



UNIVERSITAT DE BARCELONA

GENS, GÈNERE I CIÈNCIA

Lliçó inaugural de la Dra. **ROSER GONZÀLEZ I DUARTE**
Catedràtica de Genètica de la Universitat de Barcelona



INAUGURACIÓ DEL CURS ACADÈMIC
2006 · 07

Excel·lentíssim i Magnífic Senyor Rector, autoritats, col·legues, estudiants, amigues i amics. Agraïxo l'honor que l'equip de Govern m'ha fet d'invitar-me a impartir la lliçó inaugural d'aquest curs. L'exercici d'aquest encàrrec em fa sentir una confiança renovada en el futur i una responsabilitat especial: em consta que cap dona d'aquesta Universitat no l'havia impartida mai fins ara. Com a membre d'aquest col·lectiu, accepto aquest repte amb goig i amb compromís. Pel que fa al tema de la lliçó, m'ha semblat adient compartir amb vosaltres algunes reflexions sobre gènere i ciència, i ho faré explicant dos casos concrets en el camp de la meua especialitat: la genètica.

1. CIENTÍFIQUES MODEL

La genètica neix com a ciència amb el redescobriment de les lleis de Mendel a començament del segle xx. A partir d'aleshores, s'inicia una etapa plena de descobertes transcendents sobre el comportament dels cromosomes, sobre la naturalesa dels gens, sobre el codi genètic i sobre la regulació de l'expressió gènica. Tots aquests descobriments marquen fites conceptuals i teòriques molt importants en biologia, que canvien el rumb dels esdeveniments científics posteriors i que obren nous horitzons. D'aquests grans avenços, avui en destacarem dos: el descobriment de l'estructura del DNA i l'existència en els genomes d'uns segments mòbils anomenats *elements genètics transposables* o *transposons*. Els comentarem per la seva transcendència inqüestionable i per il·lustrar la contribució i el protagonisme en aquests esdeveniments de dues dones científiques: Rosalind Franklin i Barbara McClintock. Ambdues personalitats són avui un «model» per a les generacions posteriors per haver conquerit una posició preeminent i un nom en l'escenari de la genètica del segle xx. Aquest guany és fruit d'una gran vocació científica, d'una voluntat inamovible d'assolir els objectius proposats, d'una gran disciplina i rigor en el treball i d'unes qualitats intel·lectuals excel·lents –fins i tot en condicions molt adverses– que queden xifrades en una actitud d'indefinició i d'indiferència de l'acadèmia, i justificades sota el prisma de la neutralitat i de l'objectivitat.

En la segona part de l'exposició presentaré el context intern del debat en què es construeixen aquestes adversitats, i em centraré en les causes de les desigualtats de gènere en el món de la recerca científica. Miraré de quantificar aquestes

diferències amb dades actuals que il·lustren les dimensions reals del problema. I, finalment, un cop avaluada la magnitud i discutides les causes de la discriminació, proposaré vies per estimular accions correctores en el marc institucional.

a) La contribució de Rosalind Franklin en el descobriment de l'estructura del DNA

El mecanisme que explica com els organismes vius transmeten de generació en generació les seves característiques físiques (el que s'anomena *conjunt de caràcters o fenotip*) no es va intuir fins que Mendel va proposar les famoses lleis que merescudament porten el seu nom. Segons aquestes lleis, l'herència es basa en la transmissió d'uns factors, o gens (cadascun dels quals determina l'aparició d'un caràcter, com ara el color de la pell o la forma d'una llavor), que cada progenitor aporta en un 50 %, mitjançant els gàmetes, a la cèl·lula ou, precursora de l'organisme adult. Malgrat que l'anàlisi d'encreuaments genètics d'organismes diversos va posar de manifest la universalitat de les lleis de Mendel, i per tant l'existència d'aquests factors hereditaris en totes les espècies, la naturalesa química dels gens no es va desvetllar fins uns cinquanta anys després. La visió errònia que tenien els científics que el material genètic havia d'estar format per proteïnes va prevaler –fins i tot després de disposar d'evidències clares a favor dels àcids nucleics– durant tota la primera meitat del segle xx. Aquest retard a resoldre *el secret de la vida* va estimular la dedicació i l'interès de científics rellevants i va encendre un debat generalitzat sobre aquest tema.

