

UNO DE LOS NUESTROS

Francis Crick: teórico de la biología molecular

Marcelino Pérez de la Vega

Departamento de Biología Molecular. Área de Genética. Facultad de CC. Biológicas y Ambientales. Universidad de León.

m.perezdelavega@unileon.es

Francis Crick es uno de los grandes científicos del siglo XX, generalmente considerado más como un teórico que como un experimentador de laboratorio. Contribuyó de manera significativa al avance de la Biología con sus aportaciones a la estructura del ADN, la hipótesis de la secuencia, la hipótesis del adaptador o el dogma central de biología molecular. Pero lo que he querido resaltar en esta breve biografía, es como las ideas de Crick contribuyeron a que la Biología dejase de ser una ciencia eminentemente descriptiva para pasar a ser una ciencia fundamentalmente experimental. En ello jugaron un papel clave una pléyade de científicos provenientes de la Física. Quiénes fueron y qué relación tuvieron entre sí y con Francis Crick es lo que he tratado de contar.

Se han escrito muchas biografías de Francis Crick, más o menos extensas, y muchas de ellas son accesible a través de la red, además de una a modo de autobiografía (“*What mad pursuit*”). Por eso me voy a centrar en algunos aspectos curiosos, o que al menos me lo parecen, sobre la figura científica de Crick o relacionados con su contribuciones científicas más relevantes en Biología; aunque es inevitable hacer referencias biográficas de forma continua.

Su nombre completo era Francis Harry Compton Crick y nació el 8 de junio de 1916 en Northampton, Inglaterra. Su familia era de clase media; su padre poseía un negocio de zapatos y su madre era maestra de escuela. Estudió Física en el *University College* de Londres, parece ser que después de ser rechazado por Cambridge, y se graduó en 1937, curiosamente con sólo “second-class honors”. Inmediatamente empezó su trabajo doctoral que fue interrumpido por el inicio de la Segunda Guerra Mundial. Durante la guerra, Crick fue movilizadado e intervino en el desarrollo de minas navales.

La traducción de un párrafo relevante en este momento de su biografía (<https://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/Narrative/SC/p-nid/141>) dice: “En 1947, Crick, con treinta y un años de edad, intelectualmente inquieto, cansado de

Forma de mencionar este artículo: Pérez de la Vega, M., 2016, Francis Crick: teórico de la biología molecular. *AmbioCiencias*, 14, 74-81. Revista de divulgación científica editada por la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León, ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

la investigación militar, y con un currículo mediocre en el campo de la física, decidió cambiar de campo y de carrera por completo. Para tomar esta decisión aplicó lo que llamó la "prueba del chismorreo": pensó que las cuestiones por las que uno se siente más atraído son aquellas sobre las que uno habla, y esa percepción vendrá de la curiosidad y dedicación que sólo la pasión puede sostener. Por lo tanto Crick determinó que se enfrentaba a una elección entre dos áreas científicas: la biología molecular y los misterios de la conciencia. Concluyendo que su formación en física le preparaba mejor para lo primero, en 1947 solicitó con éxito una beca del *Consejo de Investigación Médica* (MRC), el organismo que tenía la responsabilidad general para la promoción de la investigación biomédica en Gran Bretaña.

En 1949, retomó la realización de su Tesis en la unidad del MRC en el laboratorio de física Cavendish en Cambridge. Dirigido por Max Perutz se centró en la determinación de la estructura de las proteínas mediante difracción de rayos X. Crick consiguió su doctorado por el Gonville and Caius College en la Universidad de Cambridge en 1953 (el mismo año en se publicó el artículo sobre la doble hélice), con una Tesis titulada "*X-Ray Diffraction: Polypeptides and Proteins*". Pero desde el verano de 1951, Crick colaboraba con James D. Watson en la determinación de la estructura del ADN. Watson era un post-doctorado americano, once años más joven que Crick, que había hecho su Tesis en la Universidad de Indiana, bajo la dirección de Salvador Luria, con una Tesis titulada "*The Biological Properties of X-Ray Inactivated Bacteriophage*" (1951).

