

WERNER ARBER

Premi Nobel de Fisiologia o Medicina 1978

«El concepte d'espècie no pot ser aplicat als bacteris»

Escrit per Héctor Ruiz © Fotografies de Christian Flemming.

El Premi Nobel de Fisiologia o Medicina va ser atorgat, el 1978, a Daniel Nathans, Hamilton Smith i Werner Arber pel descobriment de la restricció d'endonucleases. La seva descoberta va iniciar el desenvolupament de la tecnologia del DNA recombinant que va permetre, per exemple, la utilització del bacteri *E. Coli* per a produir a gran escala insulina humana per a diabètics. Al voltant de cent enzims de restricció s'han purificat i caracteritzat a partir de diversos tipus i soques de bacteris, i s'utilitzen de manera habitual per a modificar i manipular DNA als laboratoris.

Què són els enzims de restricció i quines són les seves funcions a la natura?

Els enzims de restricció són enzims bacterians capaços de reconèixer seqüències de DNA específiques i tallar les molècules de DNA que les contenen.

En els bacteris és molt habitual l'intercanvi d'informació genètica entre unes soques i unes altres, és a dir, per transferència horitzontal. Aquesta transmissió genètica es pot fer de diverses maneres i consisteix a transferir una part del genoma d'una cèl·lula a una altra. En la meua opinió, el sistema d'enzims de restricció és un mecanisme que ajuda a mantenir la transferència horitzontal de gens a un nivell baix. És a dir, redueix la taxa d'intercanvi genètic entre bacteris. D'aquesta manera, només a vegades és possible acceptar un nou genoma, que pot ser molt útil, però sovint no

ho és. Si no és útil, la cèl·lula pot fins i tot morir; si és útil, esdevé un avantatge per a la cèl·lula.

Pot tenir també alguna funció enfront dels bacteriòfags?

Alguns d'aquests DNA foranis infecciosos són vírics, i encara que els enzims de restricció mantenen els nivells d'infecció baixos, els virus que sobreviuen acaben *recordant* en quin hoste han estat abans i així tenen accés lliure per a una segona infecció en una altra cèl·lula. En aquest sentit, crec que el sistema no està específicament preparat contra els virus, però és una eina evolutiva.

Com es va arribar del descobriment a l'aplicació biotecnològica?

El fenomen, el vam descriure als anys seixanta, i no va ser fins als anys setanta que es va començar a buscar enzims de restricció. Es va poder veure ràpidament que la natura té diverses estratègies, que hi havia diversos tipus d'enzims de restricció que diferien per les seqüències que

reconeixien (tot i que totes eren sempre relativament curtes), per l'indret on feien el tall i pels cofactors que necessitaven per a actuar. També es va descobrir que la cèl·lula hoste protegia el DNA propi de la degradació pels seus propis enzims de restricció: disposa d'un sistema de modificació que metila el seu DNA en aquestes dianes de restricció. A aquest sistema, hom li va donar el nom de *sistema de restricció i modificació*. Quan un DNA forani entra a la cèl·lula, també acostuma a estar metilat, però no precisament en les seqüències que reconeixen els enzims de restricció de la cèl·lula hoste. D'aquesta manera, acaba sent degradat.

«ELS ENZIMS DE RESTRICCIÓ NO ESTAN PREPARATS ESPECÍFICAMENT CONTRA ELS VIRUS, PERÒ SÓN UNA EINA EVOLUTIVA»

reconeixien (tot i que totes eren sempre relativament curtes), per l'indret on feien el tall i pels cofactors que necessitaven per a actuar. També es va descobrir que la cèl·lula hoste protegia el DNA propi de la degradació pels seus propis enzims de restricció: disposa d'un sistema de modificació que metila el seu DNA en aquestes dianes de restricció. A aquest sistema, hom li va donar el nom de *sistema de restricció i modificació*. Quan un DNA forani entra a la cèl·lula, també acostuma a estar metilat, però no precisament en les seqüències que reconeixen els enzims de restricció de la cèl·lula hoste. D'aquesta manera, acaba sent degradat.

«DAVANT LA
CONFRONTACIÓ ENTRE
EL QUE ANOMENEM
CREACIONISME I LA
BIOLOGIA EVOLUTIVA
CAL INTENTAR TROBAR
COSES EN COMÚ»

Gairebé sempre que el DNA invasor es pot identificar com forani és tallat en fragments i aquests fragments són degradats en pocs minuts per altres enzims nucleasos. Però a vegades alguns trossos petits de DNA aconsegueixen incorporar-se al genoma de l'hoste infectat abans de la degradació. Això s'anomena *transducció* i pot representar un pas evolutiu.

