

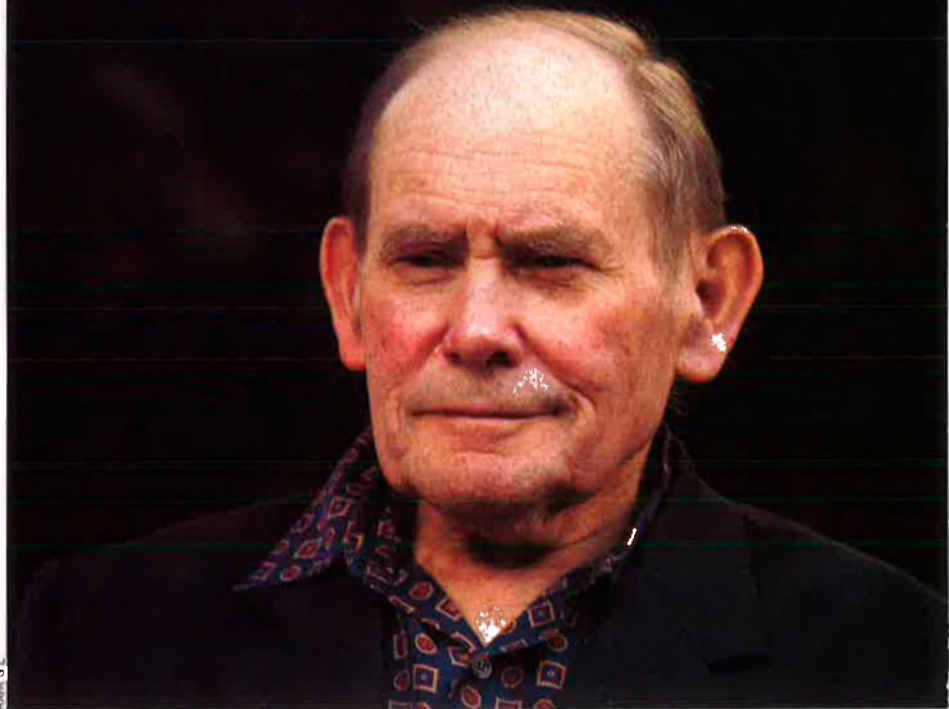
Va passar fugaçment per València amb motiu de la VIII Setmana Europea de la Ciència i la Tecnologia de la Universitat de València (UV). Un sol dia, però profitós: per mà de la Càtedra de Divulgació de la Ciència de la UV, va presentar les versions catalana i castellana del seu llibre biogràfic, i encara al matí va participar en una sessió de treball amb el Grup de genètica evolutiva de l'Institut Cavanilles de la mateixa Universitat. Juli Peretó, professor de bioquímica i biologia molecular de la UV i traductor al català de l'obra de Brenner (*Viure per a la ciència*, PUV-Bromera, 2001: la primera versió traduïda d'un llibre publicat inicialment a Anglaterra), comentava després fins a quin punt aquesta sessió va ser satisfactòria: "A vegades penses que un personatge com ell ve per qüestió de cortesia i que el que li puguem explicar en realitat li importa poc. Però resulta que et trobes amb una persona a punt de fer vuitanta anys amb una activitat mental que ja m'agradaria a mi tenir -i haver-la tinguda quan tocava, als vint o als trenta anys- i amb una quantitat d'idees noves impressionant. Li vam resumir les nostres línies de recerca, amb els genomes dels bacteris, l'evolució de virus... I va estar escoltant. Molt bé. Però quan va agafar la paraula, ens va demanar una pissarra. I va estar més d'una hora improvisant-nos una lliçó sobre evolució! Agafava aspectes que havia vist que ens interessaven i ens deïa (sobre la marxa!): 'Doncs jo el que faria és...' I ja ens tens a tots prenent apunts! Quedàrem bocabadats."

Sydney Brenner va obtenir el premi Nobel de fisiologia o medicina l'any 2002, compartit amb John E. Sulston i H. Robert Horvitz, pels seus treballs sobre la regulació genètica del desenvolupament dels òrgans i la mort cel·lular programada. El seu somriure de toc irònic, els ulls intensos sota l'espessor de les celles i el tracte afable el situen a anys llum de l'altivesa que per l'obtenció del reconeixement se li podria suposar. Però el Nobel, afirma rient quan algú li ho pregunta, només li ha canviat la vida perquè ara ha de "gastar massa temps responnent entrevistes". I aprofita l'avinentesa per constatar que és una sort que li hagin atorgat el guardó als setanta-sis anys: "Si tens el Nobel quan ets massa jove, ja et pots donar per aca-

"Una cosa és la informació, i una altra, el coneixement"

Sydney Brenner (Germiston, Sud-àfrica, 1927) és premi Nobel de fisiologia o medicina 2002.