Un dels equips que hi havia de tenir un paper molt important era la Unitat de Biofísica del King's College de Londres, creada a instàncies de la Royal Society i del Medical Research Council (MRC), i dirigida per un físic reconegut: Sir John T. Randall. D'acord amb les inquietuds científiques del moment, aquesta Unitat havia rebut l'encàrrec d'aplicar tècniques físiques, principalment la cristal·lografia de raigs X, per a l'anàlisi de molècules biològiques rellevants de mida gran, entre les quals i en primera posició hi havia els àcids nucleics. Per reforçar aquest  de recerca Rosalind Franklin es va incorporar a aquest equip el gener de 1951. El King's era un centre de prestigi, fundat el 1829 per l'Església d'Anglaterra, arrelat en la més pura tradició anglicana i dominat enterament per homes. Així, una de les primeres indicacions que Rosalind Franklin va rebre en arribar va ser que hi havia dos menjadors, un d'ús exclusiu masculí, freqüentat pels clergues, directors i membres importants del claustre, i un segon per a la resta del personal.

No sols l'ambient del College dificultava la incorporació d'una científica jove, il·lusionada i entusiasta, que volia dirigir la seva pròpia línia de treball; s'hi sumava també la grisor d'un Londres encara no recuperat de les greus ferides de la guerra i, per damunt de tot, l'actitud de rebuig, i fins i tot d'hostilitat, dels membres de l'equip. Aquesta actitud s'explicava en part perquè el treball que Randall havia encomanat de manera específica i clara a Franklin col·lidia frontalment amb els interessos de Maurice Wilkins. Wilkins era aleshores el subdirector del grup, tenia experiència sobre l'estudi del DNA i va donar per fet, des del primer moment, que Franklin no duria a terme una recerca independent, i que treballaria sota la seva direcció.

Rosalind Franklin, però, no era una becària predoctoral: era una cristal·lògrafa reconeguda en el seu camp que ja havia publicat molt bons treballs sobre les estructures dels carbons quan treballava al Laboratoire Central des Services Chimiques de l'État a París (1947-1950); és a dir, mèrits que Randall havia reconegut en valorar el seu currículum i raó per la qual li havia donat la plaça. En arribar al King's, la seva primera feina va consistir a instal·lar un nou equip de raigs X, a incorporar un conjunt de millores tècniques molt importants per optimitzar-ne el funcionament i, amb molta constància i disciplina, a iniciar l'estudi de les fibres de DNA. Després de quasi infinits càlculs numèrics va obtenir uns patrons de difracció de molta qualitat amb la col·laboració de Raymond Gosling, un jove investigador que treballava amb ella i que tenia Wilkins com a director de tesi. Eren les millors imatges del DNA obtingudes fins aleshores, l'observació de les quals feia desaparèixer tots els dubtes estructurals anteriors.

Entre els grups de biofísics del moment també destacava el Laboratori Cavendish de Cambridge, dirigit per Sir Lawrence Bragg, cristal·lògraf que havia obtingut el Premi Nobel juntament amb el seu pare el 1915 pels estudis sobre el comportament dels raigs X en proteïnes i altres compostos orgànics. Aquest equip es proposava dilucidar l'estructura tridimensional de proteïnes caracteritzades bioquímicament i que estaven implicades en processos biològics rellevants. En acabar la guerra, Francis Crick es va incorporar a aquest grup i més tard ho va fer un americà jove i ambiciós, Jim Watson, genuïnament interessat en l'estructura del DNA. Entre ells es va establir una bona entesa, alimentada per llargues discussions científiques al laboratori i al pub, comentaris sobre els darrers experiments realitzats amb àcids nucleics, discrepàncies en relació amb els mètodes que

Pauling emprava per abordar l'estructura del DNA i crítiques als seus amics del King's, que, després de tants anys d'estudi i de gaudir del suport oficial, encara no ho havien resolt.

