

# 16 Bases moleculares de la herencia



▲ Fig. 16-1. Watson y Crick con su modelo del DNA.

## Conceptos clave

- 16-1 El DNA es el material genético
- 16-2 Muchas proteínas actúan al unísono en la replicación y la reparación del DNA

## Panorama general

### Instrucciones para el funcionamiento de la vida

En abril de 1953, James Watson y Francis Crick conmovieron al mundo científico con un sofisticado modelo de doble hélice para la estructura del ácido desoxirribonucleico o DNA. La **figura 16-1** muestra a Watson y Crick admirando su modelo de DNA, que construyeron con hojalata y alambre. En los últimos cincuenta años, su modelo ha evolucionado desde una nueva propuesta hasta convertirse en un icono de la biología moderna. El DNA, la esencia de la herencia, es la molécula más famosa de nuestro tiempo. Los factores de la herencia de Mendel y los genes de Morgan en los cromosomas están, en realidad, compuestos por DNA. Desde el punto de vista químico, su legado genético es el DNA que contienen los 46 cromosomas que usted heredó de sus padres.

Entre todas las moléculas de la naturaleza, los ácidos nucleicos son únicos en su capacidad de dirigir su propia replicación a partir de monómeros. En efecto, la semejanza de la descendencia a sus padres tiene su base en la replicación precisa del DNA y en su transmisión de una generación a la siguiente. La información hereditaria está codificada en el lenguaje químico del DNA y reproducida en todas las células de nuestro cuerpo. Este programa del DNA es el que dirige el desarrollo de nuestros rasgos bioquímicos, anatómicos, fisiológicos y, en cierta medida, de nuestro comportamiento. En este capítulo usted aprenderá de qué manera los biólogos dedujeron que el DNA era el material genético, la forma en que Watson y Crick descubrieron su estructura y cómo las células replican y reparan su DNA: la base molecular de la herencia.

## Concepto 16-1

### El DNA es el material genético

Actualmente, hasta los niños de la escuela han oído hablar del DNA y los científicos lo manipulan de forma habitual en el laboratorio y lo emplean para cambiar las características heredables de las células. A principios del siglo xx, sin embargo, la identificación de las moléculas de la herencia se vislumbraba como un desafío muy difícil para los biólogos.

#### La búsqueda del material genético: *investigación científica*

Cuando el grupo de T. H. Morgan demostró que los genes se localizaban en los cromosomas (descrito en el capítulo 15), los dos componentes químicos de los cromosomas –el DNA y las proteínas– se convirtieron en candidatos para ser el material genético. Hasta la década de 1940, el argumento para las proteínas parecía más sólido, en especial desde que los biólogos las habían reconocido como una clase de macromoléculas con gran heterogeneidad y especificidad de funciones, requerimientos esenciales para el material hereditario. Además, se sabía poco acerca de los ácidos nucleicos, cuyas propiedades físicas y químicas parecían demasiado uniformes como para explicar la multitud de rasgos específicos heredados exhibidos por cada organismo. Esta visión se modificó gradualmente, a medida que se obtenían resultados inesperados a partir de los experimentos con microorganismos. Al igual que los trabajos de Mendel y Morgan, un factor clave para determinar la identidad del material genético fue la elección de organismos de experimentación apropiados. El papel del DNA en la herencia se resolvió, en primera instancia, a través del estudio de las bacterias y de los virus que los infectan, que son bastante más simples que las plantas de guisantes, las moscas de la fruta o los seres humanos. En esta sección estudiaremos el material genético.

### Evidencias de que el DNA puede transformar las bacterias

Podemos rastrear el descubrimiento del papel genético del DNA hasta 1928. Frederick Griffith, un oficial médico británico, se encontraba estudiando al *Streptococcus pneumoniae*, una bacteria que causa neumonía en los mamíferos. Griffith tenía dos cepas (variedades) de la bacteria, una patógena (causante de enfermedad) y otra no patógena (inofensiva). Se sorprendió al encontrar que cuando destruía las bacterias patógenas con calor y luego mezclaba los restos celulares con bacterias vivas de la cepa no patógena, algunas de ellas se convertían en patógenas (fig. 16-2). Además, este nuevo rasgo de patogenicidad se heredaba por todos los descendientes de las bacterias transformadas. Era evidente que algún compuesto químico de las células patógenas muertas causaba este cambio heredable, si bien no se conocía la identidad de la sustancia. Griffith llamó **transformación** al fenómeno, definido ahora como una modificación en el genotipo y el fenotipo debido a la asimilación de DNA externo por una célula (este uso de la palabra *transformación* no debe confundirse con la conversión de una célula animal normal en una célula cancerosa, explicado en el capítulo 12).