La degradació no sempre es produeix de la mateixa manera. Alguns dels enzims, que anomenem de *tipus 2*, tallen el DNA a l'interior de les seqüències reconegudes. El tipus 1 són diferents, ja que el tallen més aleatòriament. Aviat va ser obvi que els de tipus 2, que el tallen sempre al mateix lloc, es podien utilitzar per a estudiar la informació genètica, que ens permetria realitzar una anàlisi funcional i estructural del DNA. Per tant, els enzims de restricció són útils per a desenvolupar l'anàlisi de seqüències en qualsevol camp de l'enginyeria genètica.

Actualment, quins són els seus interessos científics?

Ara estic interessat en la biologia evolutiva, en el darwinisme, però portant el darwinisme a nivell molecular.

Neodarwinisme?

Més enllà del neodarwinisme; perquè en el neodarwinisme hi ha una integració entre genètica clàssica i evolució, i ara ens trobem en el procés d'integrar el nivell de les molècules de DNA amb l'evolució. Estem desenvolupant una biologia evolutiva molecular.

Neoneodarwinisme? (ric)

Sí, li podries dir així (*riu*).

Una discussió bizantina sobre la biologia evolutiva és la que planeja sobre el concepte d'espècie. Què és per a vostè una espècie biològica?

El concepte d'espècie no pot ser aplicat als bacteris, que només tenen un cromosoma i dos conjunts de gens, i es reproduïxen sense necessitat de sexualitat. Les definicions d'espècie depenen de la fertilitat, de la sexualitat. Això no es pot aplicar als bacteris. Els bacteris han estat classificats sobre la base d'un patró, però que no té res a veure amb les espècies. Aquests conceptes no s'han de confondre.

Així doncs, hauríem d'oblidar el concepte d'espècie en el món microbià?

Sí, jo considero que l'espècie, tal com l'entendem en els organismes «superiors», no té cap sentit en el món microbiològic. Tampoc l'espècie bacteriana definida a partir de les seves capacitats metabòliques no té cap sentit. Que dues soques bacterianes siguin capaces de degradar la glucosa pot no tenir cap relació evolutiva, com sí que acostuma a passar entre dos organismes superiors.

I què me'n diu del concepte genòmic d'espècie, basat en les similituds genètiques...?

Vint anys enrere no teníem cap manera de comparar el genoma, però ara podem fer-ho. Podem saber quins gens són homòlegs i en quin ordre es troben dins del genoma. Òbviament, per mi, que treballa en evolució, això està estretament relacionat, però de nou no és un criteri per a l'especiació pròpiament dita.

Parlant d'evolució i polèmiques, quina creu que hauria de ser la reacció de la comunitat científica davant els atacs dels creacionistes i ara dels partidaris del disseny intel·ligent. Creu que hi hauria de prendre part o simplement ignorar-ho?

Per mi és important abandonar la confrontació. Davant la confrontació entre el que anomenem *creacionisme* i la biologia evolutiva cal intentar trobar coses en comú per a veure què podem aprendre de cadascú. Hem de mirar de tenir un diàleg, perquè potser podem arribar a un acord. Desitjo que els científics facin algunes conces-

«VINT ANYS ENRERE NO TENÍEM CAP MANERA DE COMPARAR EL GENOMA, PERÒ ARA PODEM FER-HO»



sions a la gent religiosa sobre les seves creences, i espero que aquests me'n facin a mi. Concessions no vol dir canviar les evidències, sinó la interpretació. Deixa'm que m'expliqui amb un cas concret. Els escrits de l'Antic Testament, que tenen una llarga tradició d'haver estat reinterpretats, podrien trobar una millor manera d'interpretació. Et donaré un exemple. El creacionisme, diu que al Gènesi de l'Antic Testament no es pot veure el concepte d'evolució. No obstant això, el Gènesi

està descrit en sis o set dies, que per mi representa un procés evolutiu. No prenc aquests dies com de vint-i-quatre hores, però és interessant que hi digui que has de crear primer el planeta, després la llum del Sol, l'energia, i només després d'això pots crear la vida. Ells no comencen amb els microorganismes, perquè no sabien que els bacteris existien. Comencen per les plantes, i per què les plantes i no els animals? Perquè els animals necessiten menjar plantes per a poder viure. Per tant, primer plantes, després animals i finalment l'ésser humà. Tot és lògic.