Amb ell, i amb el professor de la Universitat de València Juli Peretó, recoorem algunes de les fites de la biologia molecular que ha protagonitzat la seva prodigiosa imaginació científica.



bat: saps que ja no et donaran cap altre premi enlloc!"

Brenner no deixa de recordar la importància del sentit de l'humor, també per als que treballen en ciència, "perquè molta gent es pren a ella mateixa massa seriosament. I esdevenir pompós és un crim imperdonable! A més, cal pensar que el sentit de l'humor és també una manera de posar el món potes enlaire i de veure coses noves: els jocs lingüís-

tics, els acudits, consideren les coses normals des d'una perspectiva extravagant. I això sempre és important".

El poder de la ignorància. Sydney Brenner va néixer en el si d'una modesta família d'emigrants jueus a Sud-àfrica, l'any 1927. Sense haver anat encara a escola, als quatre anys llegia amb fluïdesa -en va aprendre gràcies als diaris que una veïna, amb la qual passava molt

de temps, utilitzava d'estovalles; als deu va començar a fer química "seriosament" (estalviava per comprar tubs d'assaig i experimentava amb els pigments: "Vaig descobrir que els pigments d'antocianina responien al pH"; i riu: "és clar que no és una troballa gaire original..."); als catorze, ja era a la universitat.

L'interès per la biologia l'hi havia despertat, anys enrere, un llibre de Wells, Huxley i Wells, *The Science of Life*, que va robar de la biblioteca "perquè no podia permetre'm de comprar-me'n un, en aquell temps". De fet, Brenner és un apassionat defensor dels llibres com a font de coneixement ("L'escola, especialment quan jo vaig créixer, no era gaire sofisticada. No he après res de cursos o similars: per avançar, he hagut d'abordar les matèries jo mateix; sempre he après dels llibres: si vull aprendre alguna cosa, llegeixo un llibre i faig experiments"). Dels llibres, del valor de la paraula interaccionant amb els altres ("cal donar a conèixer la idea, encara que sigui completament estúpida", afirma, perquè qui sap què se'n deriva: "el sol fet de pronunciar una cosa la treu a l'exterior i permet que algú altre pugui aprendre'n") i del que anomena, potser amb un punt de provocació, "el poder de la ignorància": per a ell, un científic experimental pot veure reprimida la seva creativitat "perquè coneix massa raons perquè alguna cosa no rutlli", i no la prova. Es per això, potser, que un cop ha tingut una via d'investigació en la fase del que ell mateix anomena "en termes militars 'eliminar focus de resistència'", quan ja hi ha una base prou sòlida que només cal polir i complementar, Brenner ha cercat sempre "pastures fresques". Recorda Peretó l'afirmació del Nobel: "Una bona dosi d'ignorància és sempre un territori fèrtil per fer avançar la ciència." Cosa que no cal confondre amb manca de rigor: "Cal que contrastis totes les hipòtesis fins al final", puntualitza. De fet, i concretament, el que reivindica és l'equilibri entre ignorància i coneixement: "És clar que és bo el coneixement! Al capdavant, jo sé un munt de coses. Però penso que és bo ser ignorant sobre un camp nou i saber-ne molt dels antics, en el teu trànsit dels uns a l'altre."

Amb aquesta filosofia, i encarat amb la necessitat de tirar endavant la recerca

"sense impacientar-te pels mecanismes", va formular Brenner el que anomena la hipòtesi "No et preocupis". Concretament, en veure l'estructura de l'ADN dissenyada per James Watson i Francis Crick, es va plantejar que les dues cadenes s'havien de desplegar per copiar la seva estructura. Aleshores deien que allò no podia ser. I ell va idear la hipòtesi "No et preocupis": no pas per ignorar els fets, sinó per encarar-los més endavant i evitar de rebutjar d'entrada una hipòtesi per "impossible". Per tant, va suposar que hi hauria enzims encarregats del desplegament. I, efectivament, hi són. I ara en diem ADN helicases.

