

Quaranta anys del descobriment de l'estructura de l'ADN

L'hèlix de la vida

El 1953, Watson i Crick publicaven un article sobre l'estructura de l'ADN, la substància portadora del material genètic, 40 anys després, l'enginyeria genètica mostra importants realitats i fermes promeses.

Un dissabte de finals de març de 1953, la germana de James Watson, un jove científic americà que investigava a Anglaterra, va rebre l'encàrrec de passar a màquina un article científic, ja que la mecanògrafa del laboratori no estava disponible. Watson va convèncer la seva germana de quedar-se a casa treballant tot dient-li que estava participant en l'esdeveniment més important de la història de la biologia des de l'aparició de *L'origen de les espècies* de Darwin.

Efectivament, valia la pena perdre un dissabte a la tarda, perquè aquell article, que es publicaria a la revista *Nature* el 25 d'abril —ara fa, doncs, quaranta anys— va revolucionar la biologia moderna i va obrir la porta a la comprensió dels fenòmens de la genètica i a la manipulació de les característiques hereditàries dels éssers vius. Es tractava de l'estructura de l'ADN (o DNA) —àcid desoxirribonucleic—, portador de la informació genètica en els éssers vius.

Els dos autors d'aquell treball eren molt joves. James Watson només tenia 25 anys i el britànic Francis Crick 37. Curiosament, cap dels dos no tenia com a missió primordial estudiar l'estructura de l'ADN. Crick encara estava fent el doctorat i el director del seu laboratori creia que aquell xicot enraonador i poc brillant encara no havia ofert cap treball important. Watson tenia una beca i patia cada vegada que les notícies procedents dels Estats Units sobre la seva renovació trigaven a arribar. Però el descobriment que varen fer valia per tota una carrera —que, a més, tot just començava—.

Curiosament, la festa dels Premis Nobel de 1962 va reunir diverses persones relacionades amb el descobriment. L'any que era guardonat amb el premi de literatura l'escriptor americà John Steinbeck, Watson i Crick rebien el de medicina i fisiologia, junt amb Maurice Wilkins, que va te-



nir un paper important en el descobriment. El de química s'atorgava a John C. Kendrew i a Max Perutz, per l'estudi de l'estructura de les proteïnes globulars —com l'hemoglobina—. I el de la pau era per a Linus Pauling, que ja el 1954 havia rebut el de química, i que havia realitzat troballes bàsiques sobre estructura de proteïnes i sobre l'enllaç químic, que habien estat crucials per als treballs sobre l'ADN.

TOT COMENÇA AMB ELS PÈSOLS

La història podria començar el 1865,

quan Johann Mendel, un monjo austríac, experimentava amb pèsols de dos colors diferents i de pell rugosa o llisa. Mendel observava els encreuaments entre les plantes i va arribar a unes conclusions que es troben en les anomenades lleis de Mendel de l'herència. Mostren la forma com aquests caràcters es transmeten dels progenitors a la descendència.

Els experiments de Mendel passaren pràcticament desapercibuts. Fins que el 1902, De Vries, Correns i Tschermak van arribar a les mateixes conclusions. Fou aleshores quan s'observà que Mendel ja

Prevenció i discriminació

Si la medicina del segle XX ha estat la de l'avenç en terapèutica, la del segle XXI serà la de la detecció i prevenció. Els avenços es succeeixen i gairebé no passa una setmana que no coneguem detalls nous sobre els gens que causen determinades malalties. Això serveix per a poder detectar els individus portadors de certes anomalies o els que les podrien patir en el futur.

A les eines diagnòstiques cada vegada més fiables caldria afegir-hi la teràpia basada en l'enginyeria genètica i que permetria substituir els gens anòmals en l'organisme. Aquestes proves estan encara a les beceroles, però sí que es fan esperançadors experiments que consisteixen en la introducció a l'organisme de cèl·lules modificades que ataquen, per exemple, els tumors. De la mateixa manera, algun dia seria possible substituir els gens que portarien un individu a patir certes malalties.