El trabajo de Griffith fue la base de una investigación de catorce años de la identidad de la sustancia transformadora por el bacteriólogo norteamericano Oswald Avery. Avery purificó diversos tipos de moléculas a partir de bacterias patógenas destruidas por calor y luego intentó transformar las bacterias no patógenas vivas con cada tipo. Solo el DNA funcionó. Finalmente, en 1944, Avery y sus colegas Maclyn McCarty y Colin MacLeod anunciaron que el agente transformador era el DNA. Su descubrimiento fue recibido con interés, pero con considerable escepticismo, en parte, porque se creía que las proteínas eran mejores candidatas para constituir el material genético. Además, muchos biólogos no estaban convencidos de que los genes de las bacterias fueran similares en composición y función a los de los organismos más complejos. Pero la razón más importante por lo que perduraba la duda era que se conocía muy poco acerca del DNA.

### Evidencias de que el DNA viral puede programar a las células

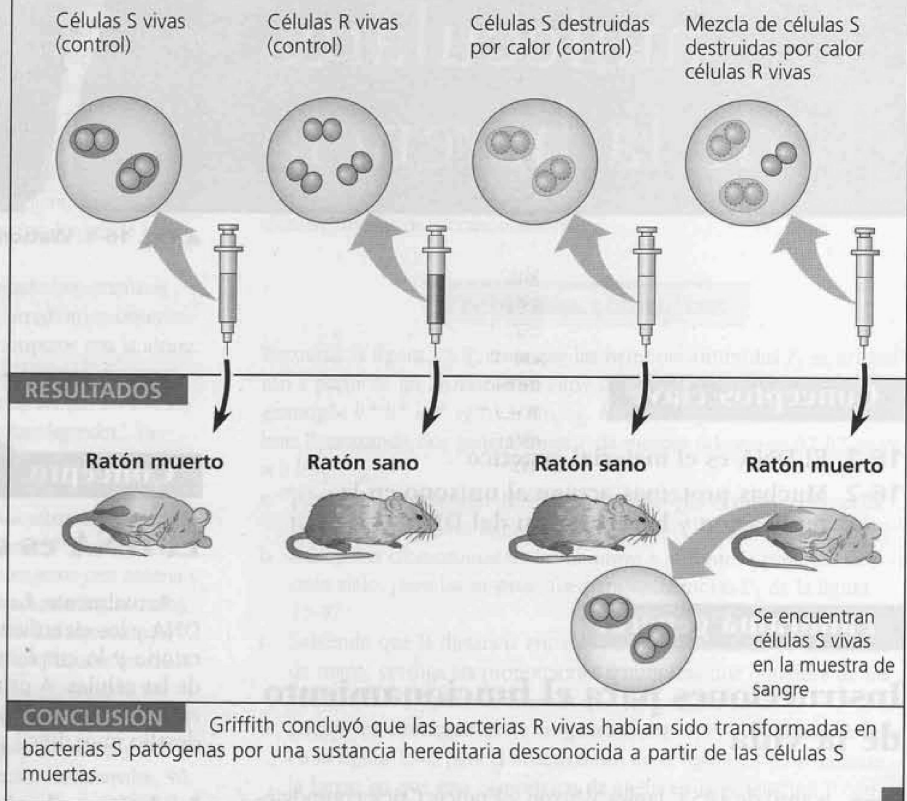
Los estudios de un virus que infecta a las bacterias proporcionó evidencias complementarias de que el DNA era el material genético. Los virus son mucho más simples que las células. Un virus es poco más que DNA (o a veces RNA) encerrado en una cubierta protectora, que, a menudo, es simplemente una proteína. Para reproducirse, un virus debe infectar una célula y hacerse cargo de su maquinaria metabólica.

Los virus que infectan las bacterias son utilizados ampliamente por los investigadores como herramientas de la genética

Figura 16-2

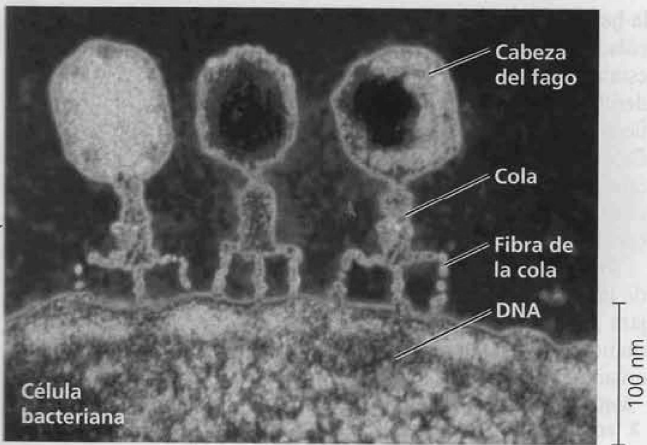
### INVESTIGACIÓN ¿Puede transferirse el rasgo genético de patogenicidad entre las bacterias?

