

Ara fa cinquanta anys, el 25 d'abril del 1953, es va publicar a 'Nature' l'article de James Watson i Francis Crick que revelava l'estructura del DNA com una doble hèlix.

Mig segle de la doble hèlix

L'àcid desoxiribonucleic, DNA, és la base física de l'herència biològica: la gran molècula que duu la informació per la síntesi proteica. És a dir, la informació sobre gairebé cada procés químic del nostre organisme. La descripció de l'estructura tridimensional del DNA, que va ajudar a comprendre els mecanismes de la funció, es va publicar en la revista *Nature* al 1953. En l'article, aparegut el 25 d'abril, Watson i Crick descrivien la coneguda doble hèlix. A la mateixa revista van aparèixer dos articles més, firmats per Maurice Wilkins un, i per Rosalind Franklin l'altre.

Des del segle XIX es buscava la composició i l'estructura del material hereditari. De fet, algunes publicacions d'aleshores ja indicaven que el material hereditari era el DNA i no les proteïnes, però va ser durant la primera meitat del segle XX que es van dur a terme experiments que van convèncer la comunitat científica. Entre els més coneguts hi ha els de Griffith, del 1927, sobre diferents soques de pneumococs. Van ser confirmats, al 1944, per Avery, McLeod i McCarty, i al 1952, per Hersey i Chase. D'altra banda, Chargaff havia publicat al 1939 la troballa experimental que la relació entre les bases que formaven el DNA, purines i pirimidines, era 1:1. Aquest era l'escenari de mitjan segle XX.

La doble hèlix. Després de la Segona Guerra Mundial, el físic Maurice Wilkins va començar un projecte al Kings's College de Londres finançat pel Medical Research Council. John Randall el va nomenar codirector de la unitat de recerca en biofísica, i una de les línies encetades pretenia esbrinar l'estructura del DNA per raigs X. Ara bé, aconseguir imatges cada cop més nítides per comprendre l'estructura de les fibres microscòpiques no era gens fàcil. Per això, John Randall va incorporar a la unitat de recerca en biofísica una persona amb experiència, Rosalind Franklin, doctora en química. La relació laboral en la recerca en paral·lel de Wilkins i Franklin no va ser fàcil. I la personal, encara menys. Franklin, per ser dona, no tenia accés a la sala comuna dels seus col·legues. La majoria d'ells, exmilitars, no tenien cap interès a canviar les circumstàncies, i quan va expressar el seu desacord, Franklin va ser titllada de rondinaire.

Wilkins, al mateix temps, tenia un amic a Cambridge, amb qui compartia maldecaps professionals, que preparava una tesi sobre l'hemoglobina: Francis Crick. En un congrés a Nàpols, Wilkins va mostrar unes fotos de formes cristal·lines de DNA que havia aconseguit al seu laboratori. Un dels assistents, James Watson, un jove dels Estats Units, es va interessar molt especialment per una de les imatges. Així, els físics Maurice Wilkins (Pongaroa, Nova Zelanda, 1916) i Francis Crick (Northampton, Regne Unit, 1916) i el zoòleg James Watson (Chicago, EUA, 1928) es van proposar trobar l'estructura del DNA.

Durant un temps van continuar investigant en paral·lel amb dues tècniques: l'experimental, de Rosalind Franklin, i la modelització, de Watson i Crick. Franklin va descriure, de les seves troballes, dues formes de les fibres de DNA: A i B; i va obtenir una fotografia que mostrava clarament l'estructura helicoidal. Segons ella, el DNA era una estructura repetitiva amb els fosfats a la banda exterior de la molècula. En canvi, un dels primers models de Watson i Crick era de tres cadenes amb els fosfats a la banda interior de la molècula. Però, de fet, quan Franklin els comentà que, segons la refracció dels raigs X, l'estructura era inviable, van canviar d'opinió.

