

Barbara McClintock

Roser González-Duarte

Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.

Barbara McClintock (1902-1992) va ésser la tercera filla de Sara Handy i Benjamin. La seva mare provenia d'una família coneguda de Nova Anglaterra, amb membres influents a la societat dels descendents del Mayflower i amb marins de renom entre els seus avantpassats. Sara Handy es va casar contra la voluntat del seu pare, ministre de l'Església congregacionista, amb un "estranger" descendent d'immigrants britànics que estudiava medicina, Thomas Henry McClintock. No havia acabat la carrera i els primers anys de casats van ésser difícils des del punt de vista econòmic, ja que van tenir quatre fills entre 1898 i 1904. La senyora Handy, que era una pianista excel·lent, es va haver de dedicar a fer classes de piano per tal de millorar els ingressos familiars. Aclaparada per la situació econòmica va dissuadir les dues primeres filles, Marjorie i Mignon, totes dues escolars brillants, que anessin a la universitat. Volia que es casessin i temia que una educació universitària dificultaria el matrimoni. Tanmateix, la seva influència no va ésser suficient en el cas de Barbara, que desoïnt els seus consells i amb el suport del pare, es va matricular a la Facultat d'Agricultura de la Universitat Cornell, el 1919.

La relació de Barbara McClintock amb la seva mare no va ésser mai fàcil. Quan tenia només tres anys els seus pares van decidir portar-la a viure amb els seus oncles paternals a Massachusetts. Havia nascut el quart fill dels McClintock i la mare, al límit de les seves forces, se sentia incapaç de cuidar-los tots. No era una solució fàcil, però els escassos recursos econòmics no permetien cap altra mena d'ajuda. Potser aquest incident va marcar la seva manera d'ésser: Barbara McClintock sempre va ésser una persona solitària, decidida i autosuficient.

La Universitat Cornell havia estat, juntament amb la de Chicago, pionera en l'acceptació de dones com a alumnes. El 1872 s'hi va matricular la primera i l'any que es va llicenciar Barbara McClintock (1923) ho van fer 74 dones d'un total de 203. A la Facultat d'Agricultura les dones representaven el 25% de l'alumnat. La Universitat Cornell li va satisfer totes les expectatives intel·lectuals i humanes, i el contacte directe amb la ciència la va entusiasmar. No només es va dedicar en cos i ànima a l'estudi i es va matricular de totes les assignatures al seu abast, sinó que va decidir començar la tesi doctoral al Departament de Botànica, sota la supervisió d'un citogenetista, Lester Sharp. Amb una perseverança infinita va modificar diversos mètodes de tinció cromosòmica ja descrits i va aconseguir identificar alguns cromosomes del blat de moro, la qual cosa no només era un assoliment tècnic molt important, sinó que li obria un nou escenari per estudiar la morfologia i el comportament cromosòmics. El 1927, quan encara no havia fet els vint-i-cinc anys, va obtenir el títol de doctora en botànica per la Universitat Cornell i li van oferir un contracte de professora ajudant en aquella universitat mateix.

El 1910, poc després de redescobrir-se les lleis de Mendel, Thomas H. Morgan, en col·laboració amb investigadors de gran talla intel·lectual com C. B. Bridges, A. Sturtevant i H. J. Muller, inicia la seva recerca pionera amb *Drosophila*, la mosca del vinagre, a la Universitat de Colúmbia (Nova York). Al laboratori que van anomenar *Fly Room* ('l'habitació de les mosques') van realitzar una infinitat d'encreuaments amb mutants del color d'ulls en *Drosophila*, demostrant com els gens, fins aleshores invisibles i de naturalesa desconeguda, s'heretaven i es correlacionaven amb l'herència dels cromosomes, que eren unitats físiques discretes, visibles, i presents en tots els nuclis de les cèl·lules. En clara confrontació amb les idees predominants de l'època, va demostrar que els cromosomes contenen la informació genètica i, per tant, la base física dels factors hereditaris o gens. D'aquests descobriments neix una nova branca de la biologia, la citogenètica, que obre noves vies d'estudi sobre el comportament dels cromosomes i facilita l'inici del mapatge dels gens en tots els organismes.