Això em fa pensar en el que va fer Galileu: no va dir que la Bíblia era errònia, sinó que es podia interpretar d'una altra manera.

Penso que això és important. La confrontació no porta enlloc.

Parlem de la seva descoberta. Quan es va adonar que havia fet un descobriment important?

Va ser als anys seixanta, quan vaig redescobrir un fenomen que ja havia estat descrit algunes vegades a la dècada anterior, anomenat *host control modification*. És un fenomen d'un bacteriòfag concret, que a vegades té problemes per a canviar d'hoste. Si va a una altra soca de bacteri es troba amb el que ara anomenem *restricció*, i difícilment l'aconsegueix infectar. Els pocs virus que aconsegueixen entrar i es modifiquen en aquest nou hoste, poden créixer novament; però, llavors, si volen tornar a l'antic hoste, es troben de nou amb la restricció. En la bibliografia encara no estava explicat com es produïa aquest procés. Hi havia dues possibilitats: la primera hipotetitzava que es tractava d'una mutació del DNA; però aviat va ser descartada perquè

no tindria sentit que cada cop que el bacteriòfag canviés d'hoste perdés la mutació que li permetia infectar l'antic hoste. És a dir, si fos una mutació, cada vegada que tornessis enrere es mantindria la capacitat de créixer. Per tant, havia de ser una altra cosa. La segona possibilitat era que el virus utilitzés una proteïna de l'hoste per a protegir-se davant d'aquesta restricció. Jo simplement vaig fer uns experiments clau per comprovar la hipòtesi correcta, però vaig sentir que això

era un pas molt important. En retrospectiva, des del meu punt de vista, aquest era el primer fenomen en què l'efecte epigenètic es demostrava clarament i també que es provava que funcionava per metilació.

Pensava en el Premi Nobel en aquell moment?

No, no, de cap manera. He de dir que al principi vaig pensar que era una troballa molt interessant, així que vaig començar a fer més experiments per intentar trobar més proves sobre aquesta metilació, aquesta modificació del DNA. Em van convidar a escriure un article sobre la meua recerca que va ser publicat a *Microbiology Reviews* el 1965, cinc anys després de l'experiment original. En la part de conclusions vaig fer algunes referències a la utilitat que podria tenir. Però no era conscient que arribaria a ser tan útil com ha estat.

Què creu que el va dur a dedicar-se a la ciència i a arribar fins aquí?

Jo crec que una persona que em va guiar en la direcció que després vaig prendre va ser el professor de física Jean Weigle. Era de Gènova, però vaig tenir la sort de poder treballar amb ell. Em va ajudar molt amb la meua feina i m'ho passava bé treballant plegats.

Quina creu que és la característica més important d'un científic? Pacència, ser molt treballador, etc.

No ho sé. Suposo que la perseverança és important, però també la *capacitat de posar en dubte algunes veritats*. En segon lloc, estar alerta: si estàs en un projecte i no aconsegueixes la resposta esperada, has de seguir atent perquè potser dins d'una resposta n'hi ha una altra, que pot ser *la* resposta. Per descomptat, per a tot això necessites disciplina. |

«UNA CARACTERÍSTICA IMPORTANT D'UN CIENTÍFIC ÉS LA CAPACITAT DE POSAR EN DUBTE ALGUNES VERITATS»

Perfil

LLIBRE

No tinc un llibre preferit, és massa difícil triar-ne un.

PINTOR

També és difícil..., potser Rembrandt.

MÚSICA

Música clàssica i els clàssics: Beethoven, Mozart, etc.

PLAT PREFERIT

Un plat suís que no sé dir-te en anglès (riu).

PLAT QUE DETESTA

No sóc gaire exclusiu... Si tinc gana, puc menjar qualsevol cosa.

AFICIÓ

Caminar per la muntanya.

MILLOR MOMENT DEL DIA PER A TREBALLAR

El matí, després d'esmorzar.

SEGUEIX ALGUNA DITA POPULAR?

Sí, però cap en concret.

ON ANIRIA DE VACANCES?

A les muntanyes suïsses.

TRES COSES QUE S'EMPORTARIA A UNA ILLA DESERTA

La meua dona (*riu*), alguna cosa en què treballar per a no avorir-me i una ràdio per a estar en contacte amb el món.

UN CONSELL PER ALS ESTUDIANTS

Simplement seguiu els vostres interessos, i per a aconseguir saber si heu fet una bona elecció, gieu-vos per la satisfacció.