

L'estructura de l'ADN: Un descobriment apassionat.

Traduït i adaptat de "Un cop del destí" de MICHAEL D. LEMONICK

El 28 de febrer de 1953, Francis Crick va entrar en el pub Eagle de Cambridge i va anunciar que ell i James Watson havien "*trobat el secret de la vida*". Hores abans, els dos científics havien assolit la solució d'un problema que els investigadors de tot el món s'apressaven a trobar. A la fi, havien construït un model d'àcid desoxiribonucleic (ADN) que explicava de quina manera aquesta molècula podia ésser portadora del codi genètic; esdevenint la molècula clau de l'herència, la biologia del desenvolupament i l'evolució.

Aquest descobriment va transformar la ciència, la medicina i gran part de la vida moderna. La història de com aquests investigadors van resoldre el misteri ens suggereix que disposar d'una ment brillant i una formació excel·lent no són els únics requisits. També es necessita resistència, tenacitat i molta sort.

La tardor de 1951, quan Watson va arribar a Cambridge, amb 23 anys, ja estava obsessionat amb l'ADN. Durant el tercer any a la Universitat de Chicago, Watson va llegir un llibre titulat "*Què és la vida?*" d'Erwin Schrödinger, un dels fundadors de la física quàntica. Schrödinger argumentava que una de les característiques fonamentals de la vida és la capacitat d'emmagatzemar i transmetre informació, és a dir, un codi genètic que passa de pares a fills. I, ha de ser prou complex i compacte per a caber en una única cèl·lula, es a dir aquest codi havia d'estar estructurat a nivell molecular.

Impressonat, Watson va canviar els ocells per la genètica i, l'any 1947, va anar a la Universitat d'Indiana per a estudiar els virus, les entitats biològiques més simples del planeta i, per tant, aquelles en les quals el codi genètic havia d'ésser especialment fàcil de trobar. En aquells dies, els científics tenien dades suficients per considerar que el codi genètic estava en l'ADN. Gràcies a una sèrie de brillants experiments amb bacteris, primer a càrrec de Fred Griffith, del Ministeri Britànic de Salut, i després de Oswald Avery en l'Institut Rockefeller de Nova York.

No obstant, tot i que els biòlegs usaven la paraula gen per a referir-se a "*la menor unitat d'informació genètica*", no tenien idea del que era realment. I amb molta determinació, Watson va decidir que seria ell qui ho esbrinaria. Primer va anar a Copenhaguen, amb una beca post doctoral per treballar amb el bioquímic Herman Kalckar, qui estava estudiant les propietats químiques de l'ADN. La beca va acabar ràpidament. "*Herman,*" escriu Watson en "*La Doble Hèlix*", "*no m'estimulava gens ni mica*." Durant una conferència a Nàpols, en la primavera de 1951, Watson va assegurar al costat de Maurice Wilkins del King's College de Londres, qui estava utilitzant la difracció de RAJOS X per a comprendre l'estructura física de la molècula d'ADN. Quan s'irradien RAJOS X sobre qualsevol tipus de cristall i algunes formes de molècules biològiques com l'ADN, s'exciten els àtoms per a crear complexos patrons sobre una pel·lícula fotogràfica. L'anàlisi d'aquests patrons permet extreure dades importants sobre l'estructura de les molècules.

Watson estava encantat. La imatge de Wilkins suggeria que l'ADN tenia una estructura cristal·lina regular. Intentant esbrinar-la, podia arribar a comprendre, a més a més, com treballen els gens. Per fi hi havia algú que apreciava el que Watson creia, però que molts científics no acceptaven encara: que el codi genètic depen de l'estructura de l'ADN. Es va adonar que necessitava comprendre la difracció de RAJOS X i va voler unir-se a Wilkins, però mai no va tenir l'oportunitat de demanar-li. Així que Watson va optar per altra opció: una beca en el Laboratori Cavendish de Cambridge, on el director, Sir William Lawrence Bragg, havia desenvolupat (juntament amb son pare) la cristal·lografia de RAJOS X en 1912-14.

