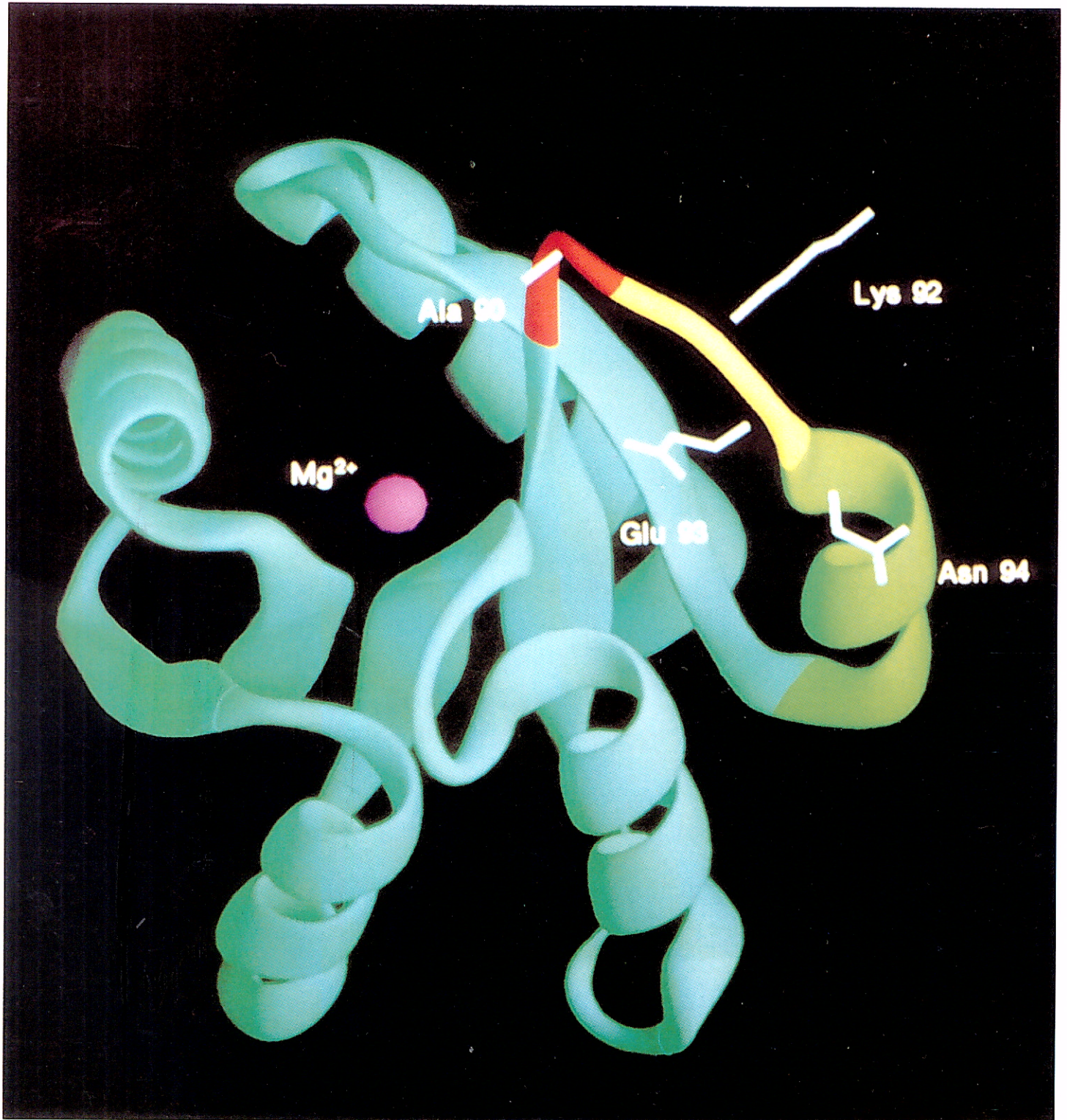


# Revista de física

1r semestre 1994

Societat Catalana de Física



# La biologia molecular vista per un físic

Pere Puigdomènech i Rosell \*

Departament de Genètica Molecular. Centre d'Investigació i Desenvolupament, CSIC

## Introducció

Imaginem una hipotètica discussió de cafè entre un físic i un biòleg sobre quina de les seves dues disciplines és la que té més importància actualment. El biòleg podria començar dient que si bé la primera meitat del nostre segle va ser l'època de la física, la segona meitat és la de la biologia. I certament hem d'admetre que l'esclat renovador que les grans teories físiques van tenir seixanta o setanta anys enrere ha quedat molt apagat en l'actualitat, mentre que la biologia està produint sorpreses a cada moment. El físic podria potser respondre-li que la transformació que la tecnologia moderna ha produït en la nostra societat és essencialment deguda a les aplicacions de metodologies directament o indirectament basades en els avenços de la física. El biòleg podria aleshores pensar en almenys dos tipus de respostes. Podria dir que certs avenços ben directament sortits de la teoria física, com és ara l'energia nuclear, han tingut conseqüències ben contradictòries, i en alguns casos prou nefastes, en particular per la percepció que una part de la nostra societat fa de la ciència. Un altre tipus de resposta podria ser que les aplicacions de la biologia moderna només estan començant i que hem d'anar-nos preparant per a l'allau de noves informacions que les noves biotecnologies ens donaran fins i tot sobre nosaltres mateixos, sense parlar de les possibilitats de manipulació del genoma, que estan tot just començant a fer-se servir.

En aquest punt de la discussió, i ja potser atacant una copa, caldria fer un incís per recordar que els aspectes negatius que proporciona l'experiència recent de la física haurien de ser aprofitats pels biotecnòlegs per no caure en els mateixos errors comesos per una excessiva confiança en el progrés il·limitat de la tecnologia. Aquesta discussió, que podria ser considerada apassionant per uns o inútil per altres, es podria probablement perllongar durant dies amb arguments renovats si els contendents tinguessin alguna motivació precisa, per exemple, el nombre de càtedres a distribuir en una facultat o un paquet de diners per a la recerca.