**EXPERIMENTO** Las bacterias de la cepa "S" (*smooth*, lisa en inglés) de *Streptococcus pneumoniae* son patógenas porque tienen una cápsula que las protege del sistema de defensas del animal. Las bacterias de la cepa "R" (*rough*, rugosa en inglés) carecen de la cápsula y no son patógenas. Frederick Griffith inyectó a los ratones con las dos cepas como se muestra abajo:



molecular. Estos virus se denominan **bacteriófagos** (que significa "que comen bacterias") o **fagos** (fig. 16-3). En 1952, Alfred Hershey y Martha Chase realizaron experimentos que revelaron que el DNA es el material genético de un fago conocido como T2. Éste es uno de los muchos fagos que infectan a *Escherichia coli* (*E. coli*), una bacteria que normalmente vive en el intestino de los mamíferos. En ese momento, los biólogos ya sabían que T2, como muchos otros virus, estaba totalmente compuesto por DNA y proteína. También sabían que el fago T2 podía convertir con rapidez una *E. coli* en una fábrica productora de T2 que liberaba muchas copias cuando se rompía la célula. De algún modo, T2 podía reprogramar a su célula huésped para producir virus. Pero, ¿qué componente viral —proteína o DNA— era el responsable?

Hershey y Chase respondieron a esta pregunta ideando un experimento que demostró que, en realidad, solo uno de los dos componentes de T2 entra en la célula de *E. coli* durante la infección (fig. 16-4). En la preparación de su experimento utilizaron diferentes isótopos radiactivos para marcar el DNA y la proteína del fago. Primero cultivaron T2 con *E. coli* en presencia de azufre radioactivo. Como la proteína, pero no el DNA, contiene azufre, los átomos radiactivos eran incorporados solo



▲ Fig. 16-3. Virus infectando una célula bacteriana. El T2 y los fagos emparentados se unen a la célula huésped e inyectan su material genético (MET coloreada).