Va ser llavors, en la tardor de 1951, quan Watson va conèixer a Crick. Igual que Wilkins, Crick era un físic que es va canviar a la biologia; també li havia impressionat el llibre de Schrödinger "*Què és la vida?*". Aleshores, als 35 anys, treballava en el seu doctorat sobre la difracció dels RAJOS X en l'hemoglobina, la proteïna portadora de ferro en la sang. Watson, mentrestant, havia anat a Cambridge per a utilitzar la difracció dels RAJOS X en la comprensió de l'estructura d'una altra proteïna: la mioglobina.

No obstant, ambdós van prendre la decisió d'esbrinar què eren els gens, i es van convèncer que comprendre l'estructura de l'ADN els ajudaria a fer-ho. "*Llavors, amb mi rondant pel laboratori, sempre disposat a parlar sobre els gens,*" escriu Watson a "*La Doble Hèlix*", "*Francis ja no guardava els seus pensaments sobre l'ADN per a si mateix...*"

Els dos van resultar ser molt compatibles. "*Jim i jo ens vam caure bé immediatament*", escriu Crick en el seu llibre "*El que Persegueixen els Bojos*", "*en part perquè els nostres interessos eren sorprenentment similars i en part, sospito, a causa d'una certa arrogància juvenil, implacabilitat i impaciència vers al treball poc rigorós, que van sorgir de forma natural en ambdós.*"

Els encantava pensar en veu alta; durant hores, passejant vora el riu *Cam*, durant els menjars al pis dels Crick, a l'*Eagle* i, per descomptat, al laboratori, on el seu incessant xivarri tornava bojos als seus col·legues. Una vegada es van posar a treballar en l'estructura de l'ADN, ja no ho podrien deixar fins que la resolguessin o fins que algú altre ho fes abans.

Linus Pauling, que aleshores era el químic més reconegut del món, ja que havia escrit el llibre definitiu sobre enllaços químics, també es dedicava a l'estudi de l'ADN. *"Als pocs dies de la meva arribada,"* escriu Watson, *"sabíem què fer: imitar a Linus Pauling i vèncer-li en el seu propi terreny."*

Per a comprendre l'ADN, necessitarien radiografies, però haurien de buscar-les fora de Cambridge ja que els cristal·lografs de Cavendish estaven interessats en les proteïnes; l'ADN era propietat del King's College de Londres. Afortunadament, Crick tenia bones relacions amb Wilkins. Però, Wilkins tenia una relació nefasta amb la seva col·lega, l'experta, però segons ell, poc amable, Rosalind Franklin. Als 31 anys, ja era una de les més talentoses cristal·lografes i havia regressat de París recentment per aconseguir un lloc al King's College.

Franklin confiava plenament en la primacia de les dades experimentals; Pauling potser havia tingut sort amb el seu cridaner model, però la millor forma de comprendre l'ADN, insistia, era aconseguint imatges de RAJOS X d'alta qualitat primer, i després especular sobre el seu significat. En aquell moment no acceptava la forma helicoidal. Fou llavors que Wilkins va declarar públicament que les imatges de Franklin suggerien que l'ADN tenia forma helicoidal, cosa que va ofendre a Franklin. Van continuar sent col·laboradors formalment, però en realitat van deixar de parlar-se. Per a esbrinar el que feia, Wilkins va haver d'anar a un seminari que Franklin donava al novembre de 1951. Va convidar a Watson a acompanyar-li.

Diuen que Watson tenia una actitud molt dolenta vers les dones, i si eren de caràcter fort i independents li desconcertaven. En "La Doble Hèlix", esmenta a Franklin en un passatge del que després s'hagué de detractar: *"Per elecció personal, no emfatitzava les seves qualitats femenines. Encara que els seus trets eren forts, no era lletja i podria haver estat bastant atractiva si hagués tingut el més mínim interès en la roba. Però no. Mai havia un pintallavis que contrastés amb el seu pèl negre i llis, i a l'edat de 31 anys, els seus vestits mostraven tota la imaginació d'una adolescent empollona anglesa."*

Ambdós van quedar impressionats amb les seves dades; Watson va quedar amb Crick tot just va poder para posar-li al corrent del que havia vist i sentit. Però Watson, amb un excés de confiança, no s'havia molestat a prendre notes. *"Si un tema m'interessava"*, escriuria després, *"podia normalment recordar el que necessitava. Però aquesta vegada vam tenir problemes, perquè no sabia prou sobre l'argot cristal·logràfic"*. Un punt clau era la quantitat d'aigua present en les mostres d'ADN de Franklin. Watson havia memoritzat una xifra incorrecta, i per una gran diferència.

