gobind Khorana, en la Universidad de Wisconsin, había desarrollado una técnica para fabricar largos trochos de ARN con secuencias repetidas, simples y conocidas. Los laboratorios de Nirenberg, Khorana y Ochoa compitieron durante años para establecer, paso a paso, los aminoácidos que estaban codificados por cada uno de los 64 tripletes posibles formados por las combinaciones de las cuatro bases nitrogenadas del ADN. En 1966, el laborioso trabajo estaba prácticamente terminado. Francis Crick, que había seguido el proceso, fue otra vez el encargado de sintetizar los resultados en una tabla que expresaba las relaciones necesarias entre cada uno de los tripletes de bases nitrogenadas (o «codones») y los 20 aminoácidos de las cadenas polipeptídicas. Hay más de un codón para cada aminoácido, y tres de los 64 no codifican ninguno, sino que determinan el principio y el final de la síntesis de proteínas³⁵.

Una vez establecida la *estructura* de la síntesis de proteínas, el gen adquiere su *configuración* actual, como secuencia de bases nitrogenadas de la molécula de ADN que codifica la síntesis de un polipéptido. Estamos ahora en condiciones de entender por qué el *regressus* desde el gen, en cuanto *morfología* detectada en el marco del PGH, no conduce a Mendel, o a las primeras experiencias de los sujetos humanos con los fenómenos de la herencia, sino, precisamente, al curso constitutivo de la Biología molecular. Otros importantes constituyentes *radiales* del PGH, como los distintos tipos de ARN, los múltiples codones, etc. quedan determinados en el proceso que acabamos de reconstruir. Evidentemente, la formulación del código genético no supuso la clausura de la Biología molecular, pero sí su consolidación definitiva, una vez *cerradas* las cuestiones genéticas que se habían planteado a raíz de la formulación de la doble hélice. Los principales avances en el campo de la Biología molecular vendrán dados, en adelante, por mediación de la Biotecnología.

³⁵ Vid. Lee, *Op. Cit.*, págs. 103-107; y José A. Melero, «ADN↔ARN→proteína (El Dogma Central de la Biología Molecular)» en García Barreno [Ed.], *Op. Cit.*, págs. 128-130.