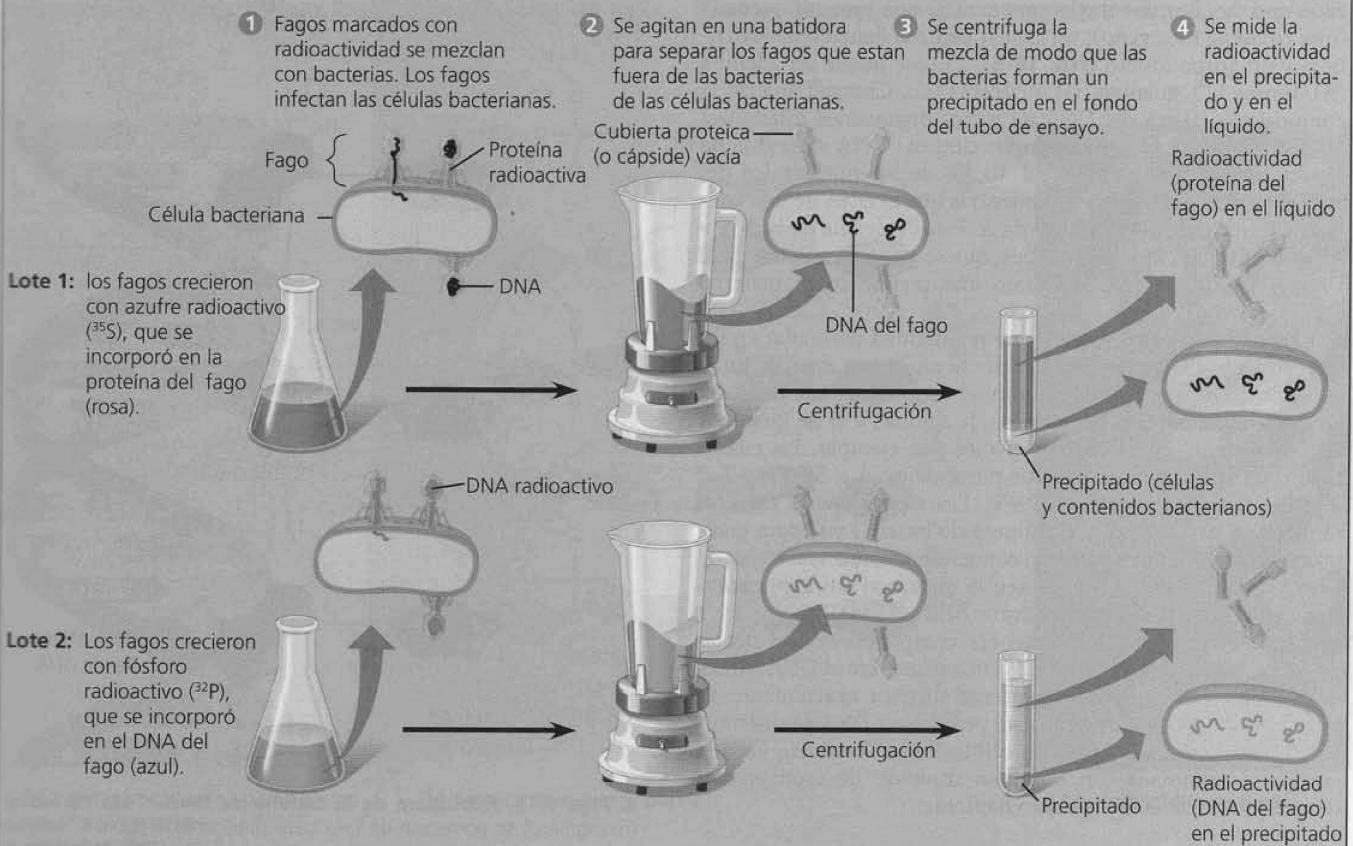
en la proteína del fago. Luego, de modo similar, se marcaba el DNA de un lote separado de T2 con átomos de fósforo radioactivo; debido a que casi todo el fósforo del fago se encuentra en su DNA, este procedimiento deja la proteína sin marcar. En el experimento se permitió que los lotes de T2 con proteínas y DNA marcados infectaran muestras separadas de células de *E. coli* no radioactivas. Poco, después del comienzo de la infección, los cultivos se mezclaron en una batidora para desprender cualquier parte de los fagos que permanecieran fuera de las células bacterianas. Luego se centrifugaron las muestras, forzando a las células bacterianas a formar un precipitado en el fondo de los tubos de centrifuga, pero permitiendo que los fagos libres y las partes de éstos, que son más ligeras, permanecieran suspendidos en el líquido o sobrenadante. Los científicos midieron entonces la radioactividad en el precipitado y en el sobrenadante.

Hershey y Chase encontraron que cuando las bacterias habían sido infectadas con fagos T2 que contenían proteínas marcadas con radioactividad, la mayoría de la radioactividad

Figura 16-4

Investigación **El material genético del fago T2 ¿es DNA o proteína?**

**EXPERIMENTO** En su famoso experimento de 1952, Alfred Hershey y Martha Chase utilizaron azufre y fósforo radioactivo para rastrear a la proteína y al DNA, respectivamente, de los fagos T2 que infectaban las células bacterianas.



**RESULTADOS** Las proteínas del fago permanecieron fuera de las células bacterianas durante la infección, mientras que el DNA del fago entró en las células. Cuando se cultivaron, las células bacterianas con DNA radioactivo del fago liberaron fagos nuevos con algo de fósforo radioactivo.

**CONCLUSIÓN** Hershey y Chase concluyeron que el DNA, no la proteína, actúa como el material genético del fago T2.

se hallaba en el sobrenadante que contenía partículas del fago (pero no bacterias). Este resultado sugería que la proteína del fago no entraba en las células huésped. Pero cuando las bacterias habían sido infectadas por fagos que contenían DNA marcado radioactivamente, la mayoría de la radioactividad se encontraba en el precipitado que contenía a las bacterias huésped. Este resultado sugirió que el DNA del fago entraba en las células huésped. Además, cuando estas bacterias se pasaban al medio de cultivo, la infección seguía su curso y *E. coli* liberaba fagos que contenían algo del fósforo radioactivo.

Hershey y Chase concluyeron que el DNA del virus se inyectaba dentro de la célula huésped durante la infección dejando fuera a la proteína. El DNA inyectado aporta la información genética que determina que las células produzcan DNA y proteínas virales nuevas, que se ensamblan en virus nuevos. Así, el experimento de Hershey y Chase proporcionó una evidencia poderosa de que los ácidos nucleicos, en lugar de las proteínas, constituyen el material hereditario, al menos para los virus.