Tot això necessita no sols l'avenç científic, sinó també el control ètic. Manipular l'ésser humà no és el mateix que canviar gens en vegetals o animals de granja. Fins que no es consideri que certes terapèutiques són prou fiables és obvi que els assajos només es poden fer en certs grups de malalts terminals que hagin donat el seu consentiment explícit o bé amb altres grups, sempre que no hi hagi un perill massa elevat.

Però el problema no és només obtenir mètodes segurs, sinó triar en quins casos s'apliquen. Si molts gens localitzats es refereixen a malalties, també n'hi ha d'altres que mostren la relació de l'herència amb l'alcoholisme, per exemple. ¿Què pot passar si determinats comportaments, problemes psíquics o conductes perilloses es relacionen amb els gens? ¿Com podem evitar que la discriminació aparti certs individus pel simple fet de ser alcohòlics potencials? ¿I fins a quin punt podem evitar que les manipulacions genètiques no s'utilitzin per atorgar uns avantatges a certs individus en detriment d'altres?

La societat, com sempre, haurà d'adaptar-se als nous temps. Nous coneixements obren noves possibilitats. I noves possibilitats requereixen noves discussions ètiques. Si no, seria molt fàcil passar de la medicina preventiva a la medicina discriminatòria.

X. D.





Luigi-Luca Cavalli-Sforza ha relacionat els gens amb els moviments migratoris. ARXIU

havia realitzat la troballa uns anys abans. Tots tres investigadors reconegueren la paternitat del monjo austríac sobre les lleis.

Faltava saber de quina forma es transmetien aquelles característiques hereditàries. Thomas H. Morgan va trobar que els gens, els responsables de la transmissió dels caràcters, es trobaven en els cromosomes. I el 1944 Avery va demostrar que els caràcters hereditaris es transmetien mitjançant l'ADN.

Aquesta substància té una estructura complexa i no fou fàcil deduir-la. Després d'intents infructuosos, la constància de Watson i Crick va permetre arribar a escatir-la: l'ADN estava constituït per dues llargues cadenes, que s'unien entre sí formant una doble hèlix. Per posar un símil, podem imaginar una escala de cargol que va girant entorn d'un eix vertical.

Les cadenes de ADN estan formades per les successions d'uns compostos anomenats bases. Només n'hi ha quatre: citosina, guanina, adenina i timina simbolitzades amb les lletres C, G, A i T. Es van alternant al llarg de la cadena i s'enllacen d'una forma determinada —adenina amb timina i citosina amb guanina— amb l'altra cadena. El conjunt forma la famosa doble hèlix.

Només quatre bases són suficients per emmagatzemar totes les característiques dels éssers vius. En la llarguíssima cadena d'ADN, empaquetada dintre els cromosomes de totes les cèl·lules, està tot escrit. Per als éssers humans, l'ADN diu si som més alts o més baixos, de braços més llargs o més curts, més grassos o més primos, el color dels ulls, de la pell, alguns trets del caràcter, la propensió a certes ma-

lalties... I l'ADN no és privatiu de l'espècie humana, sinó que és la substància que tots els éssers vius porten. Aquesta simple successió de quatre bases porta el missatge que expressa si una cèl·lula és de cavall, de virus, de tortuga, de roure, de llangardaix o de patata.