Amb aquesta informació errònia, els dos homes van començar a treballar de debò. Des de feia temps, la bioquímica convencional havia demostrat als científics que l'ADN contenia quatre tipus de molècules orgàniques, conegudes com bases nitrogenades: adenina, citosina, timina i guanina, gairebé encadenades al llarg d'una "columna vertebral" de sucres i fosfat. Però com? *"Potser hauria estat necessària una setmana de dedicació als models moleculars"*, escriu Watson, *"per a assegurar-nos completament que teníem la resposta correcta. Llavors seria obvi per al món que Pauling no era l'únic capaç d'aconseguir una visió real de la manera que estaven construïdes les molècules"*.

Unes quantes setmanes després, Crick i Watson estaven bastant segurs que ho havien aconseguit. Una triple hèlix d'ADN. Van convidar a Wilkins que veiés el seu model i, per a la seva sorpresa, Franklin també va anar. No li va costar molt adonar-se'n de que la memòria de Watson l'havia traït. La quantitat d'aigua que havia de contenir una molècula d'ADN era 10 vegades superior a la que ell havia pensat. L'estructura que Crick i Watson havien construït amb tanta confiança era impossible.

Bragg, fart de les impertinències de Crick, els va prohibir que treballessin activament en l'ADN. Amb gran disgust, Watson i Crick van donar els seus models al grup del King's i van animar a Wilkins i Franklin a usar-los. Si ells no podien fer el descobriment, haurien de consentir que ho fessin Wilkins i Franklin. Però Bragg també els havia convençut que elaborar models no era la manera de resoldre l'estructura de l'ADN, i mai van utilitzar les seves construccions.

Watson va tornar a treballar en l'estructura del virus del tabac, i Crick va tornar a la hemoglobina. Però van seguir parlant de l'ADN entre ells. I encara que la seva primera equivocació havia estat desencoratjadora, no els va desanimar. Malgrat tot, la seva reputació no incloïa deixar-se vèncer. I si havien arribat a les conclusions equivocades basades en una informació incompleta i un error simple, això només era un incentiu per aconseguir millor informació i anar amb més cura la propera vegada.

A més, no podien rendir-se, perquè ara Pauling també hi estava ficat; havia escrit al cap de Wilkins, J.T. Randall, demanant-li còpies de les radiografies del King's College. En principi es van negar, però sabien que Pauling acudiria a una reunió de la Royal Society al maig de 1952; seria més dur rebutjar-lo en persona. Per sort seva, quan es preparava per pujar a l'avió, a Nova York, el govern nord-americà li va requisar el seu passaport, al·ludint al que consideraven una perillosa inclinació política d'esquerres. Tot i això, Watson i Crick sospitaven que Pauling no es detindria.

El grup del King's College, mentre tant, continuava avançant amb les seves investigacions de l'ADN. Franklin treballava en el perfeccionament de les seves radiografies. Al maig de 1952, va prendre una que seria clau, encara que no se'n va adonar de la seva importància. Augmentant la humitat de l'aparell que emprava, ella i el ja llicenciat Raymond Gosling, van

descobrir que l'ADN podia assumir dues formes. Amb la humitat suficient, la molècula s'estirava i es feia més fina, i les imatges resultants eren molt més clares que les que ningú havia vist mai. La van anomenar la forma B de l'ADN.

Wilkins estava intrigat; les imatges li convencien més fermament que mai de que la molècula d'ADN era helicoidal, i li va proposar la seva col·laboració a Franklin per a investigar la forma B. Segons Wilkins; Franklin, que encara pensava que no hi havia proves de cap hèlix en les seves imatges, es va enfadar moltíssim.