Quan, al 1952, Franklin va deixar el King's College, Wilkins va accedir al seu material. En trobar les fotografies que mostraven clarament l'estructura helicoidal, i un cop deduïda la posició antiparal·lela de les dues cadenes, només els va caldre fer encaixar els components. Així, amb les dades bioquímiques i les dels experiments de Franklin —que els va proporcionar Wilkins—, Watson i Crick van construir amb filferro el model d'escala de cargol de cadenes oposades. Com se sap, el 25 d'abril del 1953 es va publicar a *Nature*: "A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", signat per J. D. Watson i F. H. C. Crick. La troballa va fer que l'acadèmia sueca, al 1962, concedís el premi Nobel a James Watson, Francis Crick i Maurice Wilkins. El nom de Rosalind Franklin, però, va quedar-ne fora, entre altres raons perquè havia mort quatre anys abans, al 1958, d'un càncer possiblement induït pels treballs amb raigs X, als trenta-set anys. Tenint en compte que el premi no es pot donar pòstumament, i que tampoc no es pot lliurar a més de tres persones, mai no es podrà saber si en cas d'haver viscut l'haguessin guardonada.

Conèixer l'estructura del DNA ha representat posar la imatge a una molècula que molts científics buscaven al llarg de molts anys. Aquesta imatge ha ultrapassat les parets dels laboratoris: Dalí la va pintar, i durant el darrer quart del segle XX ha esdevingut una icona. Conèixer com és l'estructura del material hereditari ha permès comprendre el funcionament de la maquinària genètica: com es duplica i es tradueix la informació genè-

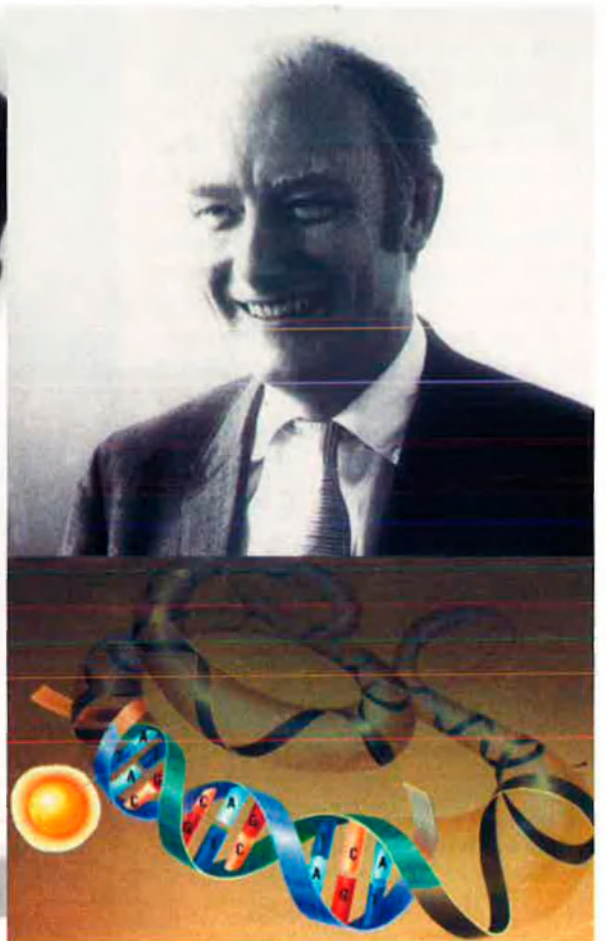
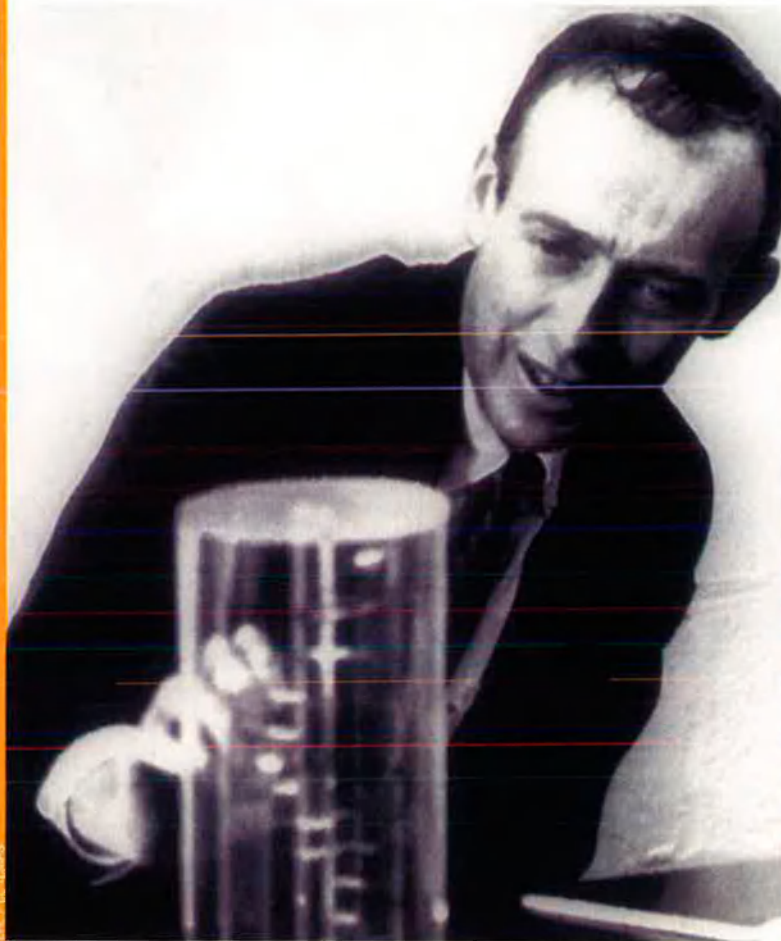


UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

tica. I també ha permès desenvolupar tècniques com la PCR (reacció en cadena de la polimerasa), que produeix un gran nombre de còpies, cosa que afavoreix l'anàlisi de fragments de la cadena de DNA. Per aquesta tècnica, el bioquímic Kary Mullis va guanyar el premi Nobel l'any 1993.

Esbrinar i comparar genomes. Si per trobar l'estructura del DNA es combinaven els raigs X i els filferros, ara es combinen experiments de laboratori i or-

Descripció de l'estructura tridimensional del DNA mitjançant la doble hèlix al campus de Burjassot (Horta) de la Universitat de València. Des del segle XIX es buscava la composició i estructura del material hereditari. Fa 50 anys, l'article de Watson i Crick resolva la incògnita.



ordinadors potents que n'extreuen dades. Aquesta combinació ha desenvolupat una nova branca del coneixement dels éssers vius: la genòmica. Seqüenciar i comparar genomes (o fragments) d'éssers vius permet descriure els processos i comprendre els mecanismes evolutius. Si a l'escala de comparació es fa entre poblacions o entre espècies, es pot reconstruir la història d'una població (o filogènesi). Si les regions genòmiques que s'estudien són fragments sense informació (com sembla que passa amb la major part del material genètic), la variació genòmica explica els fenòmens històrics. Si les regions genòmiques que s'estudien són fragments amb significat, o el que és el mateix, que es tradueixen a proteïnes, es poden comprendre els efectes de la variació sobre el fenotip, per exemple, les malalties.

Per tant, podem deduir que si hi ha una seqüència que es conserva en l'evolució, vol dir que aquesta seqüència és important; per contra, les diferències en se-

qüències equivalents indiquen els distints camins filogenètics seguits.

Treballar en genòmica vol dir gestionar grans quantitats de dades obtingudes de laboratori. Un dels grups més coneguts del nostre entorn és el Grup de Recerca Informàtica (GRIB), que dirigeix Roderic Guigó, de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), la Universitat Pompeu Fabra (UPF) i el Centre de Regulació Genòmica (CRG). El GRIB va participar en l'ordenació de dades del genoma humà i del ratolí.