Barbara McClintock coneixia amb detall els experiments de Morgan, i un cop finalitzada la tesi doctoral, es

Correspondència: Roser González-Duarte
Departament de Genètica
Facultat de Biologia
Universitat de Barcelona
Avda. Diagonal, 645
08028 Barcelona
Adreça electrònica: rgonzalez@ub.edu

va proposar continuar els treballs anteriors i estudiar, a imatge dels experiments amb *Drosophila*, el comportament cromosòmic i la localització de gens en els cromosomes del blat de moro. Emprant una nova tècnica de tinció, McClintock va identificar tots els cromosomes del blat de moro i, a partir de mutants induïts per raigs X, va relacionar els resultats d'encreuaments genètics amb el comportament cromosòmic. Més endavant, superant tota mena de dificultats experimentals, va ésser la primera a demostrar que la base de l'intercanvi d'informació genètica durant la formació de les gàmetes (anomenat *recombinació genètica*) es deu a un intercanvi físic entre fragments cromosòmics. Aquests resultats, confirmats posteriorment en *Drosophila*, es van generalitzar a altres organismes de reproducció sexual. En conseqüència, va elevar el blat de moro, al costat de *Drosophila*, a la categoria d'organisme model en genètica.

Els treballs que Barbara McClintock va publicar al voltant de 1930 li van conferir una àmplia fama i la van consolidar com la millor citogenetista dels Estats Units. Proves d'aquest reconeixement són el nomenament el 1939 com a vicepresidenta de la *Genetics Society of America* (GSA), el fet que l'escollissin membre de la prestigiosa *National Academy of Sciences* dels Estats Units el 1944, i finalment, el 1945, el nomenament com a presidenta de la GSA.

Aquest reconeixement, fruit merescut de la seva intel·ligència, esforç i perseverança, era més difícil de mantenir per a una científica que per a un científic. Un exemple és el fet que, essent ja vicepresidenta de la GSA i professora adjunta contractada a la Universitat de Missouri, el fet que una dona amb nom i cognoms idèntics aparegués a la secció d'anuncis de noces d'un diari local va dur el director del seu departament a suposar que era ella qui es casava i va amenaçar d'acomiar-la, una reacció impensable si hagués estat un home. Encara que el fet de no ésser ella la va salvar, no va ésser per gaire temps; quan se'n va anar el cap de la seva unitat, no li van renovar el contracte. El 1941 Barbara McClintock va marxar de la Universitat de Missouri per anar a engrossir les llistes de l'atur.

Poc després rep una oferta de feina al *Carnegie Department of Genetics* del prestigiós *Cold Spring Harbor Laboratory* (CSHL), a Long Island, Nova York, prop del no menys conegut Departament de Genètica de la Universitat de Colúmbia, on conservava bons amics i col·legues com T. H. Morgan i M. Rhoades. Al CSHL, McClintock segueix els estudis del comportament dels cromosomes i dels fragments cromosòmics durant la divisió cel·lular. Analitza l'herència del color dels grans (les llavors) de la panotxa del blat de moro i el 1945-1946 descobreix un parell de loci genètics (anomenats *Ac-Ds*) que produeixen mutacions espontànies i reversibles (mutacions "inestables"), donant lloc a taques més o menys extenses de pigmentació en les llavors i en les

fulles de les plantes adultes. McClintock dedueix que aquests loci regulen l'activitat d'altres gens, entre d'altres els de la pigmentació. La dificultat de mapar-los, però, i l'abundància i la variabilitat de les taques que produïen era inusual i d'explicació difícil sota el prisma de la genètica clàssica. El 1948 conclou que aquests llocs cromosòmics no són, en realitat, llocs concrets en els cromosomes sinó elements o fragments que canvien de localització. Hipotetitzava que la base genètica dels patrons inestables de pigmentació era la mobilització concertada d'aquests segments cromosòmics, que ella va anomenar *elements de control* (avui *transposons*), que anaven d'un lloc a l'altre dins del mateix cromosoma i que eren capaços fins i tot de "saltar" d'un cromosoma a l'altre. A més, aquests elements influïrien en l'activitat d'altres gens, activant-los o reprimint-los, com per exemple en els gens que controlen la pigmentació. A partir d'això postula la presència d'un gran nombre d'aquests elements de control en els cromosomes, que es mobilitzarien (avui es "transposen") concertadament inhibint o modulant els efectes dels gens en les cèl·lules, el que seria la base del control genètic del desenvolupament embrionari. En altres paraules, a banda d'aportar proves de la mobilització de certs fragments cromosòmics, McClintock proposa un model sobre diferenciació cel·lular i desenvolupament basat en la mobilització concertada de centenars d'aquests elements.

