

BRK-013 · Descifrar el código genético: de 1954 a 1966

BRK · Rupturas conceptuales

Juan Seguro · All Rights Reserved

Saber que una secuencia puede portar información hereditaria no nos dice cómo especifica una proteína. Cuatro tipos de nucleótidos y veinte aminoácidos comunes plantean un problema de correspondencia. Contar las disposiciones posibles puede restringir una respuesta, pero no determina qué disposición se asigna a cada aminoácido ni cómo realiza la célula esa asignación.

Entre 1954 y 1966, ese problema se volvió abordable experimentalmente. Las propuestas sobre la estructura del código se contrastaron con mutaciones, síntesis sin células, secuencias cortas de ARN y moldes preparados químicamente. Se pasó de patrones plausibles a asignaciones distinguidas experimentalmente, con varios métodos que aportaban distintas partes de la respuesta.

1. Una posibilidad combinatoria todavía no es un código

La propuesta de Gamow de 1954 relacionaba la estructura del ADN con posibles disposiciones que especificaran aminoácidos. Su importancia histórica reside en parte en hacer explícita la pregunta por la codificación. No debe presentarse como el mecanismo de traducción establecido experimentalmente. Un esquema geométrico puede ser ingenioso y, aun así, fallar como descripción de lo que hacen las células. [1]

El argumento elemental de recuento es útil, pero limitado. Cuatro símbolos dan cuatro unidades de un símbolo, dieciséis pares ordenados y sesenta y cuatro tripletes ordenados. Si deben representarse veinte asignaciones distintas de aminoácidos

mediante unidades de longitud fija, los pares son insuficientes y los tripletes bastan en número. Esa aritmética no demuestra que la naturaleza utilice tripletes.

Tampoco decide si las unidades se solapan, si hay separadores, dónde comienza la lectura o si unidades distintas pueden especificar el mismo aminoácido. Son preguntas estructurales adicionales. Un código no se descifra al advertir que una capacidad numérica supera a otra.

2. Las mutaciones ponen a prueba la organización de la lectura

El trabajo de Crick, Barnett, Brenner y Watts-Tobin de 1961 utilizó mutaciones y combinaciones de mutaciones para inferir propiedades generales del código. La recuperación de la función con determinadas combinaciones de adiciones y deleciones respaldaba la lectura en grupos sucesivos de tres. Era evidencia genética sobre la organización, no un diccionario completo de tripletes individuales. [2]

Una secuencia explicativa hace visible la lógica. Supongamos que un lector agrupa los símbolos como ABC DEF GHI JKL. Si se inserta un símbolo cerca del principio, cambian todas las agrupaciones posteriores. Si se elimina otro más adelante, puede restablecerse la agrupación original a partir de ese punto, aunque el segmento intermedio siga alterado. Añadir tres símbolos también puede conservar la agrupación posterior y cambiar el contenido local.

Esto ilustra la lógica del marco de lectura; no es una de las secuencias reales ni una de las mediciones fenotípicas del experimento. La interpretación real exigía atender a qué combinaciones de mutantes restauraban la función y qué mecanismos alternativos podían explicar el patrón. Recuperar la

función es una consecuencia observable a partir de la cual se infiere la organización de la secuencia.

3. Un molde sintético proporciona una asignación química

Los experimentos de Nirenberg y Matthaei de 1961 suministraron polirribonucleótidos sintéticos a un sistema de síntesis de proteínas sin células. El ácido poliuridílico, formado por nucleótidos de uracilo repetidos, dirigió la producción de un producto rico en fenilalanina. Junto con la interpretación emergente en tripletes, esto proporcionó una asignación de UUU a la fenilalanina. [3]

La preparación sin células importaba porque separaba una operación bioquímica específica de toda la complejidad de una célula viva. Los investigadores podían cambiar el ARN añadido y medir la incorporación a un producto. Un molde se convirtió en una entrada experimental, en lugar de ser únicamente un mensaje hipotético inferido de la herencia.

Pero la repetición de un solo símbolo deja muchas preguntas intactas. No establece todas las asignaciones, no distingue todas las posiciones iniciales posibles ni explica el aparato completo. El resultado es potente porque su alcance es específico: en las condiciones estudiadas, ese ARN sintético cambió qué aminoácido se incorporaba a un polipéptido.