Brenda Maddox, escriu en la biografia de Rosalind Franklin: *“Va explotar, Rosalind tenia bones raons... Infravalorada en el King's, acabava d'aconseguir uns resultats extraordinaris treballant pràcticament aïllada. Ara, el que ella veia com un col·lega menys capacitat però de major rang, li proposava treballar braç a braç i espatllar la claredat de la seva investigació.”*

Alarmat pel que s'havia convertit en una discussió pública, J. T. Randall, el director del laboratori, va declarar que, des d'aquell moment, Wilkins treballaria amb la forma B de l'ADN i Franklin tindria l'exclusivitat per a treballar amb la forma A. Indirecta i involuntàriament, acabava de brindar-los a Watson i Crick una informació crucial.

Durant l'estiu i tardor de 1952, Watson i Crick seguien parlant, intentant encaixar les peces del *puzle d'ADN*. Una dada era el descobriment que havia fet anys abans l'australià Erwin Chargaff. Analitzant l'ADN de molts organismes diferents, va trobar que, mentre les proporcions generals de les quatre bases d'ADN variaven entre les espècies, el nombre de molècules de adenina sempre era el mateix que el de timina, i la citosina i guanina sofrien un aparellament similar. Però els progressos eren lents. *“Després d'algunes passejades, el nostre entusiasme creixia fins al punt que jugàvem amb els models quan tornàvem a la nostra oficina,”* escriu Watson. *“Però gairebé immediatament Francis veia que el raonament que ens havia donat una esperança momentània, no ens duia a cap lloc... Diverses vegades vaig continuar sol durant mitja hora més, però sense els comentaris de Francis, la meva falta de capacitat per a pensar en tres dimensions es feia massa òbvia.”*

Després van rebre notícies dolentes. En una carta al seu fill Peter, llavors titulat per la Universitat de Cambridge, Pauling va revelar que publicaria en breu un article sobre l'estructura de l'ADN. Semblava que Watson i Crick haguessin perdut la marató. Peter va rebre la nota del seu pare el 28 de gener i va anar a l'oficina de Watson i Crick per cimentar-los. *“Sense donar-li a Francis l'oportunitat de demanar el manuscrit,”* escriu Watson, *“l'hi vaig llevar a Peter de la butxaca de la seva bata i vaig començar a llegir-lo”* Pauling havia arribat a una cadena de tres fibres amb una columna gluco-fosfatada en el centre. Gairebé immediatament, Watson es va adonar que no tenia sentit. *“No vaig poder veure l'error, no obstant això, fins que vaig contemplar les il·lustracions durant alguns minuts. Llavors em vaig adonar que els grups de fosfat en el model de Linus no estaven ionitzats... L'àcid nucleic de Pauling no era en absolut àcid”.* Inimaginablement, Linus Pauling, el químic més important del món, havia comès un error de química bàsica. Watson i Crick, contents, es van retirar a l'*Eagle* a brindar per l'error de Pauling. Estaven més nerviosos que mai. L'article havia estat programat per a la seva publicació al març; una vegada que fos publicat, algú s'adonaria de l'error i Pauling treballaria, fins i tot més durament, per a rescabalar-se. Tenien, com a molt, sis setmanes per a esbrinar l'estructura de l'ADN.

Watson sabia també que havia d'avisar a Wilkins i Franklin sobre l'error de Pauling. El 30 de gener va ésser un dia decisiu i memorable en la història, de vegades dura, de la ciència. Watson va anar a Londres, Wilkins no era al seu laboratori, així que Watson va anar al de Franklin. El que va ocórrer després (segons el punt de vista de Watson) va ser retratat àmpliament en *“La Doble Hèlix”*. El passatge mostra l'irritable que Franklin podia ser, però també demostra la immaduresa de Watson al necessitar incomodar-la. La discussió es centrà en si la molècula d'ADN és helicoidal, cosa que Franklin negava.

“Rosy, en aquells dies, era gairebé incapaç de controlar el seu temperament; i el seu to va pujar quan em va dir que m'hagués pogut evitar l'estupidesa de les meves puntualitzacions si hagués deixat de balbotejar i hagués fet un cop d'ull a les seves radiografies”...