A l'estiu de 1951, Barbara McClintock va presentar aquests resultats als prestigiosos cursos d'estiu de Cold Spring Harbor. La recepció va variar entre freda i hostil. Molts assistents eren investigadors de renom, el principal tema de recerca dels quals era el mapatge genètic, és a dir, l'establiment de l'ordre i la posició dels gens als cromosomes. Òbviament, no estaven disposats a acceptar, gairebé ni a escoltar, que els gens poguessin anar d'un lloc a l'altre. D'altra banda, encara no se sabia res de l'estructura dels gens (el famós model de la doble hèlix es va publicar el 1953) i no hi havia cap base conceptual per entendre com un gen en podia regular un altre (el model de regulació gènica de l'operó de Jacob-Monod va veure la llum entre 1959 i 1961), ni tampoc no existia cap base conceptual que expliqués els mecanismes que produïen les anomenades mutacions "inestables". Altres elements que van dificultar la comprensió dels seus resultats van ésser la impossibilitat de sistematitzar l'enorme quantitat de dades que va presentar sense un mecanisme molecular subjacent, i les contradiccions amb els principis genètics de l'època. A més, el seu estil de presentar els resultats era el·líptic i una mica excèntric. Dels murmuris de desaprovació del públic es va passar a l'abandonament inicial d'alguns assistents, seguit de l'abandonament gairebé massiu de la sala.

Des d'aquest moment, McClintock s'enfronta a una etapa de gran duresa i aïllament. Tanmateix, la transposició en el blat de moro no va ésser el problema, ja que altres genetistes van confirmar ràpidament els seus resul-

tats. Tot i així, la dificultat d'observar fenòmens semblants i analitzar-los genèticament en altres espècies, tant en plantes com en animals, va convèncer la comunitat científica que aquest fenomen era una peculiaritat del blat de moro i, per tant, no generalitzable a altres organismes, cosa que la feia poc interessant. A més, a la majoria de científics, la transposició en el blat de moro els semblava un procés a l'atzar, amb efectes impredecibles i difícils d'analitzar. La conseqüència immediata va ésser que en els anys següents no la van convidar a reunions científiques, i l'interès dels investigadors pel seu treball es va esvaïr, enlluernada per la nova biologia molecular de Watson, Crick, Brenner, Jacob, Monod i molts altres. Malgrat això, i una vegada admesa la transposició en el blat de moro, McClintock va dedicar el temps a inhibir la mobilització d'aquests elements, ja que els efectes eren difícils d'analitzar quan saltaven d'un lloc a l'altre. En realitat, la idea que va tenir sempre Barbara McClintock era que aquests elements (els transposons moderns) actuaven d'elements controladors d'altres gens.

La concepció moderna de com es regula l'activitat gènica deriva, sense cap mena de dubte, del model de l'operó bacterià de Jacob i Monod que va cristal·litzar el 1960. Segons aquest model, brillantment demostrat mitjançant experiments genètics, l'activitat d'un conjunt de gens (anomenats *estructurals*), la controlen un o més gens contigus (anomenats *reguladors*). Tant els uns com els altres ocupen posicions invariables en el cromosoma bacterià. Aquest model es va generalitzar molt aviat a altres operons bacterians, i més tard, la seva idea mestra (la regulació d'un o més gens per seqüències reguladores adjacents) es va demostrar que era certa en tots els eucariotes, unicel·lulars i multicel·lulars. Poc després de conèixer-se el model de l'operó, Barbara McClintock reacciona immediatament i publica un article a *The American Naturalist* en què traça un paral·lelisme entre el model de Jacob-Monod i el seu, apuntant que el seu model va poder servir d'inspiració a Jacob-Monod. Malgrat que alguns científics de renom com Sonneborn, Rhoades i Lederberg, entre d'altres, van donar suport a aquesta pretensió, la major part de la comunitat científica no va reaccionar.

Els anys seixanta són la dècada de plom per a Barbara McClintock. Es reclou al laboratori i reprèn en solitari els seus experiments, aprofundint en la descripció de diferents tipus d'elements transposables, els seus cicles d'activació i d'inactivació, i els efectes produïts per la mobilització. El 1967, però, James Shapiro descobreix els anomenats *elements de seqüències d'inserció* (*insertion sequences elements*, IS) en els bacteris. La caracterització ulterior als anys setanta demostrava que aquestes seqüències podien autoescindir-se i integrar-se en un altre lloc del cromosoma bacterià. A més, aquests elements es disseminaven ràpidament, produïen mutacions, oferien resistència als antibiòtics, eren clau en la reproducció dels

llevats i permetien als paràsits eludir la resposta immunitària de l'hoste. Per enginyeria genètica es va demostrar posteriorment que en una mateixa cèl·lula bacteriana podien coexistir diferents tipus d'aquests elements i la seva evident capacitat de mobilització. Finalment es va descobrir la seva presència, sovint en freqüències molt elevades, en els genomes d'organismes eucariotes, des del llevat fins a l'home. En el genoma humà, per exemple, hi ha famílies d'elements mòbils tan abundants que representen el 17% del genoma.