Crick, Watson y la estructura del ADN

La colaboración entre Crick y Watson es uno más de los ejemplos de la enorme capacidad de Crick para establecer colaboraciones enormemente productivas con otros investigadores. Para muchos de sus biógrafos, Crick era un teórico que con su intuición y capacidad de análisis era capaz de proponer hipótesis, abordar la forma de resolverlas y analizar los resultados encontrando la respuesta. Tras largas charlas y ensayos, las imágenes de difracción de rayos X obtenidas principalmente por Rosalind Franklin y también por Maurice Wilkins dieron la pista definitiva a Crick y Watson para proponer su conocido modelo de la doble hélice. Independientemente de los detalles moleculares de la doble hélice, lo importante desde el punto de vista biológico era que la regla de apareamiento de las bases nitrogenadas significaba que las dos cadenas eran complementarias, de forma que cada una servía de molde para generar la otra nueva complementaria durante la división celular, aportando un modelo de la transmisión de la información hereditaria de una generación a la siguiente.

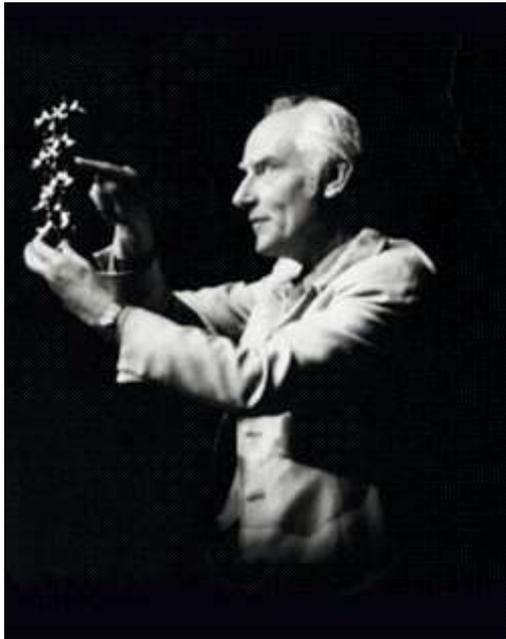


Figura 1. Francis Crick en 1979 mostrando un modelo de la doble hélice de ADN.

Fuente:

<https://profiles.nlm.nih.gov/SC/B/C/D/X/>

Si tuviésemos que resumir los antecedentes de este descubrimiento transcendental en biología se podría resumir en unas pocas frases o palabras clave: 1) relación entre Física y Biología; 2) cristales aperiódicos y enlaces químicos; 3) difracción de rayos X y 4) estructuras helicoidales. Vemos por qué.

El cambio de la Física a la Biología, particularmente a lo relacionado con el estudio de la estructura, organización y funcionamiento del material hereditario, no fue algo particular de Crick. En esa época otros notables científicos recorrieron el mismo camino y contribuyeron a la revolución de Biología Molecular de los 50 del siglo XX. Max Delbrück (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1969 por su trabajo con bacteriófagos), Leo Szilard, Maurice Wilkins (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962, junto con Watson y Crick), y Seymour Benzer, por ejemplo, recorrieron este camino. En gran medida este acercamiento a la Biología desde la Física se debió a la influencia del libro de Erwin Schrödinger “*What Is Life?*”. Schrödinger (Premio Nobel de Física en 1933) fue un científico con grandes inquietudes intelectuales que le llevaron a proponer la teoría de campo unificado (*unified field theory* - UFT), o a resaltar los aspectos filosóficos de la física. En su libro “¿Qué es la vida?”, Schrödinger analizó el fenómeno de la vida desde el punto de vista de la física, reflexionando sobre la naturaleza física del gen y un “código” de la vida.

