

LA COLLITA DEL 53 I LA CIÈNCIA OBLIDADA

Manuel Costa*

Recentment hem tancat el cicle de conferències que, organitzat per la Càtedra de Divulgació de la Ciència de la Universitat de València, celebrava el cinquantè aniversari de la publicació, el 25 d'abril de 1953, en el número 4.356, volum 171, pàgines 737 a 738 de la revista *Nature*, de l'article "A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid". James Dewey Watson i Francis Harry Compton Crick hi donaven a conèixer "el seu descobriment": que la molècula de DNA era formada per dues cadenes antiparal·leles, complementàries, que s'enrotllen sobre un eix comú de simetria en una conformació de doble hèlix. Però repasant aquest número i volum de la revista, crida l'atenció que sota el títol general de "Molecular Structure of Nucleic Acids", a banda del ja esmentat article de Watson i Crick, n'apareixen dos més; un en les pàgines 738 a 740, de M. H. F. Wilkins, R. Stokes i H. R. Wilson, sobre l'estructura molecular dels àcids desoxipentosanucleics en què denuncien la configuració helicoidal de la cadena polinucleotídica, observada per estudis de difracció de raigs X. L'altre article apareix en les pàgines següents, 740 a 742, i està signat per Rosalind E. Franklin i R. G. Gosling. Tracta sobre la configuració molecular del timonucleat sòdic i posa de manifest, mitjançant diagrames de raigs X, l'estructura helicoidal del desoxiribonucleat sòdic del tim de vedella.

Sens dubte, l'aportació de Watson i Crick va marcar l'inici d'una nova era en la biologia i va donar entrada de forma aclaparadora i imparabla al desenvolupament de la biologia molecular, però arrear quedaven noms d'investigadors que d'una manera o altra van anar encaixant les peces del complicat entramat que portaria els dos protagonistes esmentats a la troballa final, que, com altres grans descobriments, també presenta costats foscos. Pel camí van quedar una gran quantitat de científics que van representar el paper de "comparses" i "extres", alguns amb talla de gegant, els noms dels quals han quedat en segon lloc en l'apassionant aventura de la investigació sobre l'origen de la vida. Aquí hi ha noms com el de Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), descobridor dels raigs X, als quals tant deu la comprensió de les estructures cristal·lines per difracció d'aquests raigs, com van demostrar Arnold Sommerfeld (1868-1951),

Walther Friederich (1883-1968) o Paul Knipping (1883-1931) entre altres. Sense oblidar els Bragg, pare (William Henry Bragg, 1862-1942) i fill (William Lawrence Bragg, 1890-1971), i els grups que van treballar al Laboratori Cavendish de Cambridge, entre els quals cal esmentar Desmond Bernal (1901-1971) i Max Perutz (1914-2001), personatges fonamentals, com s'ha dit, de la "connexió fisicoquímica"

No. 4356 April 25, 1953 NATURE 737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

*Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1925).

*Lougnot-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astr. Soc., Geophys. Supp.*, **6**, 226 (1949).

*Von Arz, W. S., *Woods Hole Papers in Phys. Oceanogr. Meteor.*, **11** (3) (1950).

*Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxy-ribose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's "standard configuration", the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{2,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.


It is probably impossible to build this structure with ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{3,4} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

L'aportació de Watson i Crick va marcar l'inici d'una nova era en la biologia i va donar entrada de forma aclaparadora i imparabla al desenvolupament de la biologia molecular. En la imatge, la primera plana de l'article de Watson i Crick.