\*Pere Puigdomènech i Rosell (Barcelona, 1948). És llicenciat en Física (U.B. 1970), i doctor en ciències físico-químiques (U. Montpeller 1974) i en Biologia (U.A.B. 1975). Actualment és professor d'investigació del CSIC al Departament de Genètica Molecular del Centre d'Investigació i Desenvolupament i director d'aquest centre a Barcelona

Deixant de banda aquestes discussions passablement acadèmiques ens podem preguntar com un investigador amb una formació en física encara un treball que té per objecte algun tema dels de la biologia. Hi ha un seguit de qüestions que podem discutir: hi ha barreres metodològiques o conceptuals insuperables entre física i biologia? És difícil per a un físic introduir-se intel·lectualment en la problemàtica central de la biologia? La física pot contribuir en algun aspecte essencial de l'actual biologia? En els paràgrafs que segueixen es tractarà de discutir alguns aspectes relacionats amb aquestes qüestions.

## La unitat de la ciència moderna

El cert és que mai en la història de la ciència des dels seus inicis, quan algú com Aristòtil es podia permetre escriure al mateix temps sobre filosofia, filosofia natural i botànica, per exemple, la biologia i la física han estat tan interrelacionades per la seva base intel·lectual com ho estan actualment. Una de les paradoxes més interessants de la situació a la qual ens ha dut l'extraordinari desenvolupament de la recerca del nostre segle és que mentre s'ha anat produint l'especialització més extrema dels investigadors en qualsevol camp de la recerca, mai la unitat de la ciència havia estat tan evident. Dos exemples ens parlen de la unitat que la física i la biologia han assolit. Un d'ells ens el dona l'evidència del fet que és clar per a tothom actualment que qualsevol fenomen que veiem en un ésser viu, incloent-hi, si volem, el comportament humà, podríem en darrer terme explicar-lo en termes de mecànica quàntica. Això pot ser possible fer-ho o no i en la majoria dels casos no té sentit ni plantejar-s'ho realment. Però els científics del nostre temps basem la nostra recerca en la convicció que només hi ha una barrera tècnica, però no conceptual, entre la biologia i la física. Un segon exemple és el que ens donen les teories sobre l'origen de la vida. En la nostra visió de l'escenari evolutiu de l'univers, les actuals dades experimentals ens permeten de formular teories cada cop més fonamentades sobre l'origen dels organismes vius. Aquestes teories col·loquen de forma raonable l'aparició dels organismes vius com una etapa més en l'evolució del nostre planeta. Hem trobat la manera d'explicar com es produeix la "generació espontània" de la matèria viva a partir de la matèria inert sense ne-