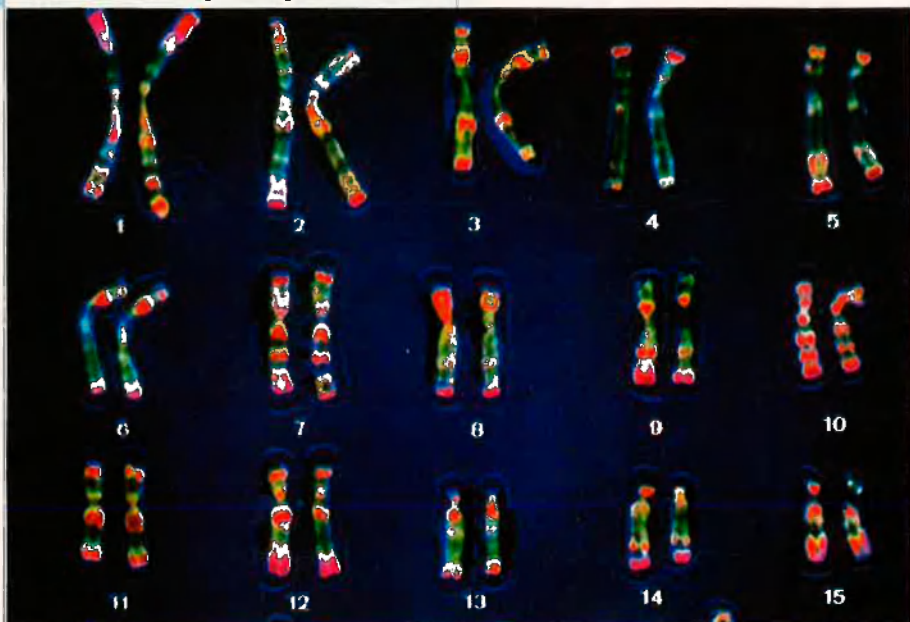
¿Com pot ser que quatre lletres siguin suficients? Això és degut al gran nombre de combinacions que poden fer-se. Prenquem l'ADN d'un ésser tan simple com un virus. Només té 1.500 bases. I amb els quatre tipus de bases podem fer tantes combinacions de cadenes de 1.500 que per expressar el nombre hauríem d'escriure un 1 seguit de 900 zeros! Si anem pujant en la complexitat dels individus, l'ADN té encara més bases. I en l'ésser humà té 3.000 milions de parells de bases. Per això només aquestes quatre lletres de

genètic. Però la transcendència del descobriment depassava qualsevol previsió. S'havia trobat l'estructura de la substància bàsica de la vida. Des d'aleshores, la genètica ha anat avançant fins convertir la segona meitat del segle XX en l'era de la biologia molecular. Allò que fou la física nuclear en la primera meitat ho ha representat la biologia molecular en la segona.

La genètica molecular ha avançat molt ràpidament i ha representat tota una revolució. Avui, comença a donar uns fruits importants. Permet obtenir fàrmacs en grans quantitats, modificar plantes o fer proves per guarir malalties hereditàries.

DESENCÍS PRECIPITAT

Tot i haver-se produït un progrés ràpid, en ocasions no ha faltat el desencís dels

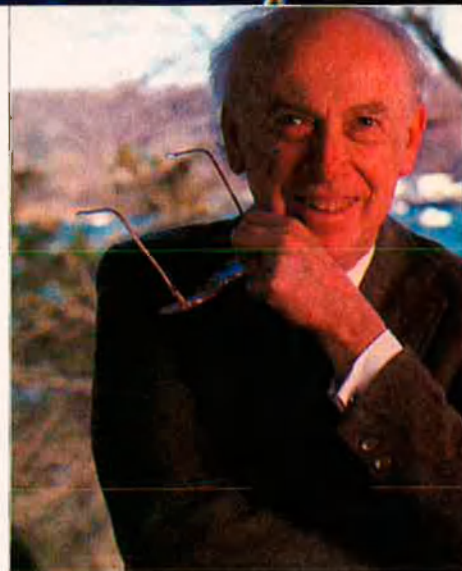


Dins dels cromosomes hi ha milers de gens (porcions d'ADN) que defineixen l'individu. ARXIU

l'alfabet de la vida són suficients per oferir la diversitat d'espècies animals i vegetals i les diferències entre individus de la mateixa espècie.