La relació entre Crick i Wilkins es va anar reforçant amb les visites constants d'aquest darrer a Cambridge, on comentava les novetats del treball de Franklin i es lamentava de la pèssima relació entre ells al laboratori. El nouvingut Watson s'havia unit al duo i participava molt activament en les discussions científiques, i els sorprenia dia a dia amb les dades que rebia dels seus amics americans sobre el progrés del model de DNA que Pauling, el rival més perillós, estava obtenint. Alhora, Watson no deixava escapar l'ocasió per fer front comú amb Wilkins i criticar Rosalind Franklin, membre exclosa d'aquest cercle, malgrat ser la protagonista de les millors imatges de difracció de raigs X sobre cristalls de DNA, i a partir dels quals Watson i Crick obtindrien les coordenades del model que ja havien començat a construir.

Ni la cursa frenètica que es va establir al final de 1952 entre Watson-Crick i Pauling per dilucidar l'estructura del material **hereditari** ni la intuïció clarivent de Crick i Watson d'una estructura dimèrica (que preveia el mecanisme de còpia) i helicoïdal (per mantenir els enllaços entre els àtoms implicats) per al DNA, no poden servir d'excusa ni d'atenuant de cap tipus per justificar les formes que es van emprar per apropiarse de les dades experimentals de Franklin. Com va escriure el mateix Watson,³ «Rosy, of course, did not directly gave us her data. For that matter, no one at King's realised they were in our hands». Watson semblava haver oblidat moltes altres complicitats de dins i de fora del King's, com ara la informació verbal constant i les imatges de difracció que Wilkins li va ensenyar més d'un cop, l'accés al laboratori de Franklin en moments clau i l'informe que Bragg els va facilitar amb tots els resultats del darrer any de treball de Franklin. Aquestes darreres dades haurien d'haver estat considerades confidencials: Bragg era tan sols dipositari de la informació, com a cap de l'àrea de cristal·lografia i avaluador de les unitats de l'MRC que treballaven en aquest camp.

Sense menystenir ni la gran capacitat intel·lectual, analítica i imaginativa de Crick –sobradament demostrada en les seves contribucions posteriors sobre la lectura del codi genètic i sobre l'expressió gènica– ni la inquietud científica genuïna, ni la capacitat de relació, ni l'entusiasme irrefrenable del jove Watson, ni tampoc els treballs inicials de Wilkins sobre el tema, és evident que l'aportació de Rosalind va ser **menystinguda** primer, i indegudament utilitzada, des-

prés. Els fets apunten també a una indefinició notable dels directors respectius, Bragg i Randall, que, tot i tenir-ne coneixement, no van prendre cap mesura per defensar Franklin com a dipositària i com a autora de la prova científica més convincent i més indispensable per construir el model. És notòria i injustificable la seva absència com a autora en el treball inicial de Watson i Crick, publicat a la revista *Nature* el 1953. També la concessió del Premi Nobel a Watson, Crick i Wilkins (1962) ha estat objecte de discussió. Per als dos primers, era sens dubte un guardó merescut. En el cas de Wilkins és molt probable que el pes institucional del King's, la institució britànica oficialment encarregada de l'estudi del DNA, contribuís i reforcés la seva nominació. Quant a Franklin, atès que el màxim nombre de guardonats mai no pot ser superior a tres, tot fa pensar que tampoc no hi hauria hagut lloc per a ella. Dissortadament, aquesta alternativa ni tan sols es va haver de considerar: Rosalind Franklin havia mort de càncer el 1957.

L'estructura del DNA representa la descoberta més important en biologia del segle xx. El model basat en dues cadenes antiparal·leles que giren cap a la dreta formant una doble hèlix resolva dos temes cabdals en biologia: la replicació del material hereditari i la capacitat d'incorporar canvis graduals en la informació genètica, que és la base de l'evolució. També explicava les famoses regles de Chargaff, que establien AT i CG com a únics aparellaments nucleotídics possibles. Els dos primers punts van quedar perfectament aclarits quan es va demostrar que, en la duplicació, una cadena serveix de motlle per a la síntesi de la complementària i que es formen dues dobles hèlixs amb informació idèntica, cadascuna de les quals conté una cadena original i una de nova síntesi. Aquest és el procés que té lloc abans de cada divisió cel·lular i que garanteix la transmissió fidel de la informació genètica a la cèl·lula filla. Finalment, els canvis graduals en la molècula de DNA s'esdevenen quan es produeixen errors de còpia durant la replicació.

b) Els treballs de Barbara McClintock i el descobriment dels transposons al blat de moro

Quasi simultàniament al redescobriment de les lleis de Mendel, Thomas H. Morgan va iniciar el 1910 una recerca pionera a la Universitat de Colúmbia (Nova York), amb col·laboradors de gran categoria intel·lectual, com ara .