La sorpresa en publicar l'esborrany del genoma humà, al juny del 2001, va ser que es van trobar molts menys gens –les unitats d'informació genètica– dels que s'esperaven. I la sorpresa de l'estudi de la seqüència genòmica del ratolí va ser que tenia tants gens com nosaltres i que gairebé tota la informació genètica és similar. La diferència és d'1%, és a dir, d'uns 300 gens. La diferència relativament baixa fa pensar que la complexitat del nostre desenvolupament cerebral, per exemple,

consisteix en la informació genètica bàsica, però també en la seva regulació.

Una altra de les línies de recerca del Centre de Regulació Genòmica, del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, dirigida per Miguel Beato, estudia els mecanismes de regulació genòmica. Aquest centre cerca els aspectes mecànics des de l'estructura de la cromatina i la transcripció regulada per hormones esteroides, el paper de l'RNA*m* i la traducció d'aquest durant el desenvolupament embrionari.

Filogènies. Molta part del genoma no és significativa, és a dir, no codifica. Per tant, l'evolució no hi actua. I així, la distribució geogràfica de les variacions pot donar informació sobre la història de l'evolució. En comparar fragments de DNA equivalents de diferents poblacions humanes han sorgit els estudis sobre la genètica de poblacions humanes. La reconstrucció de les migracions humanes per comparació de genomes de pobla-

Què se n'ha fet, de Watson, Crick i Wilkins?

Maurice Wilkins continua publicant i participant en fòrums. Francis Crick, professor emèrit del Salk Institute de San Diego (Califòrnia), fa recerca sobre les bases neurocientífiques de la consciència, viu retirat de la vida social i és conegut per la seva famosa targeta impresa en què refusa tot tipus de petició, des d'autògrafs fins a títols honorífics. Al 1968 James Watson va ser director del Laboratori de Cold Spring Harbor. Des del 1968 fins al 1992 va ser el director del Projecte genoma humà dels instituts nacionals de salut dels Estats Units. Va ser substituït per Francis Collins. Des que es va jubilar, el 1994, és el president del Cold Spring Harbor Laboratory.

A l'esquerra, James Watson, i, al seu costat, Francis Crick i la seqüència d'una molècula de DNA. A sota d'aquestes ratlles, la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*.

cions revela un origen comú africà, que els experts situen entorn de 100.000 anys enrere. Poc després d'aquesta època va començar la darrera glaciació i els humans moderns van marxar de l'Àfrica i van començar a colonitzar les terres més meridionals: del Pròxim Orient cap a l'Àsia meridional, Indonèsia, Melanèsia i Austràlia. A mesura que passava temps, a les tècniques de treball de pedra es van incorporar els treballs amb os i marfil, i, de segur, de pell per abrigar, sobretot per als que van arribar a latituds més altes. A l'Europa glacial de fa 35.000 anys es va desenvolupar l'art magdalenianà, les pintures rupestres del paleolític superior. Possiblement, en seguir ramats de grans herbívors, van travessar terres fredes i van trobar una nova zona: Amèrica.

La història de les poblacions humanes va voler ser un programa paral·lel al Projecte genoma humà (que estudiava pocs individus): el Human Diversity Project. Aquest programa no segueix endavant, pel que fa a la recopilació sistemàtica de mostres, però sí que recopila dades de diferents grups de recerca. El grup de Biologia Evolutiva del Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, de la Universitat Pompeu Fabra, dirigit per Jaume Bertranpetit, ha participat en estudis sobre la genètica de poblacions europees, nord-africanes i centreasiàtiques.