### Evidencias complementarias de que el DNA es el material genético

Del laboratorio del bioquímico Erwin Chargaff procedieron evidencias ulteriores de que el DNA es el material genético. Ya se sabía que el DNA es un polímero de nucleótidos, integrado cada uno de ellos por tres componentes: una base nitrogenada (que contiene nitrógeno), un azúcar pentosa llamado desoxirribosa y un grupo fosfato (fig. 16-5). La base puede ser adenina (A), timina (T), guanina (G) o citosina (C). Chargaff analizó la composición básica del DNA de varios organismos diferentes. En 1947 comunicó que la composición del DNA varía de una especie a otra. Por ejemplo, el 30,3% de los nucleótidos del DNA humano tiene la base A, mientras que el DNA de una bacteria *E. coli* tiene solo el 26,0% de A. Esta evidencia de la diversidad molecular entre las especies, que se suponía ausente en el DNA, hizo de éste un candidato más creíble como material genético.

Chargaff encontró también una regularidad particular en las proporciones de nucleótidos dentro de una única especie. En el DNA de cada especie que estudió, el número de adeninas era aproximadamente igual al número de timinas y el de guaninas al de citosinas. En el DNA humano, por ejemplo, las cuatro bases estaban presentes en estos porcentajes: A = 30,3% y T = 30,3%; G = 19,5% y C = 19,9%. Las equivalencias entre el número de bases A y T y el número de bases G y C para cualquier especie determinada se conocieron como las *reglas de Chargaff*. Las bases para estas reglas quedaron sin explicación hasta el descubrimiento de la doble hélice del ADN.

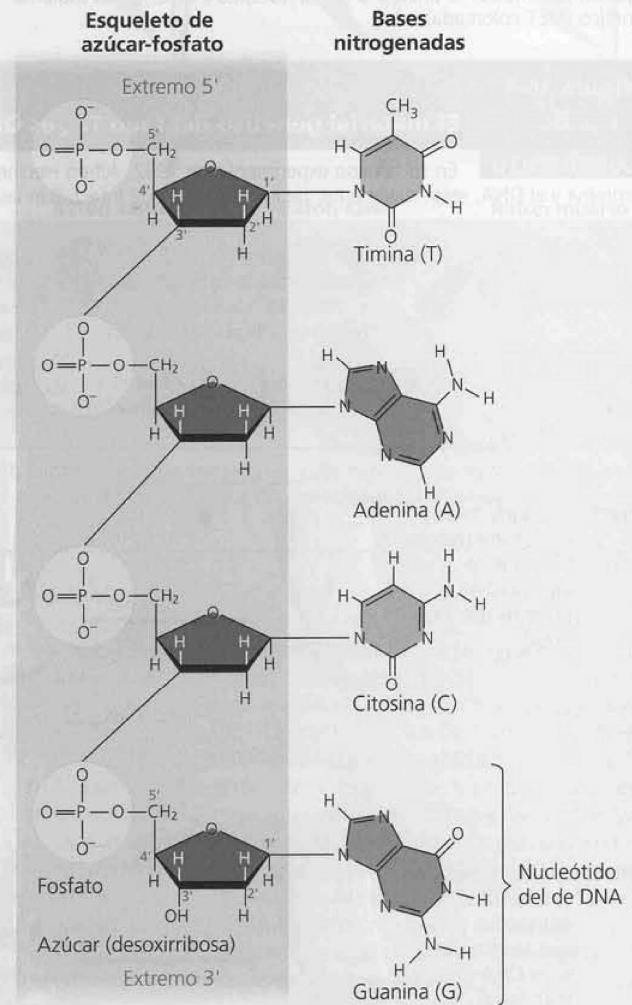
Otra evidencia circunstancial era compatible con el hecho de que el material genético en los eucariontes era el DNA. Antes de la mitosis, una célula eucarionte duplica exactamente su contenido de DNA y, durante este proceso, el DNA se distribuye en partes iguales en las dos células hijas. También, en una especie determinada, un conjunto diploide de cromosomas tiene el doble de DNA que uno haploide.

### Construcción de un modelo estructural de DNA: investigación científica

Una vez que la mayoría de los biólogos se convencieron de que el DNA era el material genético, el desafío consistió en el modo en que la estructura de éste podía explicar su papel en

la herencia. A principios de la década de 1950, la disposición de los enlaces covalentes en un polímero de ácido nucleico estaba bien establecida (fig. 16-5) y los investigadores se concentraron en descubrir la estructura tridimensional del DNA. Entre los científicos que trabajaban en el problema estaban Linus Pauling, en California, y Maurice Wilkins y Rosalind Franklin, en Londres. Sin embargo, los primeros en dar la respuesta correcta fueron dos científicos que eran relativamente desconocidos en aquella época: el norteamericano James Watson y el inglés Francis Crick.