Bridges, A. H. Sturtevant i H. J. Muller. Fent encreuaments amb mutants del color d'ulls de *Drosophila*, la mosca del vinagre, va demostrar que l'herència dels gens, aleshores entitats invisibles i de naturalesa desconeguda, es correlacionava amb l'herència dels cromosomes, entitats físiques presents en el nucli de totes les cèl·lules i visualitzables amb tincions específiques. Demostrava així, contradient fortament les hipòtesis del moment, que els cromosomes eren els portadors de la informació genètica, i per tant la base física dels factors hereditaris. Gràcies als seus descobriments, neix una nova branca de la ciència, la citogenètica, i a partir d'aleshores s'obren noves vies d'estudi sobre el comportament dels cromosomes i el mapatge dels gens en tots els organismes vius.

Barbara McClintock (1902-1992) coneixia molt bé els experiments de Morgan i, un cop va enllestir la tesi doctoral a la Universitat de Cornell (1927), es va proposar estudiar el comportament cromosòmic i, seguint el model de *Drosophila*, la localització dels gens en els cromosomes del blat de moro. Emprant una nova tècnica de tinció cromosòmica, McClintock va poder identificar tots els cromosomes del blat de moro i, a partir dels mutants induïts per raigs X, va aconseguir relacionar els resultats d'encreuaments genètics amb el comportament dels cromosomes. En els anys següents, va treballar amb una dedicació absoluta, vençant tot tipus d'entrebancs experimentals, i va ser pionera a demostrar que la base de l'intercanvi d'informació genètica que es produeix durant la formació dels gàmetes (anomenat *recombinació genètica*) és un intercanvi físic entre fragments cromosòmics. Aquests resultats, seguidament verificats a *Drosophila*, i posteriorment en molts altres organismes amb reproducció sexual, van generalitzar l'ús del blat de moro en els estudis genètics i el van elevar al rang d'organisme model en competència amb la *Drosophila*. Els treballs que Barbara McClintock va publicar al voltant de 1930 li van proporcionar un gran renom, i van consolidar-la com la citogenetista més coneguda dels Estats Units. Com a prova d'aquest reconeixement, el 1939 va ser nomenada vicepresidenta de la Genetics Society of America (GSA), seguidament membre de la National Academy of Sciences (1944) i després presidenta de la GSA (1945).

Assolir aquest nivell de reconeixement sempre implica un grau elevadíssim d'esforç, de perseverança i d'intel·ligència, atributs consubstancials amb la figura de Barbara McClintock. L'esforç per mantenir-lo, però, és sempre més alt per a una científica que no pas per a un científic. Moltes dades corroboren que per a  dona és més difícil consolidar la seva posició dins el sistema i que ha

de demostrar constantment que mereix el reconeixement professional i el suport institucional. La fragilitat de l'estatus d'investigadora que McClintock va aconseguir amb tant d'esforç es va posar de manifest quan, sent ja vicepresidenta de la Genetics Society of America i professora ajudant contractada a la Universitat de Missouri, va aparèixer a la premsa local l'anunci del casament d'una dona que, casualment, tenia el mateix nom i cognom. El director del seu departament va interpretar erròniament que es tractava de la científica McClintock i li va fer saber immediatament que si es casava perdria el lloc de treball. No va ser aquest l'únic episodi desagradable: més endavant va haver de sentir que, si marxava el cap de la unitat, no se li renovaria el contracte. I així mateix va succeir.