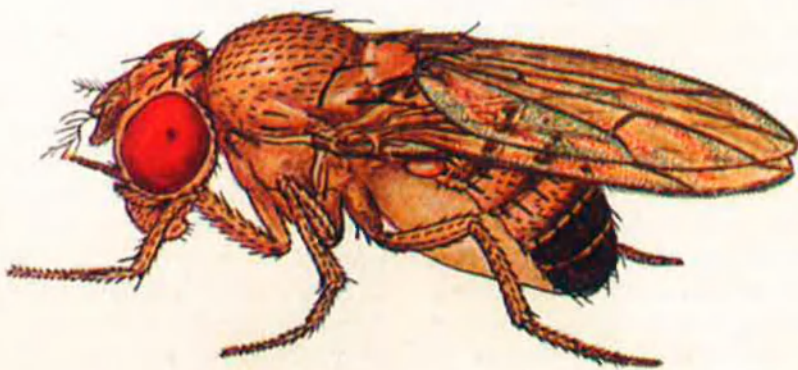
Una altra possibilitat en l'estudi de la fil·logènia és relacionar el DNA d'espècies extingides. La comparació d'algunes seqüències de DNA mitocondrial de neandertals amb el d'humans moderns indica

que les dues branques es van separar fa, probablement, mig milió d'anys. En el cas de la comparació del genoma de *Myotragus* (una espècie de cabra diminita extingida pels humans que va arribar a Mallorca fa uns 5.000 anys) amb la d'altres mamífers, Carles Lalueza, del Departament de Biologia Animal de la Universitat de Barcelona, va establir que es tractava d'un caprí i no d'un rosegador, com es creia pel seu estrany aspecte. L'aplicació forense de la tècnica del DNA antic va permetre identificar els cossos d'Ekaterinburg: es tractava de la família Romànov, i es va descartar la reclamació de la pretesa Anastàsia.

Seqüències amb sentit. Les diferències entre fragments de genoma que codifiquen proteïnes poden dur a comprendre malalties genètiques. Al Centre de Regulació Genòmica, el programa de gens i malalties, coordinat per Xavier Estivill, estudia les bases genètiques, bioquímiques, moleculars i cel·lulars de les malalties hereditàries monogèniques; i els factors genètics i de desenvolupament provocats per malalties multifactorials. Al mateix centre, el programa de diferenciació i càncer, coordinat per Thomas Graf, se centra en la diferenciació de sistemes cel·lulars que poden provocar leucèmies.

I així mateix, el coneixement dels genomes del paràsit de la malària i del mosquit que la transmet, *Anopheles*, publicats conjuntament l'octubre del 2002, obren esperances d'interferir en la propagació de la malaltia. Aquest programa va permetre organitzar les dades del mosquit, i va ser desenvolupat per l'esmentat GRIB (IMIM-UPF-CRG).

De la mateixa manera, la comparació de genomes de plantes permet identificar fragments que codifiquen caràcters que poden ser d'utilitat en agricultura o en farmàcia, per exemple. Del blat de moro, per exemple, es coneix com van ser els canvis d'enriquiment en farina per la selecció en el seu conreu. Aquests estudis han permès saber que els genomes de les plantes són més mal·leables que els genomes dels animals, perquè els transposons hi són freqüents. Els transposons són elements genètics mòbils (gens saltadors) que es poden incloure en molts





llocs dins els cromosomes, i, per això, són elements vitals per crear la dinàmica dels genomes, ja que alguns duen informació que pot causar alteracions en l'expressió dels gens. Es troben en gairebé totes les espècies estudiades, i conèixer-ne el mecanisme de funcionament pot ajudar a millorar caràcters de conreu.

D'altra banda, a l'Institut de Biologia Molecular de Barcelona (IBMB, CSIC), dirigit per Ferran Azorín, se segueixen diverses línies de recerca. Al Departament de Genètica Molecular, els estudis sobre biotecnologia vegetal enfoquen la regulació gènica en plantes per conèixer els mecanismes moleculars implicats, entre altres en les interaccions paràsit-hoste, i per poder trobar els caràcters de protecció davant de malures. S'estudia també l'organització estructural i seqüenciació de genomes d'espècies vegetals com *Arabidopsis thaliana*, el blat de moro o l'ametller. *Arabidopsis thaliana* és una planta dicotiledònia, i ha estat el primer vegetal del qual s'ha seqüenciat el genoma. El seu genoma és molt petit: 5 cromosomes i 25.000 gens. *Arabidopsis thaliana* és un model de referència en l'estudi de vegetals perquè és cultivable en espais reduïts, té una vida ràpida, alta taxa de producció de llavors i és relativament fàcil produir-ne línies mutants.