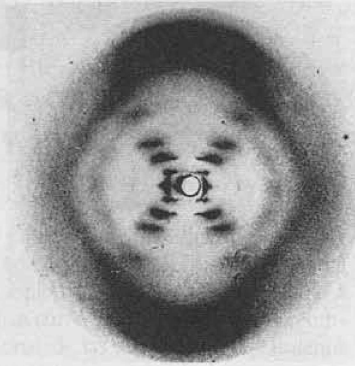
La breve pero famosa relación social que resolvió el enigma de la estructura del DNA comenzó después de que Watson viajara a la Universidad de Cambridge, donde Crick estaba estudiando la estructura de las proteínas con una técnica llamada cristalografía de rayos X (fig. 5-24). Mientras visitaba el labora-



▲ Fig. 16-5. Estructura de la cadena de DNA. Cada nucleótido (monómero) se compone de una base nitrogenada (T, A, C o G), el azúcar desoxirribosa (azul) y un grupo fosfato (amarillo). El fosfato de un nucleótido se une al azúcar del siguiente y forma un "esqueleto" de fosfato y azúcares alternados desde la que se proyectan las bases. La cadena de polinucleótidos tiene direccionalidad, desde el extremo 5' (con el grupo fosfato) hacia el extremo 3' (con el grupo -OH). 5' y 3' se refieren a los números asignados en los carbonos del anillo del azúcar.



(a) Rosalind Franklin



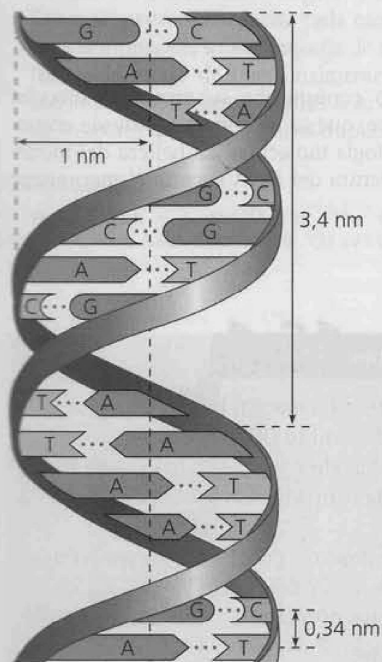
(b) Fotografía de Franklin del DNA mediante difracción de rayos X

▲ **Fig. 16-6. Rosalind Franklin y su foto de difracción por rayos X del DNA.** Franklin, una cristalógrafa de rayos X, tomó la foto que utilizaron Watson y Crick para deducir la estructura de doble hélice del DNA. Franklin murió de cáncer en 1958, cuando tenía solo 38 años. Su colega Maurice Wilkins recibió el Premio Nobel en 1962 junto con Watson y Crick.

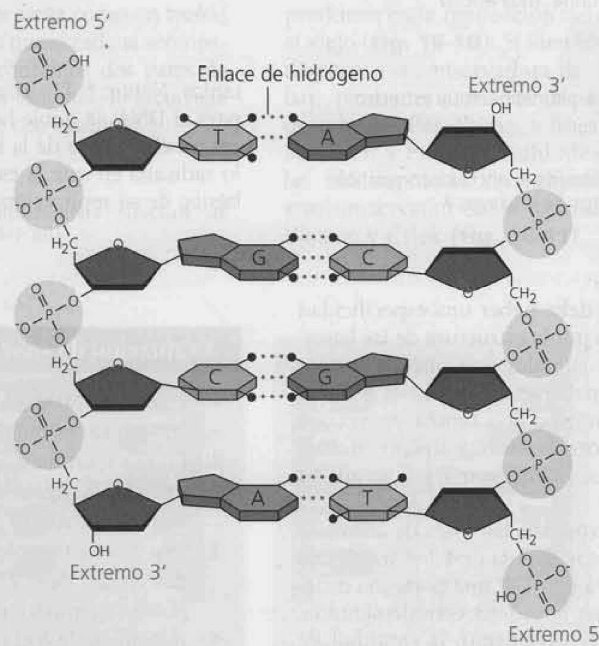
torio de Maurice Wilkins en el King's College de Londres, Watson vio una imagen de difracción con rayos X del DNA obtenida por una colega de Wilkins, llamada Rosalind Franklin (**fig. 16-6a**).