“Vaig decidir arriscar-me a la gran explosió. Sense immutar-me, li vaig suggerir que era una incompetent interpretant radiografies. Si només hagués après una mica de teoria, hauria comprès com les seves figures suposadament antihelicoidals, semblaven agrupar-se en hèlixs regulars” [...] “De sobte, Rosy es va acostar des de darrere del banc que ens separava. Tement que, en la seva fúria incontenible, em copegés, vaig agafar el manuscrit de Pauling i em vaig retirar com vaig poder cap a la porta oberta. La meva fugida va ser bloquejada per Maurice Wilkins, qui, buscant-me, acabava d'anar cap allà.” Franklin els va tancar la porta a tots dos. *“Anant pel passadís,”* continua Watson, *“li vaig dir a Maurice que la seva aparició inesperada havia impedit que Rosy m'agredís. Molt a poc a poc, em va assegurar que podia haver ocorregut perfectament. Alguns mesos abans, havia fet un intent similar amb ell.”*

Units en la creença que Franklin era impossible, Watson i Wilkins van començar a xerrar. Wilkins va treure una de les imatges de la forma B de l'ADN de Franklin. Retolada com Fotografia 51, era la seva millor radiografia. Watson va escriure: *“en el moment que la vaig veure em vaig quedar bocobadat i se'm va accelerar el pols. El patró era increïblement més simple que els obtinguts prèviament. A més, les creus blanques dels reflexos que dominaven en la imatge només podien provenir d'una estructura helicoidal.”*

L'ADN havia de ser una hèlix malgrat tot, i en el fred viatge en el tren de tornada, Watson va pensar que dues cadenes gluco-fosfatades tenien més sentit que tres. *“Per tant, mentre que pedalejava de tornada al campus i pujava cap a la porta del darrere, vaig decidir construir un model de dues cadenes. Francis estaria d'acord. Fins i tot encara que fos físic, sabia que els objectes biològics més importants venien de dos en dos.”* No era només la claredat de la imatge de Franklin el que excitava a Watson. Era també el fet que el patró es repetia cada 34 àngstroms. Això els va donar a Crick i Watson una informació crucial sobre els angles entre els enllaços moleculars. Fins i tot millor, la imatge suggeria que les bases unides a la cadena estaven clarament apilades unes damunt de les altres.

Però, estaven les dues cadenes en l'interior o en l'exterior de l'ADN? L'interior era molt més lògic; amb les bases unides i apuntant a l'exterior, qualsevol codi que marquessin seria fàcilment accessible. No obstant això, no semblava haver cap mitjà químic per a analitzar-ho, encara que Watson passés diversos dies intentant-ho. Finalment, escriu, *“quan separava una molècula particularment difícil, vaig decidir que no podia fer cap dany si passava alguns dies construint models de cadenes.”* Això faria sorgir la pregunta de com les bases apareixien unides unes contra les altres. Però Watson es va estalviar aquesta pregunta, de moment.

El 8 de febrer de 1953, els Crick van convidar a Wilkins i Watson a dinar, i els científics del Cavendish van aprendre diverses coses. Primer, a Wilkins no li importava si construïen el model. I més important, el grup del King's havia preparat un informe sobre els seus estudis de l'ADN per al *Medical Research Council*, que era qui finançava el projecte. No era un document confidencial, així que Watson i Crick van aconseguir una còpia. Aquí estaven les pistes més importants, incloent el fet que l'ADN tenia un tipus d'estructura simètrica particular, que implicava que la molècula estava formada per dues cadenes que anaven en direccions oposades.

Però aquí va quedar el problema sobre la manera d'encaixar les bases. Watson ho va seguir intentant, aparellant la bases iguals. Químicament, podria funcionar. Les bases eren prou distintes en grandària i forma com perquè aquest esquema produís un buit entre bases i de retruc cadenes mal formades. Fins i tot pitjor, quan Watson va mostrar la seva idea a Jerry Donohue, un cristal·lògraf americà que feia un treball en el Cavendish, li va informar que les bases apareixien en més d'una forma química. Watson estava utilitzant la forma descrita en els llibres de text. Però aquests llibres, insistia Donohue, estaven equivocats.

