

DE LA DOBLE HÈLIX AL DOBLE DE LA VIDA?

José Pío Beltrán

Una mirada a la doble hèlix cinquanta anys després

La proposta del model de la doble hèlix per a l'estructura de l'ADN realitzada per Watson i Crick el 1953 va ser paradigmàtica perquè va obrir les portes al desenvolupament de la genètica molecular. En repassar com es va gestar la doble hèlix, una figura excepcional i controvertida destaca sobre les de Linus Pauling, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin i Francis Crick: James Watson, biòleg format amb Salvador Luria, sense coneixements matemàtics ni de física estructural, que amb 23 anys es va unir al laboratori de Francis Crick i el va convèncer de l'interès d'estudiar l'estructura de l'ADN. Només dos anys després van publicar el seu famós model en *Nature*. Watson no ha destacat mai com a científic experimental; no obstant això, el seu paper al capdavant del Cold Spring Harbor Laboratory i després com a director del National Center for Human Genome Research dels National Institutes of Health, on va aconseguir impulsar la iniciativa pública internacional per seqüenciar el genoma humà, dissipen qualsevol dubte sobre la seua excepcional intuïció científica més enllà d'alguns aspectes controvertits de la pròpia gènesi del model de la doble hèlix.

■ LA BIOLOGIA MOLECULAR ABANS DEL DESCOBRIMENT DE LA DOBLE HÈLIX

Hi ha un fil conductor de la genètica com a ciència del segle XX que condueix al desenvolupament de la biologia molecular cap al 1950 i, en les seues últimes dècades, al de la genètica molecular, antesala de la genòmica en el segle XXI. D'acord amb T.S. Kuhn (1971), la història és alguna cosa més que la cronologia vista com a dipòsit d'anècdotes i el desenvolupament científic és més que el procés gradual mitjançant el qual fets, teories i mètodes s'afegeixen al coneixement científic. Kuhn, distingeix entre "ciència normal", activitat de la majoria dels científics, i "investigacions

extraordinàries", que condueixen al que denomina un "canvi de paradigma", que estableix bases noves per a la pràctica de la ciència que donen lloc a les revolucions científiques. Mirem el desenvolupament de la genètica des d'aquesta perspectiva: sens dubte els treballs de Mendel sobre hibridacions amb plantes publicats el 1866 i redescoberts el 1900, de manera independent per De Vries, Correns i Von Tschermak, constitueixen un episodi extraordinari en la història de la ciència. Aquests investigadors havien trobat les regles que governen l'herència de caràcters físics pels éssers vius, cada u sense coneixement de la labor dels altres. Quan es disposaven a comunicar la seua troballa, van revisar "l'estat de l'art" del camp i es van emportar una sorpresa: van descobrir els treballs d'un *cert* Mendel, trenta-cinc anys abans! Els tres van prendre idèntica decisió i, amb una honradesa que mereix formar part de la història de la ciència, van abandonar tota pretensió d'originalitat i van presentar els seus treballs com a confirmació dels de Gregor Mendel.

■ ELS ACTORS DE LA PROPOSTA DE LA DOBLE HÈLIX

James Watson, en el seu apassionant i, en algun sentit, escandalós relat "La doble hèlix" reconeix que l'èxit de la proposta es degué principalment a cinc persones: Maurice Wilkins, Rosalind Franklin, Linus Pauling, Francis Crick i ell mateix. Per la seua banda,

Francis Crick ens va proporcionar un punt de vista més "reposat" sobre la gènesi del model de la doble hèlix i sobre les investigacions immediates a què va donar lloc (Crick, 1990). El 1950, l'interès dels químicofísics se centrava a desvelar l'estructura de les proteïnes, ja que, en general, es creia que constituïen les molècules bàsiques per a la transmissió de la informació genètica. Entre els laboratoris



© Juan Carbonell

Fotografia de la matrícula del coche de Francis Crick. Fixeu-vos en les lletres i el seu ordre!