cessitat de cap propietat nova de la matèria, de cap *vis viva*. Amb això hem resolt una de les paradoxes més preocupants que havia deixat oberta la ciència del segle passat. També hem arribat a la conclusió que l'evolució biològica s'ha de tenir en compte per entendre l'evolució geofísica de la superfície del nostre planeta. No es pot entendre, per exemple, l'evolució de l'atmosfera terrestre sense incorporar-hi l'acció dels éssers vius. La física i la biologia no són, per tant, des d'aquesta perspectiva, més que una mateixa manera de mirar certs tipus de fenòmens (d'una complexitat qualitativament diversa) però essencialment amb la mateixa teoria al darrere.

## La biofísica

Hi ha fenòmens biològics tant a nivell microscòpic com a nivell macroscòpic que per la seva mateixa naturalesa necessiten una aproximació física, i això ha donat lloc a una disciplina que anomenem biofísica. La biofísica recull un conjunt molt divers de temes. Un bon exemple ens el donen els processos de captació i transducció d'energia en els organismes vius. Entre aquests destaca el fenomen essencial per a l'existència dels éssers vius que representa la fotosíntesi. Tenim ara una idea bastant precisa de quins mecanismes físics intervenen en la transducció d'energia que té lloc en els cloroplasts de les plantes. Igualment cal entendre l'aprofitament energètic de la cèl·lula o com els sentits efectuen la transducció de senyals físics o químics en senyals nerviosos, els quals pel seu cantó tenen una important component elèctrica. La conducció de senyals elèctrics en el sistema nerviós és un fenomen físic en un sentit estRICTE. Els organismes en conjunt són també bons objectes per a la biofísica, per exemple per interpretar la mecànica dels fenòmens de moviment en els animals o els fluxos de fluids en el seu sistema vascular. Les interpretacions termodinàmiques dels fenòmens biològics, ja sigui a escala microscòpica o dins dels grans nombres d'individus, han estat també molt fructíferes. Aquestes són algunes de les qüestions típiques de la biofísica, que tracten d'integrar tot allò que en els organismes vius és fenomen interpretable en termes de lleis físiques. Cal afegir-hi a més que la investigació en biologia i les tècniques mèdiques de diagnòstic i terapèutica introdueixen de forma creixent metodologies físiques. Només cal mencionar l'ús de radiacions electromagnètiques en diverses regions de l'espectre, com per exemple les radiacions d'ona llarga en les tècniques d'obtenció d'imatges de l'interior del cos, com és el cas de la ressonància magnètica nuclear. Altres tipus de radiacions com els ultrasons s'estan utilitzant de forma sistemàtica per observar els òrgans interns del cos. En l'altre extrem de l'espectre electromagnètic les radiacions gamma són utilitzades en terapèutica sobretot de tumors. Ciclotrons, sincrotrons o acceleradors lineals han esdevingut instruments hospitalaris. Els isòtops radioactius, per la seva banda, són utilitzats profusament

en diagnòstic i en recerca. Aquestes qüestions, i un seguit d'altres, constitueixen una disciplina, la biofísica, en què l'objecte de la recerca que es duu a terme amb metodologies i aproximacions de la física és un organisme viu, que pot ser l'home.

Però deixant de banda aquelles qüestions més directament biofísiques, hi ha un nombre de temes més específicament biològics en els quals es revela aquesta unitat essencial de la ciència moderna i en els quals l'aproximació física, amb el seu reduccionisme radical, és imprescindible. Es tracta de qüestions que es troben actualment en el centre mateix de l'avenç de la biologia, precisament en el nivell molecular.