4. Moldes más informativos requieren una química más informativa

Los polímeros sintéticos mixtos podían restringir las asignaciones mediante su composición, pero una mezcla conocida de bases no equivale a un orden conocido de bases. Distintos tripletes pueden contener las mismas cantidades de cada nucleótido. Por tanto, una

asociación estadística entre composición e incorporación de aminoácidos puede dejar ambigüedades de orden.

El programa de Khorana utilizó polinucleótidos con secuencias repetitivas definidas para hacer más informativa la entrada. Su conferencia Nobel de 1968 describe retrospectivamente ese trabajo. El avance pertinente fue el control de los patrones de secuencia, que permitía distinguir asignaciones candidatas mediante lo que producían los moldes. [4]

Por ejemplo, un patrón de dos símbolos repetido indefinidamente puede leerse en tripletes alternos. Un patrón repetido de tres símbolos permite tres marcos iniciales posibles. Estos casos contruidos muestran por qué las salidas deben interpretarse junto con la periodicidad del molde y las posibles posiciones de inicio. Una entrada químicamente ordenada puede seguir generando más de una lectura candidata.

Los ensayos de unión con tripletes cortos aportaron otro tipo de restricción: se podía estudiar el efecto de un triplete sobre la asociación de un ARN de transferencia aminoacilado con los ribosomas. La conferencia Nobel de Nirenberg describe cómo estos ensayos complementaban los experimentos de síntesis de proteínas. La unión y la síntesis completada son observables distintos, por lo que su concordancia informa más que la mera repetición de una medición. [5]

5. Convergencia sin un único experimento decisivo

A mediados de la década de 1960, el problema de las asignaciones se estaba resolviendo mediante la combinación de estos métodos. Las alteraciones genéticas restringían cómo se agrupaba el mensaje; los moldes sintéticos conectaban patrones de ARN con productos; los experimentos de unión ponían a prueba

asociaciones de tripletes individuales. Ninguno proporcionaba por sí solo todas las partes del mecanismo. [4,5]

Esta división del trabajo experimental también explica por qué la historia no debe organizarse como una carrera ganada por una persona. Preparar materiales, mantener sistemas bioquímicos activos, diseñar patrones de secuencia e interpretar combinaciones de mutantes eran contribuciones distintas a un problema inferencial común. La cadena de evidencia informa más que una lista de premios.

El resultado no mostró que la secuencia opere con independencia de la maquinaria. Los ARN de transferencia, las enzimas, los ribosomas y los procesos de inicio y terminación hacen físicamente efectiva la correspondencia. Una tabla impresa describe asignaciones regulares; no es un agente causal que se traduzca a sí mismo.

6. Lo que el desciframiento hizo posible

La ruptura conceptual fue la sustitución de una especulación sobre la codificación sin restricciones por relaciones entre secuencia y síntesis restringidas experimentalmente. Una asignación propuesta podía ahora cuestionarse cambiando un molde, examinando una mutación o comparando ensayos distintos. El código se convirtió en algo que podía investigarse relación por relación.

Ese logro también creó nuevas preguntas. ¿Cómo se realizan las asignaciones con suficiente fidelidad? ¿Cómo se reconocen los inicios y los finales? ¿Por qué tiene esa organización la correspondencia? Establecer un diccionario no respondió a todas esas preguntas, pero las transformó: dejaron de ser exigencias sobre una correspondencia desconocida y pasaron a ser

investigaciones de una correspondencia con estructura establecida experimentalmente.

Lectura relacionada

El artículo BRK 015, «La inmunidad se convierte en selección entre variantes biológicas», examina otro cambio en el que una relación biológica propuesta adquirió contrastaciones mediante la organización de células y moléculas.

Referencias

- [1] Gamow, G. "Possible Relation between Deoxyribonucleic Acid and Protein Structures." *Nature* 173, 318 (1954). <https://doi.org/10.1038/173318a0>
- [2] Crick, F. H. C., Barnett, L., Brenner, S., y Watts-Tobin, R. J. "General Nature of the Genetic Code for Proteins." *Nature* 192, 1227–1232 (1961). <https://doi.org/10.1038/1921227a0>
- [3] Nirenberg, M. W., y Matthaei, J. H. "The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 47, 1588–1602 (1961). <https://doi.org/10.1073/pnas.47.10.1588>
- [4] Khorana, H. G. "Nucleic Acid Synthesis in the Study of the Genetic Code." Conferencia Nobel (1968). <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1968/khorana/lecture/>
- [5] Nirenberg, M. W. "The Genetic Code." Conferencia Nobel (1968). <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1968/nirenberg/lecture/>