A Watson i Crick, els va dur una setmana aproximadament veure que Donohue tenia raó. Caldria construir noves peces per als seus models. Però Watson no podia esperar. Es va passar la tarda del 27 de febrer fabricant les seves pròpies peces de cartró. El 28 de febrer, amb les seves noves bases de cartró, Watson va començar a intentar encaixar les bases iguals altra vegada, i llavors va tenir una inspiració. *“De sobte, em vaig adonar que un parell adenina-timina que encaixava gràcies a dos enllaços d'hidrogen, era idèntic en la seva estructura a un parell guanina-citosina unit per, almenys, dos enllaços d'hidrogen.”* Si les bases s'unien així, les cadenes no serien irregulars. A més, una organització estructural com aquesta, clarament explicava el que Chargaff havia descobert en 1950. Si una A i una T s'aparellaven sempre, havia d'haver òbviament quantitats iguals d'aquestes dues bases; i el mateix per a la G i la C

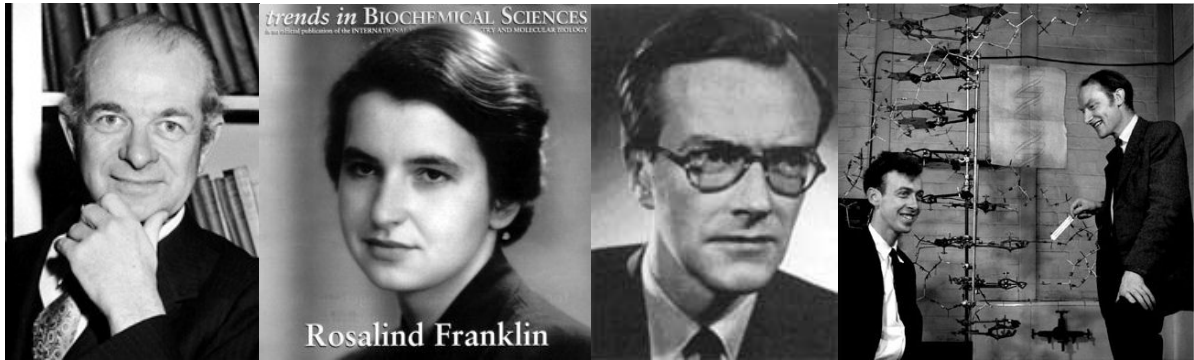
“Fins i tot més excitant,” escriu Watson, *“aquest tipus de doble hèlix suggeria un esquema de replicació... aparellant sempre la adenina amb la timina i la guanina amb la citosina, la seqüència de les bases de les dues cadenes bessones resultava complementària. Donada la seqüència de bases d'una cadena, automàticament es sabia la de la seva acompanyant. Teòricament, era per tant, molt fàcil visualitzar com una única cadena podia ser copiada per a la síntesi d'altra cadena amb la seqüència complementària.”*

Va consultar a Donohue. Tenia sentit. Crick va aparèixer uns 40 minuts després; també tenia sentit per a ell. Però encara hi havia detalls que esbrinar, i Watson temia una repetició dels seus errors de finals de 1951. *“Vaig sentir nàusees quan, a l'hora de l'esmorzar, Francis es va passar per l'Eagle per a comunicar a tot aquell que podia escoltar-lo, que havíem trobat el secret de la vida.”*

Wilkins i Franklin es van assabentar passats uns dies (encara que ningú va confessar mai a Franklin el paper fonamental que la seva radiografia nº 21 havia tingut en el descobriment). La resta del món coneixeria la doble hèlix gràcies a un article d'una pàgina publicat en la revista *Nature* que va aparèixer el 25 d'abril de 1953. Començava amb l'ara famosa declaració: *“volem suggerir una estructura per a la sal de l'àcid desoxiribonucleic (A.D.N.). Aquesta estructura presenta unes característiques noves d'un interès biològic considerable.”*

En conjunt, el que van trobar estava tan clar que Pauling o Wilkins o Franklin o qualsevol altre, ho hauria fet possiblement en les setmanes següents. El motiu pel qual en el seu lloc recordem Watson i Crick el va resumir molt bé aquest últim: *“El major mèrit que, crec, ens mereixem Jim i jo, és el d'haver triat el problema correcte i haver-nos-hi posat. És veritat que anant a cegues trobarem una mina d'or, però el fet és que nosaltres buscàvem or.”*

A continuació unes quantes fotos dels protagonistes de la història.



Pauling, Franklin, Wilkins, Watson i Crick



Chargaff, Franklin, Watson i Crick



Crick i Watson a Cambridge, Watson i la seva germana a Copenhaguen, Watson i Crick al seu despatx, el famós model de la molècula.