Aquests descobriments van demostrar que els elements mòbils descrits per McClintock eren veritables seqüències mòbils, totalment o parcialment autònomes, i el més important, no només presents en el blat de moro sinó en tots els organismes. En el blat de moro, aquests elements o transposons tenien cicles d'activació i d'inactivació al llarg del desenvolupament que produïen canvis de localització causants de mutacions inestables que donaven lloc als patrons de pigmentació descrits per McClintock gairebé trenta anys abans. També es van verificar tots els efectes genètics que ella havia predit.

Als seixanta anys, Barbara McClintock reneix i experimenta un reconeixement merescut. Rep nombrosos premis i distincions, i la nomenen sòcia o membre honorífica de diverses societats científiques molt prestigioses. Irònicament, el 1980 James Watson introdueix un simposi sencer sobre transposons als famosos simposis anuals de Cold Spring Harbor, on vint-i-nou anys abans havien esbronat i humiliat Barbara McClintock. En honor a la veritat cal dir que les contribucions d'aquest simposi van tractar sobre el paper dels transposons en les malalties infeccioses, el càncer, el DNA recombinant i la immunologia, però no n'hi va haver cap sobre transposons i regulació del desenvolupament.

El 1981 la nomenen la primera *MacArthur Laureate* de la Fundació John D. i Catherine T. MacArthur, consistent en una pensió vitalícia de 60.000 dòlars anuals, lliures d'impostos. Rep també la medalla Thomas Hunt Morgan de la GSA i el premi Lasker, considerat l'avant-sala del premi Nobel. Encara que havia estat nominada des de 1976 com a candidata al premi Nobel, no va ésser fins el 1983 que finalment l'hi van atorgar per "demostrar que elements genètics transposables estan presents en tots els organismes, amb implicacions importants en la recerca del càncer, la genètica de llevats i l'evolució del genoma".

Durant anys ha planat una pregunta incòmoda sobre Barbara McClintock: per què no li van donar el premi Nobel fins el 1983 si va publicar el seu treball clau a la dècada dels cinquanta? Es va deure a la marginació de la dona en la ciència, que la idea mateixa de la transposició era francament estranya i difícil de digerir, al seu estil científic una mica holístic i intuïtiu, o a dos o tres d'aquests motius alhora? Amb la perspectiva del temps transcorregut, és evident que no hauria pogut rebre el

Nobel abans de 1976, que és quan es va constatar que la transposició era generalitzable, universal, important i no circumscrita al blat de moro. El premi Nobel no li va arribar tard; McClintock va arribar massa d'hora. Hi va haver també un altre llast important: des de 1944 el seu treball es va entendre com ella volia, com una teoria sobre el desenvolupament i la diferenciació cel·lular. Aquest enfocament no es va acceptar mai, i als anys 1970 l'havien refutat clarament. En canvi, els seus resultats apuntaven ja de forma clara el que després seria un dels grans descobriments de la biologia del segle XX: que el genoma és molt més fluid del que sembla i que existeixen elements mòbils o transposons, la mobilitat dels quals és la causa de nombrosos efectes biològics i influeix en l'evolució mateixa del genoma en tots els organismes.

És per això que Barbara McClintock, morta el 1992, avui és considerada, sense cap mena de dubte, una dels genetistes (homes i dones) més importants del segle XX.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Buckler ES 4th, Phelps-Durr TL, Buckler CS, Dawe RK, Doebley JF, Holtsford TP. Meiotic drive of chromosomal knobs reshaped the maize genome. *Genetics*. 1999;153:415-26.
2. Comfort N. *The tangled field: Barbara McClintock's search for the patterns of genetic control*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 2001.
3. Keller E. *A feeling for the organism. The life and work of Barbara McClintock*. New York: WH Freeman and Co.; 1983.
4. Watson JD. Foreword. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1980;45:xiii.