La capacitat de resistir situacions adverses i de suportar una solitud profunda, i alhora la devoció per l'experimentació feta amb un rigor extraordinari, van caracteritzar la vida de Barbara McClintock. El 1941 va deixar la Universitat de Missouri, i es va quedar a l'atur. Afortunadament, pocs mesos més tard va rebre una oferta de treball en el centre de recerca de Cold Spring Harbor (Long Island), on desenvoluparia tota la seva activitat científica posterior. En els camps experimentals de Cold Spring Harbor, a prop del prestigiós Departament de Genètica de la Universitat de Colúmbia —on tenia bons amics científics com ara Marcus Rhoades i Thomas H. Morgan—, va tornar a plantar i a cultivar les seves varietats de blat de moro. Barbara McClintock va reprendre l'estudi del comportament dels cromosomes i de fragments cromosòmics durant la divisió cel·lular. Va analitzar també l'herència del color del gra i va definir un tipus de mutacions «inestables» que generaven taques de pigmentació més o menys extenses en les llavors i en les fulles. La freqüència i l'abundància d'aquestes àrees pigmentades era inusual en altres organismes i difícil d'explicar sota el prisma de la genètica clàssica. Segons ella, la base genètica dels patrons d'inestabilitat mutacional era deguda a la mobilitat d'uns segments cromosòmics o *elements de control* (avui, *transposons*) que anaven d'un lloc a l'altre en un mateix cromosoma, o que, fins i tot, saltaven a un cromosoma diferent, i que influïen sobre altres gens, activant o inactivant els que controlen els colors.

L'estiu de 1951, quan Barbara McClintock va presentar aquests resultats que resumien més de sis anys de treball en el marc dels cursos d'estiu de Cold Spring Harbor, la comunitat científica no estava preparada per admetre que els gens poguessin anar d'un lloc a l'altre del genoma. Molts dels assistents eren investigadors reconeguts que dedicaven grans esforços al mapatge genètic, és a dir,

a establir l'ordre en què es disposen els gens en els cromosomes. A més, sota el prisma dels experiments que s'havien fet fins aleshores, no es podia explicar com un gen regulava l'expressió d'un altre gen. Tampoc no existia una base conceptual suficient per entendre el mecanisme que produïa les mutacions inestables, fenomen que McClintock va relacionar, erròniament, amb la diferenciació cel·lular i amb el desenvolupament, processos que es caracteritzen per una gran regularitat. Altres elements que dificultaven la comprensió del que ella s'esforçava a explicar eren la impossibilitat de sistematitzar la gran quantitat de dades sense conèixer el mecanisme molecular subjacent i les múltiples contradiccions amb els principis genètics del moment. Cap d'aquests elements, però, no justificava el rebuig frontal i la valoració tan negativa dels seus treballs amb murmuris de desaprovació i comentaris molt desfavorables. La major part dels assistents van abandonar la sala abans que hagués finalitzat la seva meticulosa exposició. A partir d'aleshores, el rebuig es va agreujar i generalitzar, i en conseqüència McClintock es va haver d'enfrontar a una etapa de molta duresa i d'aïllament. En els anys següents, va deixar de ser convidada a les reunions científiques i es va perdre tot l'interès pels seus treballs. Entre les opinions prevalents, hi havia la d'alguns científics que consideraven que la transposició era un fenomen particular del blat de moro, i per tant intranscendent; d'altres en minimitzaven la importància i arribaven al mateix grau de desinterès, afirmant que, encara que fos un fenomen freqüent, no tenia cap significació genètica. Ni tan sols el darrer intent de McClintock el 1960 no va donar cap fruit: concretament la comparació del model de regulació de l'operó lactosa que Jacob i Monod elegantment havien descrit a *E. coli* amb els sistemes de control del blat de moro promoguts pels transposons. A partir d'aleshores, es va recloure totalment en el seu laboratori i va continuar en solitari aprofundint en la descripció dels diferents tipus d'elements, en els cicles d'activació i d'inactivació, i en els efectes genètics produïts per la mobilització.

En la dècada dels setanta es van descriure en els bacteris uns elements genètics que podien anar d'un lloc a un altre del genoma, que es disseminaven ràpidament, que causaven mutacions, que conferien resistència als antibiòtics i que permetien evadir la resposta immunitària de l'hoste. Per enginyeria genètica es va demostrar que, fins i tot dins d'una mateixa cèl·lula bacteriana, coexistien diferents tipus d'aquests elements i que veritablement tenien capacitat de moure's. Finalment es va descobrir que també eren presents, i sovint amb freqüència elevada, en el genoma dels organismes eucariotes, des dels llevats fins a l'home. En