Conviene que nos fijemos en la importancia que el libro “*What is life?*” tuvo en la Biología. El libro se publicó en 1944 a partir de un curso impartido por Schrödinger en febrero de 1943 en el *Dublin Institute for Advanced Studies* del

Trinity College, Dublín. El curso atrajo a unos 400 estudiantes, a pesar de que se advertía de la dificultad de la materia y objetivos del curso. Es estimulante pensar que en plena Segunda Guerra Mundial seguían desarrollándose actividades científicas relevantes que atraían el interés de un gran número de jóvenes con un presente y futuro inciertos; ¿se obtendría el mismo éxito en una universidad española hoy día? La idea central del curso era: ¿Cómo pueden explicar la física y la química los acontecimientos espacio-temporales que tienen lugar en un organismo vivo? En el libro se incluía la idea de un “cristal aperiódico” que contenía información genética en su configuración de enlaces químicos covalentes. Es claro que esta idea estimuló la búsqueda de la molécula depositaria de la información genética y su transmisión.

Para centrar el foco de la gran contribución científica de Crick (y de Watson) conviene mencionar otros dos antecedentes. Casi de forma simultánea al curso de Schrödinger y la publicación de su libro ocurrió otro hecho fundamental en esta historia: la identificación del ADN como la molécula responsable de la herencia. En noviembre de 1943 Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty enviaron a publicar su artículo “*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*”, que apareció publicado en 1944. Las conclusiones de este artículo dicen: “las evidencias presentadas apoyan la idea de que un ácido nucleico del tipo desoxirribonucleico es la unidad fundamental del principio transformador del *Pneumococcus* tipo III”. Por tanto el “cristal aperiódico” de Schrödinger debía ser ADN; ahora quedaba por ver cómo esa molécula podía codificar la información biológica. El segundo antecedente fue la demostración de que ciertas macromoléculas se organizan en hélices, que estaban formadas por la unión covalente de elementos más sencillos organizados aperiódicamente. Esa contribución se debe fundamentalmente a Linus Pauling (Premio Nobel de Química en 1954 y de la Paz en 1962). En este caso podemos decir que Pauling fue un químico (se graduó en Ingeniería química en el Oregon Agricultural College en 1922) reconvertido en biólogo. Se doctoró en 1925 en Fisicoquímica y Física matemática e investigó en el uso de la difracción de los rayos X en la determinación de la estructura de cristales en el *California Institute of Technology* (Caltech). En 1926 recibió una beca para viajar a Europa y ampliar sus estudios con varios profesores entre los que se encontraba Schrödinger.

A mediados de la década de 1930, Pauling decidió iniciarse en nuevas áreas de interés, en parte debido a la creciente fuerza del Caltech en biología.

Pauling interactuó con grandes biólogos como Morgan, Dobzhanski, Bridges y Sturtevant. Sus primeros trabajos en esta área incluyen estudios sobre la estructura de la hemoglobina demostrando que la molécula de hemoglobina cambia la estructura cuando se gana o pierde un átomo de oxígeno. Como resultado de esta observación, decidió estudiar más a fondo la estructura de proteínas en general usando la difracción de rayos-X. Las mejores imágenes de rayos X de proteínas en la década de 1930 se habían realizado por el cristalógrafo británico William Astbury. Tras once años, en 1951, Pauling, Corey y Branson propusieron la hélice alfa y la lámina beta como los motivos básicos de la estructura secundaria de proteínas. Pauling propuso entonces que el ácido desoxirribonucleico (ADN) era una triple hélice; además de otros errores básicos, incluida la propuesta de grupos fosfato neutros, una idea que entraba en conflicto con la acidez del ADN. Cuando se supo en el Laboratorio Cavendish que Pauling estaba trabajando en modelos moleculares de la estructura del ADN, se permitió a Watson y Crick hacer un modelo molecular del ADN para trabajar sobre la hipótesis de las hélices. Más tarde se beneficiaron de datos no publicados de Maurice Wilkins y Rosalind Franklin del Royal College que mostraban evidencias de un apilamiento de bases planas a lo largo del eje de una hélice. Mientras Pauling estaba investigando el ADN, Franklin en Inglaterra estaba obteniendo las mejores imágenes del mundo. Estas imágenes, junto con los datos de Chargaff sobre la equimolaridad de bases en el ADN, fueron la clave para el éxito de Watson y Crick. Pauling no las vio antes de idear su estructura errónea del ADN, aunque su asistente Robert Corey sí vio al menos algunas de ellas.