Las imágenes producidas por la cristalografía de rayos X no son en realidad fotografías de las moléculas. Los puntos y las manchas de la **figura 16-6b** fueron producidos por los rayos X difractados a medida que pasaban a través de las fibras alineadas del DNA purificado. Los cristalógrafos emplean ecuaciones matemáticas para traducir estos patrones en información acerca de las formas tridimensionales de las moléculas y Watson se hallaba familiarizado con los tipos de patrones que producen las moléculas helicoidales. Con un sola mirada a la foto de la difracción del DNA por rayos X de Franklin, no solo le dijo que el DNA era helicoidal en su forma sino que también le permitió deducir la anchura de la hélice y el espacio entre las bases nitrogenadas. La anchura de la hélice sugería que estaba construida por dos cadenas, en oposición al modelo de tres cadenas que Linus Pauling había propuesto recientemente. La presencia de dos cadenas es responsable del término ahora familiar de **doble hélice (fig. 16-7)**.

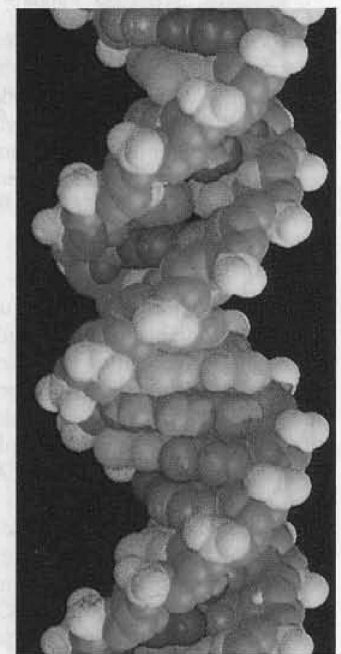
Watson y Crick comenzaron a construir modelos de doble hélice que fueran compatibles con las mediciones efectuadas con los rayos X y lo que se sabía sobre la química del DNA. Tras leer un informe anual que resumía el trabajo de Franklin supieron a partir de sus conclusiones que los esqueletos de azúcar-fosfato se encontraban en el exterior de la doble hélice. Esta disposición era atractiva porque colocaba las bases nitrogenadas relativamente hidrófobas en el interior de la molécula y, por tanto, alejadas de la solución acuosa circundante. Watson construyó un modelo con las bases nitrogenadas enfrentadas en el interior de la doble



(a) Características principales de la estructura del DNA



(b) Estructura química parcial



(c) Modelo tridimensional

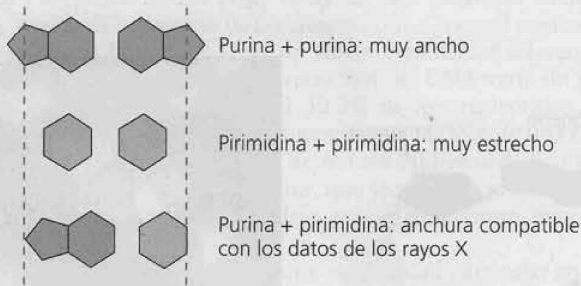
▲ **Fig. 16-7. La doble hélice.** (a) Las "cintas" de este diagrama representan los esqueletos de azúcar-fosfato de las dos cadenas de DNA. La hélice es "dextrógira", curvada hacia la derecha. Las dos cadenas se sostienen juntas por medio de enlaces de hidrógeno (líneas punteadas)

entre las bases nitrogenadas, que se encuentran apareadas en el interior de la doble hélice. (b) Para mayor claridad se muestran las dos cadenas desenrolladas en esta estructura química parcial. Nótese que las cadenas son antiparalelas, lo que significa que están orienta-

das en direcciones opuestas. (c) El apilamiento estrecho de los pares de bases está claro en este modelo de ordenador. Las atracciones de Van der Waals entre los pares apilados desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la unión de la molécula.

hélice (fig. 16-7). Se puede imaginar esta disposición como una escalera de cuerdas con peldaños rígidos. Las cuerdas laterales son los equivalentes de los esqueletos de azúcar-fosfato y los peldaños representan los pares de bases nitrogenadas. Ahora imagine la escalera retorcida en espiral. Los datos de los rayos X de Franklin indicaban que la hélice realizaba un giro completo cada 3,4 nm de su longitud. Con las bases separadas cada 0,34 nm, existen diez capas de pares de bases, o peldaños de la escalera, en cada giro de la hélice.