La comunitat del cuc. La suma de curiositat i independència intel·lectual, juntament amb una fèrria autodisciplina,

"No he après res de cursos o similars: per avançar, si vull aprendre alguna cosa, llegeixo un llibre i faig experiments"

na, van fer possible el seu camí vers Cambridge: quan va desembarcar al laboratori del Medical Research Council, tot just naixia la biologia molecular, i diuen que va quedar meravellat davant el model de la doble hèlix dissenyat per Watson i Crick que va poder veure poc abans que publicuessin el famós article sobre l'estructura de l'ADN, i que va connectar amb la passió de Crick. "Hi va haver una espurna entre dues ments brillants —explica Juli Peretó—, que poc després es convertiria en una amistat per sempre i, cal dir-ho així, en una de les col·laboracions científiques més imaginatives i originals de la biologia contemporània. La falta d'espai, un mal endèmic i universal dels centres d'investigació, fou en aquest cas providencial: Brenner va compartir despatx amb Crick 'de manera provisional'... durant vint anys! Amb l'únic ajut d'una pissar-

ra, no deixaren de fer bullir els seus cervells ni un sol dia."

Obsessionat per determinar com ordenen els gens l'estructura i la funció dels òrgans, Sydney Brenner, juntament amb el seu amic Francis Jacob, de l'Institut Pasteur de París, va demostrar l'existència de l'anomenat ARN missatger, l'encarregat de transportar les ordres dels gens perquè els aminoàcids construïxin les proteïnes que toca.

I després, encara va voler anar més lluny: de fet, va centrar la seva imaginació científica en el que Peretó no dubta a definir com "un dels problemes més fonamentals de la biologia", això és, el desenvolupament embrionari i la diferenciació cel·lular: "Com es pot derivar un organisme pluricel·lular amb múltiples classes de cèl·lules especialitzades funcionalment i ubicades en llocs concrets de l'espai, a partir d'una única cèl·lula inicial?" I encara: "Com es poden generar estructures tan sofisticades com és el sistema nerviós?"

Per investigar-ho, per poder resseguir, d'entrada, els llinatges cel·lulars ("i veure què donen les dues primeres cèl·lules, i les quatre següents, i aquestes vuit i etcètera, fins a reconstruir el sistema nerviós, el locomotor, la pell..., tot"), calia ensopegar amb l'organisme adequat: que fos manejable al laboratori, fàcil de manipular genèticament i amb un nombre de cèl·lules assequible. Perquè "trià l'organisme correcte per a la recerca que duus a terme és tan important com trobar el problema correcte en el qual volem treballar", assevera Brenner. Per sort, apunta també, "hi ha tanta diversitat d'éssers vius que sempre pots trobar un cas especial que t'ajudi en els experiments". I així va ser: un nematode capaç de viure en plaques Petri i amb un cycle vital curt, de menys d'un mil·límetre de llargària, transparent, amb 959 cèl·lules de les quals, a més, 300 són neurones, el *Caenorhabditis elegans*, saltava a la fama per mà de Sydney Brenner. Tal com recorda Peretó, "la insignificança de l'animaló amagava un petit univers que Brenner, i la creixent comunitat del cuc, exploraren durant anys, encorbats davant del microscopi. Ara *C. elegans* és un dels animals model més reeixits, juntament amb la mosca de la fruita o el ratolí". Va ser el primer organisme pluricel·lular del qual es va aconseguir una seqüenciació

Ciència i tecnologia | Biologia molecular

completa del genoma, l'any 1998, i l'any 2002, en recollir el premi, el mateix Brenner li reconeixia els mèrits en considerar-lo, "sense cap dubte, el quart guanyador del premi Nobel".

A més d'establir *C. elegans* com a model, Brenner va descobrir que tractant els cuquets amb etil-metà-sulfonat (EMS) s'indueixen mutacions que es relacionaven amb gens específics i alteracions concretes del desenvolupament. I de la combinació de l'anàlisi genètica de les mutacions amb la possibilitat de seguir amb precisió les alteracions causades en el desenvolupament va sorgir una intensa via d'investigació.