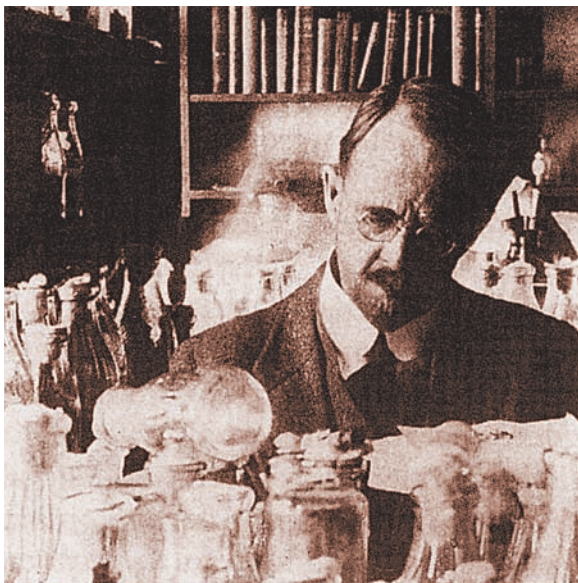
del descobriment de l'estructura del DNA (Sánchez Ron, 2003). Encara que en tota aquesta trama també representarien un important paper alguns personatges del California Institut of Technology (Caltech), com Linus Pauling (1901-1994), que, entre altres aportacions, va definir l'hèlix alfa com a estructura bàsica de les proteïnes, i del King's College de Londres, com Maurice Wilkins (1916), i sobretot Rosalind Franklin (1920-1958), la gran oblidada del DNA, la memòria de la qual ha recuperat recentment Brenda Maddox en una excel·lent biografia (Maddox, 2002).

Si analitzem la història de les ciències en general, i de la biologia en particular, trobarem que fets com els comentats es repeteixen en el llarg i tortuós camí que ha recorregut la investigació des dels seus orígens. Sobre els descobriments científics tenen una gran influència les circumstàncies polítiques, socials, econòmiques i culturals, la qual cosa fa que alguns d'ells tinguin transcendència passats molts anys des que es van produir. És ben conegut el cas de Gregor Mendel, els treballs del qual no sols van ser ignorats, sinó que també van ser durament criticats pels seus contemporanis, entre ells el botànic suís Karl von Naegeli, a qui Mendel havia enviat els seus manuscrits abans de publicar-los. Van haver de passar trenta-quatre anys des de la seua publicació i setze de la seua mort perquè els redescobriera, l'any 1900, Hugo de Vries, qui no sols va donar a conèixer el treball de Mendel, sinó que, en la seua teoria de les mutacions, reconeixia dos tipus de variacions, unes ambientals

que no es transmetien de pares a fills, i altres, les mutacions, transmissibles de pares a fills. Així va recuperar les teories del monjo del convent de Brno.

Al mateix temps que De Vries a Holanda, Karl Correns a Alemanya i Eric Tschermak a Àustria contribuïren al retrobament i a la valoració de l'obra de Mendel. Tant De Vries com Mendel van ser recuperats de nou per Thomas Hunt Morgan (1866-1945), el 1926, quan va descobrir que els gens es transmeten a través dels cromosomes, descobriment que confirmava les lleis de l'herència i que establia les bases de la genètica experimental moderna.

També Charles Darwin va tenir els seus antecessors oblidats; ni tan sols el gran Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) és prou recordat, i això que va ser el primer que va sostenir la transmissió hereditària dels caràcters adquirits (lamarckisme). Però en aquesta galeria de científics oblidats és necessari recordar Alfred Russell Wallace (1823-1913), qui, al costat de Rosalind Franklin, representa el victimisme de dues de les grans icones científiques, el darwinisme per a Wallace i el DNA per a Franklin. Wallace, incansable viatger, va concebre, independentment de Darwin, el principi de la selecció natural i quasi al mateix temps que aquest va presentar les seues observacions en la



Els principals protagonistes del descobriment del DNS. Dalt, Thomas H. Morgan treballant al seu laboratori. A la dreta, Rosalind Franklin, junt amb Francis Crick, Maurice Wilkins i James Watson.



Societat Lineana de Londres i va publicar *Contribucions a la teoria de la selecció natural* el 1870. Abans, l'any 1858, havia enviat a Darwin les seues observacions sobre les Moluques, la qual cosa va fer que aquest accelerara la teoria de la selecció natural. Gràcies als seus viatges, Wallace va posar de manifest la influència de la separació històrica de les terres emergides i dels mars sobre la genealogia de les espècies, i a la seua obra *El darwinisme*, publicada el 1889, va criticar la teoria de Darwin. Encara que Wallace haja estat oblidat, és de justícia reconèixer que ambdós han de compartir la paternitat de la teoria de l'evolució.