Els gens són simplement porcions d'ADN que porten una determinada informació. Hi ha característiques que depenen d'un sol gen. Però n'hi ha d'altres que depenen de molts gens. Des que Watson i Crick descobriren l'estructura de l'ADN s'ha anat avançant en el coneixement del mecanisme de reproducció de la doble hèlix i de la transmissió dels caràcters hereditaris.

Watson i Crick foren prudents en el seu primer article. Es limitaren a dir que suposaven que allò tindria importància per entendre el mecanisme de còpia del material



Watson rebé el Nobel pel descobriment el 1962. ARXIU

mitjans de comunicació. Mentre als anys vuitanta molt científics creaven les seves pròpies empreses, molt especialitzades, i Wall Street es començava a interessar seriosament per aquest camp, no faltaven els articulistes decebuts perquè l'enginyeria genètica encara no era una realitat palpable al carrer. Alguns diaris explicaven que després de l'eufòria inicial es veia que el nombre de productes obtingut era tan petit que allò no havia tingut un impacte significatiu.

Els articles estaven fets per persones que desconeixien l'evolució dels descobriments científics i la seva aplicació, probablement no sabien o no recordaven que varen passar uns quants anys des que Fleming va descobrir la penicil·lina i aquesta es va aplicar en medicina. I que les primeres dosis eren molt cares i pas-

Exposar les aplicacions de les tècniques de biologia molecular seria molt extens. En els dos requadres d'aquest article n'hi ha alguns exemples. No sols ens permeten modificar els éssers vius, sinó que també poden facilitar viatges al passat. L'ADN dels fòssils, per exemple, ens pot dir moltes coses sobre les característiques d'espècies ja desaparegudes o d'exemplars que varen viure fa milers d'anys. L'ADN de les mòries ens permet estudiar quines eren les malalties que patien. I anant dels individus a les poblacions ens ajuden a establir, com han fet Luigi-Luca Cavalli-Sforza i els seus col·laboradors, una relació entre els gens i els moviments migratoris o l'evolució de les llengües, basant-nos en la similitud de l'ADN de certes grups de població.

L'enginyeria genètica, a taula

L'enginyeria genètica permet obtenir fàrmacs, noves llavors... i molts diners", deia un investigador britànic fa uns deu anys. Efectivament, l'enginyeria genètica serà una de les fonts de beneficis econòmics més importants del proper segle.

Cal distingir entre biotecnologia i enginyeria genètica. La primera indica qualsevol utilització d'un organisme viu per obtenir un producte. Així, una simple fermentació per obtenir vi ja seria biotecnologia. Òbviament, en els temps moderns la sofisticació de processos ha portat a molts productes innovadors. L'enginyeria genètica és la manipulació de l'ADN, per tal d'inserir un gen en una espècie que, de forma natural, no el conté.

D'aquesta forma s'ha aconseguit que certs microorganismes fabriquin insulina humana o un factor de coagulació per als hemofílics. Això fa que se n'obtingui en grans quantitats i amb un alt grau de puresa.