## L'origen de la biologia molecular

Una de les disciplines on la interrelació entre física i biologia actuals es veu amb més claredat és a biologia molecular. L'aproximació molecular, que ha trasbalsat la biologia moderna, va néixer en gran part en els laboratoris de física. A l'Anglaterra dels anys vint, la gran escola cristal·logràfica dels Bragg va permetre de posar a punt una metodologia que servia per analitzar la matèria fins al nivell atòmic. Aquesta metodologia va ser aplicada en primer lloc a cristalls de substàncies inorgàniques que són més senzilles. Una de les tasques dels investigadors posteriors, sobretot en el Cavendish Laboratory de Cambridge, va ser l'aplicació de les tècniques cristal·logràfiques a molècules cada cop més complexes. Quan va ser clar que les molècules actives dels organismes biològics, sobretot les proteïnes i els àcids nucleics, eren grans molècules compostes de desenes de milers d'àtoms i que en alguns casos aquestes molècules cristallitzaven, l'interès dels investigadors es va dirigir cap a això. Darrere d'aquesta aproximació, el que s'estava afirmant de fet era que algun dia es podria explicar la funció d'aquestes molècules en termes de l'estructura atòmica tridimensional que posseeixen. Com que les activitats de les cèl·lules biològiques es basen en aquestes molècules, la suposició bàsica era que podríem descriure el funcionament dels éssers vius en termes atòmics. Aquest programa de reduccionisme radical, típic d'altra banda de les aproximacions físiques, no està complet però en gran part és vigent.

El millor exemple del que pot donar de si el programa descrit ens el pot proporcionar el treball fet entre 1952 i 1953 al Cavendish Laboratory de Cambridge per James Watson i Francis Crick, que va donar lloc a una proposta sobre l'estructura del DNA. A partir de dades essencialment cristal·logràfiques i químiques, aquests autors (un d'ells, Francis Crick, de formació en física) van poder proposar una estructura tridimensional del DNA que avui sabem que és certa. Però, sobretot, l'estructura que proposaven obria la porta per entendre com es duu a terme un dels processos més essencials de la matèria viva i més definitius del seu funcionament, com

és la transmissió de l'herència biològica dels progenitors a la seva descendència. Es demostrava d'aquesta manera que unes dades físiques proporcionaven els elements per donar una explicació a nivell atòmic d'un fenomen que es troba en el centre mateix de la problemàtica de la biologia. De fet, aquesta aproximació va ser la que va donar lloc al naixement d'una nova disciplina científica que ben aviat es va anomenar biologia molecular i que pretén donar una explicació en termes moleculars dels fenòmens biològics. Això ha fet que un bon nombre de físics s'hagin sentit atrets per la biologia. Un parell d'exemples potser permetran d'analitzar de quina forma en el centre de la biologia molecular actual existeixen problemes que és important plantejar-se en termes físics i com les barreres metodològiques que podrien existir-li s'estan desfent de forma definitiva.

### Els gens

Que els caràcters que observem en els organismes biològics es transmeten de progenitors a descendents és un coneixement que es té probablement des del neolític. Aquest coneixement ha estat utilitzat pels pagesos i ramaders per obtenir races d'animals i varietats de plantes més adaptades a les necessitats humanes. La manera com es transmetia aquesta informació de pares a fills havia estat un misteri durant segles, que va començar a poder-se estudiar de forma sistemàtica des de final del segle passat, i va donar lloc a la formulació de les primeres lleis que governen la transmissió de caràcters en organismes biològics. En aquest procés es va poder observar que aquests caràcters es transmeten de forma discreta a partir d'uns elements bàsics, que es van anomenar gens. Durant anys la idea de l'existència de gens va resultar poc atractiva per als qui tenien una visió física de la biologia. Aquests gens eren elements conceptuals que no necessàriament havien de posseir una identitat física. Aquesta situació va tenir conseqüències greus. D'una banda, els gens apareixien com conceptes relacionats amb una concepció idealista de la biologia. D'altra banda, aquests elements de la informació biològica semblaven transmetre's de forma perfecta d'una generació a una altra. Si això fos així no hi hauria lloc per a la variabilitat dins d'una població i en el temps que necessiten les idees darwinianes de la selecció natural. Per aquestes raons, la genètica va ser considerada una disciplina "reaccionària" per alguns biòlegs: sobretot de formació marxista. És ben conegut el cas de Trofim Lisenko com a representant d'aquells que a la Unió Soviètica van barrar el pas a la genètica, basant-se en la pretesa base idealista de la seva concepció. Aquesta actitud va acabar tenint conseqüències molt negatives tant per a l'agricultura soviètica, que va basar part del seu desenvolupament en varietats obtingudes per "selecció natural", com per al desenvolupament posterior de la biologia moderna en aquells països.