Va ser resseguint aquests llinatges cel·lulars del *C. elegans* quan van descobrir que alguns s'interrompen sempre en el mateix punt: és a dir, que una determinada línia, en la divisió X, sempre en la divisió X, mor. "I això —especifica Peretó— és perquè en el genoma porta una instrucció que diu: em divideixo X vegades i moro." Vet aquí l'apoptosi o mort cel·lular programada, un procés essencial per a l'organització dels animals pluricel·lulars. Hi ha molts exemples, en organismes pluricel·lulars, continua Peretó, que el destí natural de la cèl·lula és desaparèixer: "Un cas típic és el dels nostres dits: durant el nostre desenvolupament, d'entrada estan units: si en un moment determinat de la seua existència no moren les cèl·lules que hi ha al mig, en naixer tindríem els dits enganxats."

Les capsas de Brenner. I com pot ser, per exemple, que el 97% del genoma humà no tingui funció coneguda? Sydney Brenner respon amb una metàfora: anys enrere, els instruments de laboratori que compraven ens arribaven en capsas de fusta. Ell se les enduia a casa. "Algun dia —es deia— em faré una prestatgeria magnífica amb aquestes capsas." El resultat va ser que va anar acumulant capsas i capsas i capsas que en realitat no li servien de res "però tampoc no m'eren nocives". És el que, en el camp de la genètica, ha anomenat ADN ferralla, que no és el mateix que escombraria, que sí que llences.

Hi ha, però, en l'exemple de les capsas, dues diferències clau amb el que succeeix al genoma: que a casa de Brenner també hi vivia la seva muller i va posar sobtadament fi a l'acumulació, i que les



Juli Peretó recorda que Brenner va compartir despatx amb Crick, per manca d'espai, durant vint anys: "Amb l'únic ajut d'una pissarra, no deixaren de fer bullir els seus cervells ni un sol dia".

cèl·lules no diuen "m'ho guardo per si de cas d'aquí a un temps en faig un enzim": el material genètic hi roman simplement perquè no és negatiu (si ho fos, destaca Juli Peretó, "la selecció natural l'haguera filtrat"), però el de les cèl·lules és un bricolatge sense capacitat de predicció: "La selecció —remarca igualment Brenner— simplement pot funcionar amb allò que és immediatament un avantatge. No actua amb plans ni pot predir." Tot plegat, en tot cas i com destaca Peretó, és "una matèria primera que és allà, que eventualment pot tenir o agafar una funció inesperada". O potser, aventura, és que ja té "una utilitat que nosaltres encara no hem descobert ...".

Val a dir, i en això coincideixen somrient tots dos, que continua quedant molt de camp per córrer, que significa investigar. D'entrada, i passat l'enlluernament —mediàtic però no només— de la seqüenciació del genoma humà, per a Brenner els reptes assenyalen en dues direccions: d'una banda, anar al detall (actualment treballa en el disseny d'un instrument que pot arribar a seqüenciar 4.000 genomes humans simultàniament —aquest és el pas següent, resumeix: "analitzar àmplies poblacions de genomes per permetre estudis detallats de la variació genètica natural humana i la seva correlació amb els fenotips de la salut i la malaltia. Penso que aquest serà el repte més gran en biologia humana i medicina durant la propera dècada"—); i de l'altra, tornar a la investigació sobre

el que Peretó anomena "les múltiples extensions funcionals dels gens". Al capdavant, afirma el mateix Brenner —i ho diu amb coneixement de causa: no debades va tenir un paper decisiu en el llançament del projecte del genoma humà, al qual va fer contribucions importants—, "considerar la seqüència del genoma humà com una formidable fita científica és una ximpleria absoluta; és més aviat una fita empresarial, de gestió, però sense cap novetat científica remarcable". És una eina per al coneixement. Les novetats, segons Brenner, vindran ara, quan es comenci a comprendre la gran quantitat d'informació que es té: "Perquè una cosa és la informació, i una altra, el coneixement." Actualment, "estem ofegats en un mar de dades i famolencs de coneixement". Hi ha hagut, afirma, una explosió de les ciències biològiques, en gran part a causa "de la nostra capacitat sense precedents per acumular fets descriptius. Com podem comprendre i usar els genomes serà la tasca central de la nostra recerca en el futur". I determina: "Ens cal convertir les dades en coneixement." Per fer-ho, cal un marc, i aleshores és quan Brenner mira la cèl·lula: "La biologia moderna s'ha tornat tan genocèntrica que hem oblidat que les unitats reals de funció i estructura en un organisme són les cèl·lules i no pas els gens". I en això treballa.

Núria Cadenes