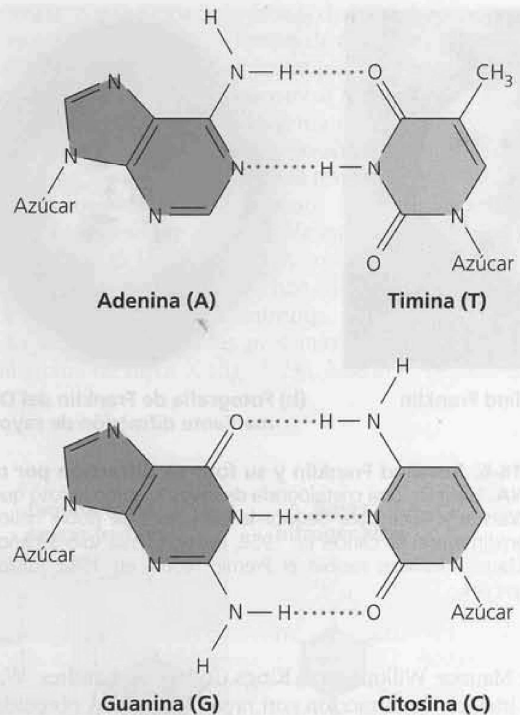
Las bases nitrogenadas de la doble hélice están apareadas en combinaciones específicas: adenina (A) con timina (T) y guanina (G) con citosina (C). Watson y Crick descubrieron esta característica clave del DNA, principalmente, por ensayo y error. Al principio, Watson imaginó que las bases se apareaban con sus iguales; por ejemplo, A con A y C con C; pero este modelo no se ajustaba a los datos de los rayos X, que sugería que la doble hélice tenía un diámetro uniforme. ¿Cuál es el requerimiento incompatible con el apareamiento de las bases con sus iguales? La adenina y la guanina son purinas, bases nitrogenadas con dos anillos orgánicos. Por otra parte, la citosina y la timina pertenecen a la familia de las bases nitrogenadas conocida como pirimidinas, que tienen un anillo simple. Así, las purinas (A y G) son doble de anchas que las pirimidinas (C y T). Un par purina-purina es muy ancho y un par pirimidina-pirimidina es muy estrecho para explicar el diámetro de 2 nm de la doble hélice. Sin embargo, el apareamiento de una purina con una pirimidina, da como resultado un diámetro uniforme:



Watson y Crick razonaron que debe haber una especificidad adicional del apareamiento dictada por la estructura de las bases. Cada base tiene grupos químicos laterales que pueden formar enlaces de hidrógeno con su acompañante apropiado: la adenina puede formar dos enlaces de hidrógeno con timina y solo con timina; la guanina forma tres enlaces de hidrógeno con citosina y solo con citosina. En esencia, A se aparea con T y G se aparea con C (fig. 16-8).

El modelo de Watson y Crick explicaba las bases de las reglas de Chargaff. Donde la cadena de la molécula de DNA tenga una A, la cadena complementaria tendrá una T. Y una G en una cadena se aparea siempre con una C en la cadena complementaria. Por tanto, en el DNA de cualquier organismo, la cantidad de adenina es igual a la cantidad de timina y la de guanina a la de citosina. Si bien las reglas de apareamiento de bases dictan la combinación de bases nitrogenadas que forman los "peldaños" de la doble hélice, no restringen la secuencia de nucleótidos a lo largo de cada cadena de DNA. La secuencia lineal de las cuatro bases puede variar de incontables maneras y cada gen tiene un orden único o secuencia de bases.

En abril de 1953, Watson y Crick sorprendieron al mundo científico con un artículo sucinto de una página en la revista bri-



▲ Fig. 16-8. Apareamiento de bases en el DNA. Los pares de bases nitrogenadas se mantienen juntos en una doble hélice de DNA por medio de enlaces de hidrógeno, como se muestra aquí.

tánica *Nature*.\* El artículo comunicaba su modelo molecular para el DNA: la doble hélice, que se ha convertido desde entonces en el símbolo de la biología molecular. La belleza del modelo radicaba en que la estructura del DNA sugería el mecanismo básico de su replicación.

### Evaluación de conceptos

1. ¿Cómo se produjo la transformación bacteriana en el famoso experimento de Griffith (fig. 16-2)?
2. En el experimento de Hershey y Chase con el virus bacteriano T2, ¿qué habría ocurrido si la proteína fuera el material genético?
3. Una mosca tiene los siguientes porcentajes de nucleótidos en su DNA: 27,3% A; 27,6% T; 22,5% G y 22,5% C. ¿Cómo demuestran estos números las reglas de Chargaff?
4. ¿Cómo explicó el modelo de Watson y Crick las bases de las reglas de Chargaff?

Véanse las respuestas en el Apéndice A.

\*J. D. Watson y F. H. C. Crick: "Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribonucleic Acids". *Nature* 171 (1953): 738.