En relación con el descubrimiento de la doble hélice la biografía de Crick menciona que “Crick consideró ese descubrimiento como un poderoso ejemplo de los métodos experimentales y teóricos mediante los cuales los complejos problemas de la biología podrían reducirse a leyes fundamentales de la física y la química. De hecho, a lo largo de su carrera científica mantuvo su convicción de que los orígenes y procesos de la vida, incluyendo la conciencia humana y el libre albedrío, podrían explicarse completamente en términos racionales, científicos. En una serie de conferencias publicadas bajo el título *“Of Molecules and Men”* (1966), formuló su posición en contra de lo que llamó el vitalismo, la creencia de que la vida, la evolución y la conciencia se generaron y dirigieron por una fuerza metafísica y que no están sujetos a verificación experimental”.



Courtesy of Cold Spring Harbor Laboratory Archives and Svenskt Press Photo, Stockholm, Sweden.
Noncommercial, educational use only.

Figura 2. Premiados con el Nobel en 1962, de izquierda a derecha Maurice Wilkins (Medicina), Max F. Perutz (Química), Francis H.C. Crick (Medicina), John Steinbeck (Literatura), James D. Watson (Medicina) y John C. Kendrew (Química).

Del ADN a las proteínas

Tras la “Doble hélice”, el siguiente hito en las contribuciones de Crick a resolver problemas claves de la Biología fue el abordar el problema de cómo la información contenida en el ADN llegaba a generar las proteínas que eran los elementos básicos sobre los que se ordenan los procesos biológicos. Una información en forma de nucleótidos debía pasar a otra en forma de aminoácidos, debía ser individualizada en unidades más pequeñas (el tamaño o longitud molecular del ADN era mucho mayor que cualquier proteína) y, al menos en eucariotas, debía pasar del núcleo al citoplasma.

Crick dedicó la mayor parte de sus esfuerzos entre 1954 y mediados de la década de 1960 en estudiar el problema del código genético, es decir, cómo los genes controla la síntesis de las proteínas. Dedujo que la secuencia en la que se disponen las cuatro bases de ADN codifica las instrucciones para la construcción de cadenas hechas con una combinación de los veinte aminoácidos comunes. Crick llamó a esta teoría la hipótesis de la secuencia. Además supuso que la información genética, una vez transmitida a partir de ADN (probablemente a través de un mensajero, probablemente un ácido ribonucleico, o ARN) y utilizada para ensamblar la cadena de aminoácidos, no podría fluir en sentido inverso desde la proteína y afectar a la secuencia en el ARN “mensajero”. Esta hipótesis se conoce como el “dogma central” de la biología molecular. Por último,

predijo la existencia de un grupo de moléculas adaptadoras (la hipótesis del adaptador) que intervendrían en el proceso, y que más tarde, tras su identificación y demostración de que interviene en el montaje de la cadena de aminoácidos, se llamaron ARN de transferencia.

Crick comenzó a trabajar en el código genético con Vernon Ingram y con Sydney Brenner, a partir de 1957. En 1961, Crick, Brenner y otros publican en la revista *Nature* cómo, mediante el estudio de mutaciones en un bacteriófago, se podía demostrar que el código genético se basaba en la lectura simultánea de tres bases cada vez, en una dirección y desde un punto de partida fijo en la cadena de ADN (Nirenberg llegó a la misma conclusión al mismo tiempo). Durante los siguientes cinco años, Crick y sus colegas en Inglaterra y los Estados Unidos (entre ellos Ochoa) identificaron los tripletes para los veinte aminoácidos en una amistosa competición.