més avançats en l'ús de les tècniques de difracció de raigs X, hi havia el Cavendish de la Universitat de Cambridge, amb el Nobel Lawrence Bragg al capdavant i Max Perutz, el cap de John Kendrew i del físic Francis Crick, a qui s'uniria el biòleg James Watson el 1951. En paraules de Watson, el treball molecular sobre l'ADN era "propietat" d'un altre físic, Maurice Wilkins, que treballava en el King's College de Londres. El treball estructuralista de Wilkins es basava en el de l'excel·lent cristal·lògrafa Rosalind Franklin. Les relacions personals entre Wilkins i Franklin, però, eren molt difícils. I si ens atenim a allò que Watson va escriure en "La doble hèlix" es pot pensar que Franklin tenia problemes també amb el grup del Cavendish pel fet de ser dona, competent, i tenir ambició científica. Aquesta situació s'ha presentat com un dels exemples històrics de discriminació per raó de sexe (Sayre, 1975) que va convertir Franklin en una icona feminista. La vàlua científica de Rosalind Franklin ha estat recuperada per al públic recentment per la seua biògrafa Brenda Maddox. Franklin va morir el 1958 als trenta-vuit anys; la seua mort prematura va fer més senzilla l'elecció del comitè Nobel, ja que la normativa del premi no permet concedir-lo a més de tres persones. A més, això passava quatre anys abans de la concessió el 1962 del premi Nobel de medicina i fisiologia a Watson, Crick i Wilkins. Tot fa pensar que Franklin va morir sense rebre el reconeixement directe de Watson i Crick, els quals, posteriorment, han confirmat que, sense els resultats de Franklin, no haurien pogut "descobrir" la doble hèlix. Franklin, fins i tot, va ignorar que Wilkins havia mostrat els seus propis resultats no publicats, com la famosa fotografia 51, a Watson i Crick. Un altre aspecte controvertit de la qüestió és que Max Perutz, que treballava en el Cavendish, permetera a Watson i Crick, al febrer de 1953, llegir el seu informe per al Medical Research Council que resumia el treball de Franklin.

A l'altre costat de l'Atlàntic, a l'Institut de Tecnologia californià (Cal Tech), Linus Pauling havia proposat l'estructura de l'hèlix "alfa" de les proteïnes sis anys abans que realment fóra "vista" en la reconstrucció per raigs X de l'estructura de la mioglobina. Es tracta d'una estructura semblant a un cilindre amb la cadena polipeptídica estretament enrotllada a l'interior. L'hèlix queda estabilitzada per enllaços de pont d'hidrogen entre els grups NH i CO de la cadena principal. Sens dubte aquesta va ser una font d'inspiració important per al plantejament teòric de l'estructura de la doble hèlix de l'ADN.

James Watson és la història vivent de l'ambició científica. El 1953, va ser potser el més agosarat del grup que va contribuir a la proposta de la doble hèlix. El 1986, científics més joves que ell s'oposaven, per im-



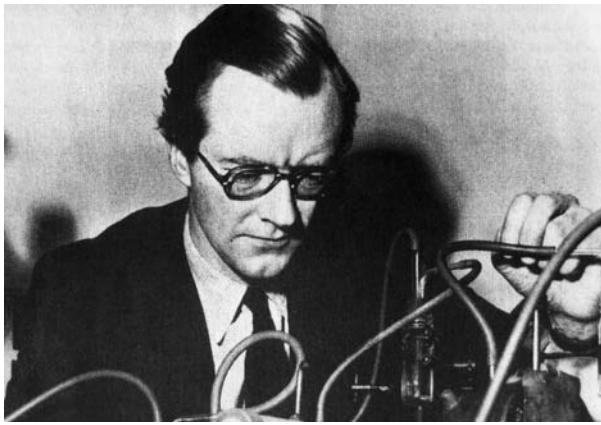
© Miguel Lorenzo

Escultura de Manuel Boix al campus de Burjassot, en homenatge a l'ADN.

madur, al projecte Genoma Humà, l'objectiu del qual era desxifrar la seqüència completa de l'ADN de l'home. Watson es va convertir en un dels seus primers partidaris i va aconseguir que el consorci públic internacional es posara en marxa (Watson, 2000a).