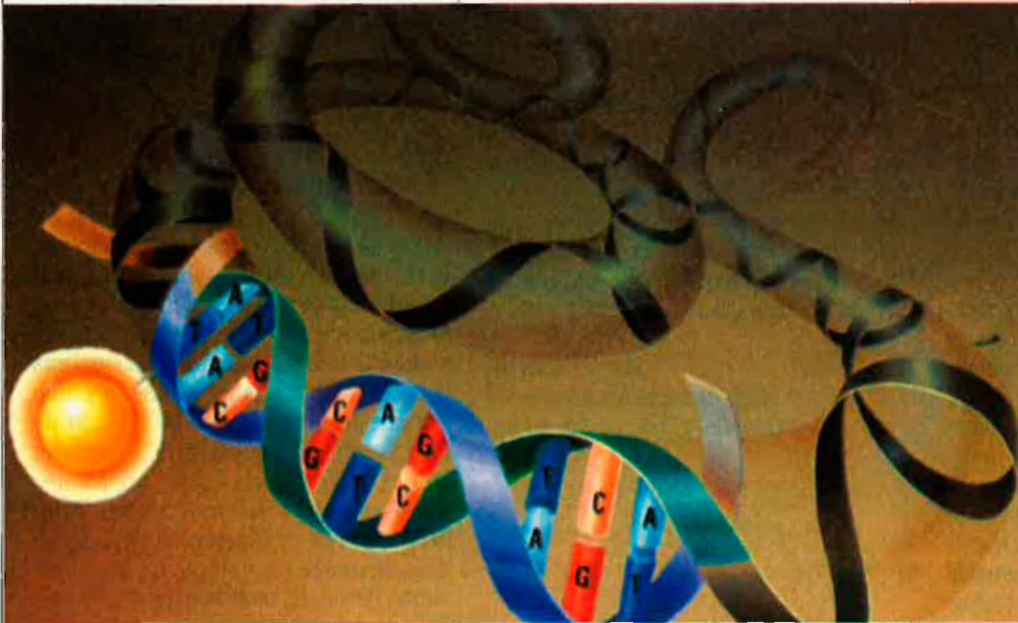
Si ara només hi ha uns quants fàrmacs obtinguts per aquest mètode, en els propers anys n'apareixeran molts més. A més, tindrem a casa petites targes de diagnòstic, que ens permetran fer anàlisis genètiques al bany en uns segons.

Així, l'enginyeria genètica va entrant en les llars. I ho farà de molt diverses maneres. Ja fa anys que es manipulen plantes per tal d'introduir-

les gens que les facin resistents a certes malalties. I, tal com hem explicat alguna vegada en aquestes pàgines, també apareixen tomàquets genèticament modificats per tal que madurin més lentament o altres aliments que tenen unes determinades característiques. Junt a això, potser tindrem porcs amb menys colesterol o ous de gallina que continguin certes substàncies.

Falta poc perquè als supermercats poguem triar no ja entre tomàquet verds o madurs, sinó també entre els genèticament modificats i els altres. Aquesta elecció serà tan usual el proper segle com per nosaltres ho és ara remenar entre la diversitat de productes congelats, cosa que generacions anteriors no podien fer.

X. D.



Les molècules d'ADN són combinacions de quatre compostos anomenats bases entrelaçades i en forma de doble hèlix.

ARXIU

saren molts anys fins que les farmàcies oferiren una àmplia gamma d'antibiòtics a preus molt assequibles.

L'enginyeria genètica, una tècnica molt més complicada que obtenir i administrar antibiòtics, necessitava també un temps. Avui ja hi ha diversos productes que s'obtenen gràcies a l'enginyeria genètica i les primeres proves de teràpia genètica són una realitat. A més, el coneixement sobre l'ADN ha permès elaborar tests de diagnòstic per detectar anomalies genètiques. I està en marxa el Projecte Genoma, que pretén obtenir la seqüenciació de l'ADN humà, per tal de disposar d'una mena de mapa que permeti detectar tots els gens i la seva funció.

També serveix de suport a la policia. El ADN de cada persona forma una marca genètica única. Tot i que en certes poblacions hi ha menys variabilitat genètica i, per tant, la probabilitat de trobar dos individus amb la mateixa empremta genètica és més elevada, l'ADN ha passat a ser una mena de carnet d'identitat molecular que permet identificar l'autor de certs delictes. Així, una gota de sang, un tall d'ungla, restes d'esperma poden ser suficients per establir l'autor d'un assassinat, robatori o violació.