Andrés Moya, del Departament de Genètica de la Facultat de Ciències

Biològiques de la Universitat de València, dirigeix un grup format per investigadors de cinc institucions espanyoles que ha seqüenciat genoma del bacteri *Buchnera aphidicola*, l'únic genoma esbrinat exclusivament al nostre país. El bacteri viu en simbiosi amb els pugons, als quals subministra productes essencials per a la supervivència. Aquesta vida en simbiosi ha permès al bacteri sobreviure amb un genoma reduït: només té 553 gens. És un dels genomes més reduïts que es coneix, i el seu estudi pot dur a comprendre el nombre mínim de gens necessaris involucrats en la vida (vegeu també el número 976 d'EL TEMPS Universitari).

Els models d'experimentació. Un dels animals més freqüents en experimentació genètica és la mosca del vinaigre, *Drosophila melanogaster*. El seu genoma és seqüenciat, i un dels programes per articular les dades va ser desenvolupat pel GRIB (IMIM-UPF-CRG).

Drosophila s'utilitza com a model de laboratori en experimentació genètica, perquè a més del seu cicle curt i la facilitat de cultiu, la larva de la mosca té uns cromosomes gegants a les cèl·lules de les glàndules salivals. El grup de Genòmica, Bioinformàtica i Evolució del Departament de Genètica i Microbiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, dirigit per Alfredo Ruiz, ha estudiat el genoma de dues espècies de *Drosophila*. La facilitat amb què es pot estudiar la plasticitat del genoma de les mosques permet dirigir després investigacions en altres organismes.

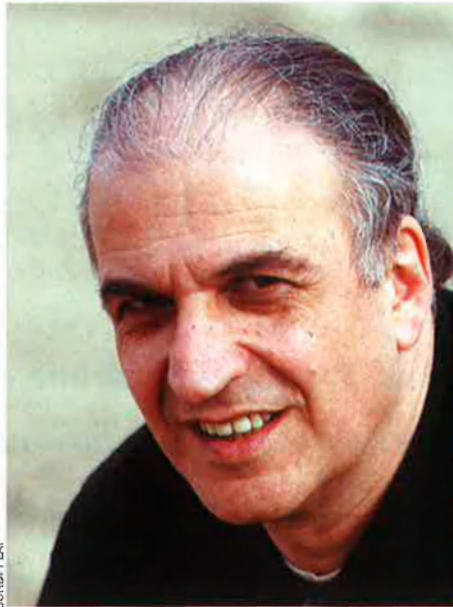
De la amateixa manera, el ratolí és també un animal molt comú en experimentació genètica. Per la seva cria fàcil i de ràpida generació i pel fet que sigui un mamífer, el ratolí esdevé especialment interessant; per això ha estat un dels més estudiats fins ara. El coneixement del seu genoma ha permès fer-ne modificacions. La modificació genètica d'animals revela una eina clau en l'elucidació de la funció de milers de gens. La recerca del Centre de Biotecnologia Animal i de Teràpia Gènica (CBATEG), de la UAB, dirigit per Fàtima Bosch, com la d'altres centres de recerca, emprà animals transgènics. Els animals d'experimenta-

ció poden ser modificats genèticament per l'addició de nous gens al genoma mitjançant una microinjecció de DNA a oòcits fecundats. Mitjançant tècniques de recombinació homòloga de cèl·lules embrionàries pluripotencials en les quals s'altera una còpia d'un gen, es pot eliminar un gen existent o substituir-lo per una forma alterada. Amb la supressió d'un gen conegut els animals modificats (els *knock out*) permeten estudiar el funcionament de cadenes metabòliques. La manca d'un gen fa que una proteïna no s'expressi i es pugui deduir quina n'és la funció. Així es poden estudiar les causes que duen al desenvolupament de malalties metabòliques, com ara la diabetis *mellitus*. El desenvolupament de soques de ratolí caracteritzades i estables ofereix una poderosa eina per a la investigació biomèdica.