■ LA HIPÒTESI DE LA DOBLE HÈLIX I LA SEUA CONFIRMACIÓ EXPERIMENTAL

El conegut treball de Watson i Crick de 1953 "Molecular Structure of Nucleic Acids" comença així: "Volem suggerir una estructura per a la sal de l'ADN. Aquesta estructura posseeix noves característiques de considerable interès biològic". De fet, la publicació no fa més que plantejar un model hipotètic basat fonamentalment en el treball i les observacions d'altres. Un model meravellós, paradigma de la intuïció científica que, amb els anys, es mostraria correcte. És curiós que, quasi al mateix temps, Pauling i Fraser proposaven models d'hèlix tricatenàries per a l'ADN. Baste recordar el treball pioner de Pauling establint el model d'"alfa" hèlix monocatenari



En paraules de Watson, el treball molecular sobre l'ADN era "propietat" d'un altre físic, Maurice Wilkins (dalt), que treballava en el King's College de Londres.

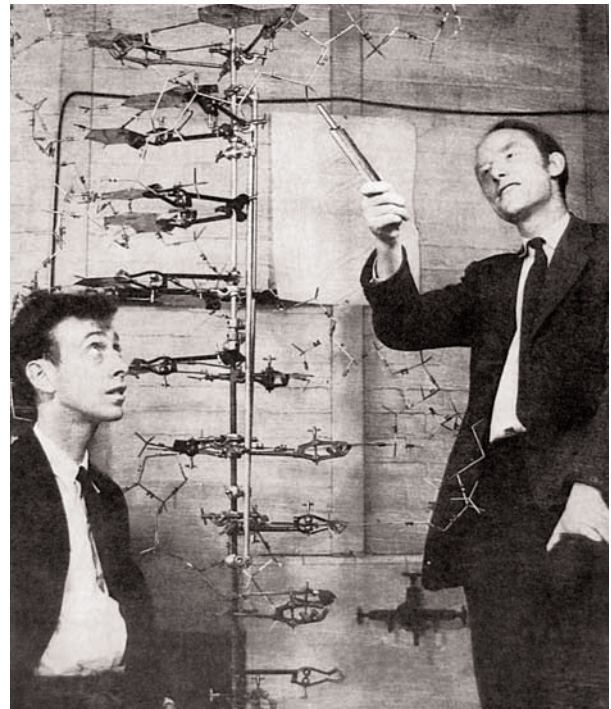
estabilitzat per enllaços de pont d'hidrogen per a les proteïnes. Algunes proteïnes semblaven tenir estructures en hèlix amb tres cadenes i això potser els va induir a proposar models tricatenaris per a l'ADN.

El model de Watson i Crick va proposar dues hèlixs enrotllades, cap a la dreta, al voltant del mateix eix, formades per residus de D-deoxiribofuranosa units per enllaços fosfodièster en les posicions 3' y 5'. Cada hèlix segueix aproximadament el model núm.1 de Furberg, és a dir, les bases queden a l'interior i els grups fosfat a l'exterior. Les dues hèlixs es mantenen unides per enllaços de pont d'hidrogen entre les purines d'una cadena i les pirimidines de l'altra a mesura que queden enfrontades dos a dos. El model es basa també en els treballs de Chargaff sobre composició i proporcions de purines i pirimidines de l'ADN.

Els autors van reconèixer que les dades publicades fins a la data sobre difracció de raigs X sobre ADN no eren de qualitat suficient per a contrastar el model. Només van fer una referència general d'agraïment als resultats no publicats de Franklin i Wilkins. Potser no podien ser més precisos.

La publicació d'aquest treball va estar acompanyada per treballs independents dels grups de Wilkins i Franklin. És curiós que en el treball de Wilkins no s'esmenta cap treball previ de la seua col·laboradora, a qui, d'alguna manera, degué marginar. D'igual manera el treball de Franklin no esmenta contribucions anteriors de Wilkins. Ambdós s'agraeixen els comentaris als seus respectius treballs. Aquest comportament, si més no enrarit, contrasta amb l'actitud dels científics que redescobriren Mendel esmentada més amunt.