L'ADN AL CINEMA

La importància del descobriment, la popularitat dels seus autors i algunes cir-

Medicina i ADN: de la prevenció a la terapèutica

Des del descobriment fa 40 anys de l'estructura de l'ADN (la molècula responsable de l'herència), els avenços en el coneixement de les bases moleculars de les malalties han estat extraordinaris. El nostre material genètic està format per més de 3.000 milions de nucleòtids, els quals porten la informació, compartimentada en unitats que coneixem com a gens, per a més de 100.000 funcions diferents en el nostre organisme. De la complexitat d'aquests 100.000 gens en coneixem en l'actualitat només prop del 5%.

La majoria de les malalties humanes tenen una base genètica (els accidents, les intoxicacions i les malalties infeccioses en són l'excepció). La majoria de la patologia humana és el resultat de lesions que hem heretat o que s'han produït en el nostre material genètic. Durant els darrers cinc anys els avenços en el coneixement de les malalties hereditàries han estat espectaculars, com és el cas d'algunes malalties musculars i neurològiques (distròfia muscular de Duchenne i Becker, distròfia miotònica, neurofibromatosis tipus 1) i respiratòries (fibrosi quística), entre d'altres.

S'ha demostrat que el càncer és una malaltia de base genètica, en què en molts casos fa un paper fonamental la càrrega de l'herència. El descobriment dels *oncogenes*, l'estudi dels diferents gens implicats en el càncer de colon, el mecanisme d'acció del retinoblastoma (un tumor ocular) i l'anàlisi dels gens que participen en el càncer de pit en són els trets més notables, d'aquest camp de progrés científic.

Per a moltes malalties hereditàries la tecnologia de l'ADN ha permès avenços pràctics en el camp de la diagnòsi, especialment en la prevenció: diagnòsi pre-natal, de portadors i presimptomàtica. És d'esperar que l'esforç en l'estudi de la totalitat del material genètic, concretada en el Projecte Genoma, permeti definir les bases moleculars d'un llarg nombre de malalties i que el terreny de la prevenció es pugui estendre també a moltes de les malalties comuns que pateix la societat occidental: patologia coronària, hipertensió arterial i malalties psiquiàtriques, entre altres.

Els progressos assolits durant els da-



rrers anys en medicina i que han vingut de la mà del coneixement de l'ADN no es limiten al camp de la diagnòsi.

Hormones, factors de la coagulació i altres agents terapèutics poden ser produïts en grans quantitats i pursa mitjançant l'enginyeria genètica. Per a certes mal-

tats s'han desenvolupat animals transgènics i models animals de malalties humanes, que permeten gràcies al seu estudi l'experimentació de nous tractaments. Finalment, s'han realitzat amb èxit els primers experiments de teràpia genètica en alguns casos de càncer i de malalties hereditàries, representant l'esperança per a milers de malalts.

El progrés en el món mèdic del nostre segle ha estat marcat per les tècniques quirúrgiques i el desenvolupament farmacològic. El Projecte Genoma permetrà tenir a les nostres mans la totalitat de la informació del material genètic de l'home. La informació que es generarà serà, sens dubte, la base de totes les investigacions futures en medicina, el concepte de la qual serà ben diferent a l'actual.

Xavier Estivill

Cap de Genètica Molecular
de l'Hospital Clínic de Barcelona



L'avenç de la genètica molecular ja permet obtenir

circumstàncies especials feren que aquella troballa científica fos portada al cinema. Watson havia escrit un llibre titulat *La doble hèlix* on explicava el procés del descobriment. El va publicar el 1968. L'estil era amè, i, a més a més de les explicacions científiques, ho amani tot amb comentaris irònics, amb descripcions dels seus companys de laboratori i amb trets de la vida acadèmica i social de l'Anglaterra de la postguerra. Força més tard, el 1988, Francis Crick va donar una visió una mica diferent a *Quin boig propòsit*. No es limitava a explicar el descobriment i a valorar-lo, sinó que també introduïa, amb la perspectiva dels anys, consideracions sobre la recerca científica i el paper de la col·laboració entre disciplines tan diferents com la química física, la cristal·lografia i la biologia.