Però el desenvolupament de la ciència no sols fa desaparèixer i oblidar personatges, també desapareixen camps científics. I això en biologia és especialment espectacular, ja que l'inici i posterior desenvolupament de la biologia molecular ha anat deixant pel camí àrees científiques que antany van tenir gran importància. Però la seua desaparició no és deguda al fet que hagen deixat de ser útils o d'interès per al coneixement o la investigació, és senzillament que l'ímpetu i la força amb què han irromput a l'escenari científic les noves ciències ha eclipsat la resta de l'activitat científica. Les possibilitats que van obrir els avenços en biologia molecular i genètica després del descobriment de l'estructura del DNA van ser enormes, encara que la influència del DNA es va redescobrir quan va ser sintetitzat *in vitro* per Arthur Kornberg l'any 1960 i sobretot amb la "manipulació" de la complexa molècula mitjançant les tècniques del DNA recombinant en la dècada dels setanta. Aquest va ser el punt de partida de l'espectacular desenvolupament de la biotecnologia. Això va fer caure activitats científiques que en el camp de la biologia havien tingut una enorme importància, com van ser la botànica, la zoologia i la mateixa fisiologia vegetal, que van passar a convertir-se en ciències no útils, i per a sobreviure van haver de canviar els seus objectius i passar de l'estudi de les plantes i els animals al de les molècules. Aquestes ciències van arrossegar en la seua caiguda els investigadors que no van ser capaços de reconvertir-se i lliurar-se als nous objectius científics, més rendibles i millor tractats per les noves directrius de les polítiques científiques. En la seua caiguda també van arrossegar les matèries que s'ocupaven d'aquests

**«ACTUALMENT ES PRODUUEIX
UN CLAR DESEQUILIBRI
ENTRE CIÈNCIA
I TECNOLOGIA, FAVORABLE
A AQUESTA ÚLTIMA,
DE TAL MANERA QUE AVUI
A LA UNIVERSITAT I ALS
CENTRES D'INVESTIGACIÓ
HI HA MOLTS TECNÒLEGS
I POCs CIENTÍFICS»**

aspectes científics, de tal manera que a poc a poc van anar perdent importància i crèdits fins a la seua desaparició en la nova organització dels plans d'estudis universitaris. De resultes de tot això, actualment es produeix un clar desequilibri entre ciència i tecnologia, favorable a aquesta última, de tal manera que avui a la universitat i als centres d'investigació hi ha molts tecnòlegs i pocs científics. La situació actual ha fet exclamar a Melvin T. Tyree, quan va rebre el premi

Marcus Welleberg: "Cinquanta anys després de l'adveniment de la genètica molecular hem eliminat dels plans d'estudi de la majoria de les universitats disciplines tals com la taxonomia, l'anatomia i la fisiologia de la planta completa. Encara mantenim l'ecologia però es va debilitant per la desviació de fons cap a la genètica molecular" (Tyre, 2003).

Cap a on cal anar? Què podem fer perquè les ciències avancen en igualtat, amb fortalesa i qualitat cap al futur? Potser la resposta a aquestes preguntes la té de nou Melvin Tyre, qui planteja el perill de la poca integració entre les àrees de coneixement i de l'aïllament que s'hi està produint. I així en el discurs de recepció del premi Marcus Welleberg realitza un advertiment que hauria de ser tingut molt en compte per tota la comunitat científica: "És necessari que anatomistes, morfòlegs, taxònoms, fisiòlegs i altres científics que treballen en la biologia tradicional establisquen una estreta col·laboració amb els genètics moleculars, i cal donar bons incentius a tots ells perquè puguen treballar junts. Necessitem que aquestes persones estiguen constantment en contacte i treballen en col·laboració perquè puguen integrar els seus estudis a diferents nivells d'organització, des de la genètica molecular a la fisiologia i l'ecologia". Serà l'única manera d'aconseguir una ciència més justa i equilibrada, amb una major possibilitat de futur. ☺

* Vicerector de Política Científica i Cooperació Internacional

BIBLIOGRAFIA

- MADDOX, Brenda (2002): *Rosalind Franklin. The Dark Lady of DNA*, Harper Collins.
- SÁNCHEZ RON, J. M. (2003): "La conexión físico-química del descubrimiento del ADN", en GARCÍA BARRENO, P. (dir.): *50 años de ADN. La doble hélice*, Madrid, Espasa Forum.
- TYRE, M. T. (2003): "Walleberg Prize acceptance speech. The future of Biology: reason for concern", *Plant physiology* 131: 3-5.