Es pot dir que la proposta del model de la doble hèlix és "extraordinària" en el sentit que dona Kuhn a aquesta paraula. No obstant això, el treball original roman en



El model de Watson i Crick va proposar dues hèlixs enrotllades, cap a la dreta, al voltant del mateix eix, formades per residus de D-deoxiribofuranosa units per enllaços fosfodièster en les posicions 3' i 5'.

l'ostracisme i a penes és citat en publicacions rellevants fins després de 1960.

Convé recordar ara la penúltima frase del dit treball: "No ha escapat a la nostra comprensió que l'aparellament específic postulat –en la doble hèlix– suggereix immediatament un possible mecanisme per a la còpia del material genètic." El 1958, Matt Meselson, deixeble de Pauling i de Frank Stahl, va demostrar, mitjançant tècniques isotòpiques i de centrifugació en gradient, que la replicació de l'ADN succeïa experimentalment d'acord amb el que preveu el model de la doble hèlix. El 1959, Arthur Kornberg i els seus col·laboradors van descobrir l'enzim ADN polimerasa i, el 1961, M. Nirenberg i J. H. Matthaei van provar que un triplet de nucleòtids codifica la incorporació d'un aminoàcid a les proteïnes, establint les bases per a desxifrar el codi genètic. Tots aquests treballs abonen i confirmen el model de la doble hèlix. El nou paradigma és acceptat, i el 1962, nou anys després de la proposta, James Watson, Francis Crick i Maurice Wilkins reben el premi Nobel.

■ LES CONSEQÜÈNCIES DEL DESCOBRIMENT: DE LA GENÈTICA MOLECULAR A LA GENÒMICA

El 1966, només tretze anys després de la proposta sobre l'estructura de l'ADN, diversos investigadors van

establir l'essència del codi genètic i de la maquinària per a la seua traducció, és a dir, de quina manera les quatre lletres de l'alfabet de l'ADN determinen les seqüències lineals dels aminoàcids en les proteïnes.

El repte de la genètica per al segle XXI és descobrir els processos genètics que sustenten la vida. Per a això, ens farà falta alguna cosa més que un coneixement concret de gens o de circuits de gens. És necessari situar aquest coneixement en el context de tot el sistema: el genoma, els genomes. La progressió realitzada als laboratoris i empreses és de vertigen. Es va començar pels sistemes model d'experimentació en biologia. El 1996, vam conèixer la seqüència completa del genoma del llevat *Saccharomyces cerevisiae*; la del bacteri *Escherichia coli* el 1997; la del cuc *Caenorhabditis elegans* el 1998; l'any 2000 les de la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* i la planta *Arabidopsis thaliana*; el 2002, la de l'arròs; i entre 2001 i 2003, una cosa que semblava impensable: la seqüència completa, els tres mil cent milions de parells de bases del genoma humà.

La vida i la mort de cada individu està escrita en el seu genoma de la mateixa manera que el genoma humà conté la clau de la nostra humanitat. Per als interessats a conèixer com es van gestar des del punt de vista científic, sociopolític i econòmic els grans consorcis sobre el genoma humà, el públic –liderat entre altres pels National Institutes of Health i el Wellcome Trust, entre altres– i el privat –per l'empresa Celera Genomics de Craig Venter– recomane l'excitant lectura del llibre *ADN*, de J. D. Watson i A. Berry, (2003) i la contribució de J. Peretó (2003).

S'han desenvolupat noves tecnologies per a poder conèixer el conjunt dels gens expressats en qualsevol ésser viu o en alguna de les seues parts en diferents estats de desenvolupament o de condicions vitals. Disciplines com la proteòmica o la metabolòmica, que tenen per objecte conèixer el conjunt de molècules directament responsables de les funcions o disfuncions biològiques en cada moment, una vegada que s'expressa un conjunt determinat de gens, ens sorprenen cada dia amb els seus avenços. L'anàlisi massiva de gens està donant lloc a l'aparició de noves disciplines de caràcter integrador, com la genòmica ambiental o "Envirogenomics". La Unió Europea acaba d'iniciar una aproximació d'aquest tipus per a identificar individus susceptibles a l'asma infantil, una malaltia important que ja ha estat relacionada amb disfuncions a nivell genètic. No obstant això, perquè la malaltia curse, es necessita la interacció amb factors ambientals. La genòmica ambiental tractaria en el futur d'inte-