Xarxes. La gran quantitat d'informació relacionada amb aquests estudis, però, s'ha de gestionar, com també s'han de gestionar bancs de mostres que poden servir en investigacions futures. Des del Grup de Mutagènesi del Departament de Genètica i de Microbiologia de la UAB s'ha posat en marxa el BioBanc de reparació del DNA i de teixits derivats de pacients amb malalties causades per deficiències en la reparació del DNA. Cal tenir en compte que aquesta mena de malalties són de baixa incidència però que tenen una elevada predisposició genètica al càncer. L'estudi d'aquestes malalties permet comprendre els mecanismes biològics de regulació del genoma i, en conseqüència, estudiar les vies que duen al desenvolupament d'un càncer. Així doncs, les conclusions que es puguin extreure permeten pensar que, en un futur, es podran comprendre els mecanismes cel·lulars de prevenció del càncer i l'aplicació de tècniques de teràpia gènica.

Generalment, la informació obtinguda d'aquests estudis s'organitza en enormes bases de dades. Les bases europees més importants, actualitzades diàriament, són al Sanger Institute i a l'EMBL (European Molecular Biology Laboratory), que posen a disposició lliure conjunts de dades de genomes eucariotes.

Per la seva banda, els instituts nacionals de salut dels Estats Units gestionen la ba-



JORDI PLAT

se OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man).

En un àmbit més proper, el Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UB, en col·laboració amb l'Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de Plantes (CSIC / Universitat Politècnica de València) i amb altres centres estatals, treballa en un projecte que pretén implantar infraestructures, recursos i serveis per facilitar l'aproximació a les dades genòmiques sobre *Arabidopsis thaliana*. Aquesta plataforma tecnològica generarà una base de dades que permetrà avançar en el coneixement de la biologia vegetal.

En un altre punt de vista, la Unitat de Genètica del Departament de Ciències Experimentals i de la Salut de la Universitat Pompeu Fabra, en col·laboració amb el Servei de Pediatria de l'Hospital del Mar, ha elaborat el primer portal interactiu estatal destinat a professionals clínics, per facilitar l'intercanvi de coneixements i d'informació sobre malalties genètiques, la telegenètica. El mateix Departament coordina la versió espanyola del portal francès, Orphanet, de l'INSERM, que aplega informació sobre malalties rares i medicaments orfes, d'accés públic.

Les malalties rares afecten un nombre baix de persones, comparat amb la població general, raó per la qual els afectats es troben molt freqüentment amb problemes de diagnòstic, informació i medicaments. El nombre de malalties rares que no tenen tractament s'estima entre 4.000



A la pàgina del costat, arròs, un ratolí i l'*Arabidopsis thaliana*. Dalt, a l'esquerra, Jaume Bertranpetit, i, a la dreta, Roderic Guigó.

i 5.000 al món, xifra que traduïda en persones significa 30 milions d'europes. Orphanet també informa sobre la legislació dels medicaments orfes, fàrmacs no desenvolupats per la indústria farmacèutica per raons econòmiques però que responen a necessitats de salut pública.

Pel que fa al vessant més ètic de la ciència, però, cal tenir present que el coneixement de la genètica en les darreres dècades ha obert una sèrie de qüestions que ultrapassen l'àmbit científic. Així, les possibilitats tècniques i de coneixement han comportat el desenvolupament d'una branca de l'ètica: la bioètica. El projecte del genoma humà, per exemple, ja va destinar un 3% del finançament a ELSI (Ethical, Legal and Social Issues). Amb aquests diners s'investiguen situacions que poden comportar escenaris en què calgui una regulació legal. Ara bé, aquesta regulació legal, evidentment, caldria fer-la entre diferents actors socials i sobre la base de la decisió informada.

Cristina Junyent

Universitat Pompeu Fabra
Societat Catalana de Biologia