Watson havia escrit una història que es llegia com una novel·la policíaca. Quan li va llegir algun fragment a Crick, abans de publicar-lo, aquest va pensar que a ningú no li interessaria allò. En el seu llibre, Crick reconeix que estava equivocat i que vivia a una torre d'ivori. Havia entès que era més fàcil que a la gent li agradessin històries "de disputes, frustracions i rancúnies, amb un fons de festes, noies estrangeres i passeigs pel riu en barca, que els detalls científics involucrats". Watson, però, havia aconseguit unir totes dues exposicions. La part científica passava bé entre anècdotes mundanes.



fàrmacs en grans quantitats, modificar plantes o fer proves per a guarir malalties hereditàries.

ARXIU

Més endavant, el treball de Watson i Crick va saltar a les pantalles de cinema. Si ja s'havien fet documentals amb més o menys càrrega científica i humana, Mick Jackson, productor de la BBC, va voler fer un *docudrama*. Es va titular *Life Story* i va tenir força èxit. El guió incidia no sols en el treball científic, sinó també en les relacions humanes de l'equip. Insinuacions sobre embolics sentimentals i un clímax espectacular són algunes de les armes utilitzades pel guionista, Bill Nicholson.

Precisament, Nicholson es va interessar molt per un detall de la recerca: el primer model elaborat per Watson i Crick, abans del famós article a *Nature*, era errat. Segons Nicholson, un petit fracàs predisposava l'espectador més a favor dels protagonistes. I un dels valors de la pel·lícula era aquest: posava l'espectador en sintonia amb els dos investigadors. Tant per ells com per al productor, *Life Story* mostrava que els científics són humans i que tenen virtuts i defectes. No apareixia l'apologia del científic sacrificat i tancat al seu laboratori, aïllat del món, sinó una persona com la resta, que també va al cinema i a festes i s'enamora i es desenamora.

Així eren aquells dos joves, Watson i Crick, que fa quaranta anys donaren un tomb espectacular a la història de la biologia.

Xavier Duran

Manipulació i responsabilitat

La descoberta de l'estructura de l'ADN ens sorprèn perquè es tracta d'una idea gairebé intuïtiva, basada en un conjunt dispers de dades experimentals però que possibilita una visió completament nova i coherent de fenòmens essencials per a la biologia. Quaranta anys després podem veure la fecunditat extraordinària dels descobriments que en van sorgir i que podem distingir en dues etapes de durada gairebé iguals: de 1953 a 1973 i de 1973 fins avui.

De 1953 a 1973 és l'etapa de recollida de dades, de descoberta del funcionament dels processos moleculars bàsics de la cèl·lula. Es va descobrir com la informació genètica està emmagatzemada en l'ADN i com aquesta informació es transcriu i es tradueix químicament en activitats cel·lulars. També és l'etapa en què es van precisant les eines que faran possible passar a un nivell més profund.

Al voltant de 1973 cristal·litzen aquestes dades bàsiques i les tècniques experimentals per arribar a l'evidència que som capaços de manipular la informació genètica. L'impacte és tan fort que se sent la necessitat d'una declaració proposant una moratòria de tots aquests experiments. La seva potencialitat es veu tan

extraordinària que cal pair-la.

Vint anys després sabem manipular l'ADN de gairebé qualsevulla espècie animal, o almenys no hi veiem barreres impossibles de superar. Bacteris, llevats i cultius cel·lulars s'estan fent servir com a reactors per produir productes d'interès industrial. Els primers organismes superiors modificats genèticament, ratolins i plantes, ja estan en el mercat i els animals i plantes transgènics ja no són cap raresa en els laboratoris de recerca, en molts casos són eines de rutina. Comença una nova etapa en què la realitat de la modificació del patrimoni genètic dels organismes vius requereix un exercici d'especial responsabilitat per la nostra societat.

Pere Puigdomènech
Professor d'Investigació del CSIC