CONTRIBUIRÀ LA GENÈTICA MOLECULAR A FER QUE ACONSEGUIM UNA VIDA MÉS LONGEVA EN CONDICIONS SALUDABLES?

grar el que coneixem a nivell de factors genètics amb factors de risc mediambiental, factors familiars i personals de l'individu en qüestió, com l'edat, el sexe o l'ètnia, i amb el seu estil de vida, incloent-hi factors com la dieta. La possibilitat de comprendre el desenvolupament de malalties a nivell individual hauria de conduir els serveis sanitaris a establir estratè-

gies pal·liatives més eficaces i a disminuir el cost socioeconòmic de les malalties. També obtindrem una millor qualitat de vida per als ciutadans. Estimacions recents situen l'edat límit per als individus de l'espècie humana al voltant dels cent vint anys. En els anys cinquanta, quan vam poder comprendre l'estructura de l'ADN, la vida mitjana dels homes en el món desenvolupat se situava en uns seixanta anys. Contribuirà la genètica molecular a fer que aconseguim una vida més longeva en condicions saludables?

A partir d'aquí, pensar els límits de la intervenció sobre el genoma humà a mesura que la biotecnologia i l'enginyeria genètica perfeccionen les seues capacitats experimentals és tasca de tots i, sens dubte, serà objecte de debats ètics, ideològics i jurídics apassionants en el futur immediat (Bertranpetit, 2003). ☺

BIBLIOGRAFIA

- EVERY, O. T.; C. M. MACLEOD; M. MCCARTY (1944): "Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of Transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III", *J. Exp. Med.*, 79: 137-158.
- BERTRANPETIT, J. (2003): "Desacralizando el genoma: una visión evolutiva sobre la intervención genética en los humanos", *Pasajes de Pensamiento Contemporáneo*, tardor: 5-16. Universitat de València.
- CRICK, F. (1990): *What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery*.
- DENNIS, C.; Ph. Campbell (eds.) (2003): "The double helix – 50 years", *Nature*, 421: 395-453.
- DISCHE, Z. (1976): "In Reflections on Biochemistry" (eds.: Kornberg, A.; B. L. Horecker; L. Cornudella, J. Oró), Pergamon Press, pp. 215-225.
- FRANKLIN, R. E.; R. G. GOSLING (1953): "Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate", *Nature*, 171: 740-741.
- KUHN, T. S (1971): *La Estructura de las Revoluciones Científicas*, Mèxic, D. F., Ed. Fondo de Cultura Económica.
- MADDOX, B. (2002): *Rosalind Franklin. The Dark Lady of DNA*, Harper Collins Ed., 304 pp.
- PERETÓ, J. (2003): "¿Tras el genoma qué?", *Pasajes de Pensamiento Contemporáneo*, tardor, Universitat de València, pp. 116-121.
- SAYRE, A. (1975): *Rosalind Franklin and DNA*, Nova York, Ed. W. W. Norton & Co.
- WATSON, J. D.; F. CRICK, (1953): "Molecular structure of nucleic acids", *Nature*, 171, pp. 737-738.
- WATSON, J. D. (2000a): "The Double Helix Revisited", *Time*, juliol, 3.
- WATSON, J. D. (2000b): *La Doble Hélice*, Madrid, Ed. Alianza Editorial. (Versió original: *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*, Weidenfeld & Nicholson, Gran Bretanya, 1968.
- WATSON, J. D.; BERRY, A. (2003): *ADN. El secreto de la vida*, Ed. Taurus.
- WILKINS, M. H. F.; A. R. STOKES; H. R. WILSON (1953): *Molecular Structure of Deoxyribose Nucleic Acids*

José Pío Beltrán: Professor d'Investigació del CSIC. Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de Plantes (UPV-CSIC).