La hipótesis sobre la existencia de un ARN mensajero, intermediario entre el ADN y las proteínas, fue propuesta por Jacob y Monod (1961) y comprobada experimentalmente por Brenner, Jacob y Messelson ese mismo año. Con ello se demostraba cuál era el intermediario en el flujo de información desde el ADN a las proteínas.

Como ya he mencionado Crick propuso en 1958 la hipótesis del adaptador, es decir, un grupo de moléculas que ayudarían en la unión de aminoácidos en cadenas polipeptídicas, y ese mismo año Hoagland y colaboradores publicaron un trabajo titulado “*A soluble ribonucleic acid intermediate in protein synthesis*”, demostrando la existencia de esos adaptadores que conocemos como ARN transferentes. En definitiva se demostraba que los aminoácidos no se incorporaban solos en los polipéptidos sino que eran transportados y dirigidos a su posición mediante esos “adaptadores” en forma de otro tipo de ácido ribonucleico.

Con la completa elucidación del código genético y con la biología molecular ya establecida sobre una firme base científica, Crick mudó su atención a otros campos a mediados de la década de los 60, sobre todo a la biología del desarrollo, al estudio de cómo los genes controlan el crecimiento y la especialización de los órganos. Como reflejo de este cambio Crick y Brenner, quienes en 1962 se habían convertido en cabezas conjuntas de la División de Genética Molecular del Laboratorio de Biología Molecular del MRC en Cambridge, rebautizaron la división como la División de Biología Celular en 1969.

Estudios en neurobiología

En 1977, aceptó un nombramiento permanente como profesor en el *Salk Institute for Biological Studies*, en La Jolla, California. Con tal motivo cambió de nuevo la orientación de sus investigaciones desde la biología molecular a otra de sus áreas de interés, la neurobiología, sobre la que se había interesado durante mucho tiempo. De nuevo en colaboración especialmente con el neurocientífico computacional Christof Koch, Crick estudió el sistema visual de los seres humanos en un intento por descubrir las correlaciones neuronales de la conciencia, cómo se producen las interacciones electroquímicas de las células nerviosas de la corteza cerebral y las partes relacionadas del cerebro que dan lugar a la mente subjetiva. Explicó su acercamiento a la conciencia en “*The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*” (1994), y publicando artículos sobre temas tales como la acción de las espinas dendríticas y la función de los sueños mientras se duerme. Él estaba editando su último artículo sobre neurobiología pocos días antes de morir de cáncer de colon, el 28 de julio de 2004, en La Jolla, California, a los ochenta y ocho años de edad.

Es indiscutible el enorme valor y repercusión de las aportaciones de Crick a la Ciencia. Se ha argüido que la casualidad y cierta marrullería científica le permitieron junto con Watson descubrir el modelo de la doble hélice, pero ¿podrían haberlo deducido sin los conocimientos adecuados y el raciocinio científico para hacerlo? No olvidemos que otros grandes científicos como Pauling andaban transitando caminos erróneos en los que se perdieron. La biografía de Francis Crick nos enseña como sólo la inteligencia, capacidad y confianza en sí mismo de una persona son capaces de llevarle de un inicio poco prometedor en unos tiempos difíciles (un treintañero que tras una guerra mundial retoma su Tesis con un currículum no muy brillante y que se interesa en un campo científico que no es el que teóricamente domina por sí título de graduación) a un nivel de excelencia científica al alcance de muy pocos.

Marcelino Pérez de la Vega es Doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid y Catedrático de Universidad del Área de Genética de la Universidad de León desde el año 1986, donde ha desarrollado la mayor parte de su dilatada actividad docente e investigadora.