Per aquesta raó és de gran importància el fet que avui poguem aïllar, manipular, analitzar fins a nivell atòmic el que són els gens.

Durant els anys quaranta es va poder reconèixer que la informació genètica tenia una base física identificable per mètodes químics i que es tractava dels àcids nucleics. Avui sabem que els gens són fragments de DNA i que aquests fragments tenen una estructura en doble hèlix que està estabilitzada per forces de base electromagnètica. La informació genètica s'emmagatzema en el DNA com una llarga seqüència dels quatre nucleòtids (amb símbols A;T;G;C) que el componen. Sabem també que l'estructura del DNA és molt flexible, d'una manera que podem interpretar també en termes de lleis físiques. Aquesta flexibilitat és una característica important per a la funció del DNA. També sabem que la interacció del DNA amb certs compostos químics o amb radiacions electromagnètiques de longitud d'ona adequada (més petita que els ultraviolats) pot produir variacions en l'estructura química dels nucleòtids i per tant variacions en la informació (mutacions) que emmagatzema. Per tant, els gens són unitats físiques perfectament identificades, la seva existència no produeix cap contradicció ni amb l'evolució explicada en termes darwinians ni amb una interpretació material de la biologia.

### La dinàmica dels gens

En qualsevol cas, del DNA no en sabem únicament l'estructura. Potser el més apassionant de la biologia molecular en els darrers anys ha estat el descobriment, fins als detalls més íntims, de com la informació que s'emmagatzema en el DNA es converteix en activitats biològiques, com es reproduïx i com es modifica. La transcripció i la traducció són dos processos en els quals la seqüència que està escrita en els gens es copia primer en la RNA, aquest es processa i dona lloc a l'anomenat mRNA (RNA missatger) i, finalment, el procés de la traducció converteix la informació de l'mRNA que està escrita en el llenguatge de quatre lletres dels àcids nucleics en el de vint lletres de les proteïnes. Aquests processos són complexos, tant per la necessitat d'incorporar sistemes de reconeixement de la informació i processos catalítics diversos, com pel fet que han evolucionat de forma que hi ha mecanismes que n'asseguren la fiabilitat. Sabem que el reconeixement de la informació per la maquinària de la transcripció i la traducció (en aquest darrer cas la maquinària és un orgànel subcel·lular format per tres RNA i desenes de proteïnes anomenat ribosoma) està basat en processos purament químics que podem descriure perfectament en termes de la teoria d'orbitals.

Igualment, el reconeixement molecular entre bases nucleiques és el mecanisme sobre el qual es basa la replicació, és a dir, la reproducció de la informació del DNA perquè hi hagi dues còpies idèntiques. La base físico-

química de la transmissió de l'herència biològica està avui perfectament establerta. També, els mecanismes pels quals es modifica aquesta informació poden ser entesos gràcies a les dades que tenim actualment. Es pot tractar de les mutacions d'un únic nucleòtid produïdes per exemple per radiacions d'alta energia. Hi ha també processos biològics que intervenen a l'hora de produir el conjunt de gens d'un nou individu a partir dels dels seus pares, que donen lloc a recombinacions entre els gens dels dos progenitors. Aquest és un procés que no es coneix encara en tots els detalls. Un dels aspectes en què s'ha treballat amb més èxit en els darrers anys és el coneixement de com s'efectua la regulació de la transcripció. Sabem que el DNA d'un organisme superior conté cinquanta o cent mil gens. Malgrat que totes les cèl·lules en general contenen exactament el mateix DNA, està clar que no totes són idèntiques. Això és degut al fet que els gens no es transcriuen o, com també es diu, no s'expressen en totes les cèl·lules al mateix temps, sinó que l'expressió està regulada de manera finíssima i molt precisa. Avui sabem que els gens contenen segments de la seva seqüència que són els responsables de la regulació de la seva expressió. Aquests conceptes provenen en part també del treball del grup de Cambridge i de les idees avançades pels científics francesos al voltant de Jacob i Monod. Els fragments de DNA que regulen l'expressió dels gens (els promotors) són en alguns casos ben coneguts i objecte fins i tot de patents. En efecte, quan volem fer produir alguna substància en un organisme modificat genèticament ens interessa en general que s'expressi el gen quan i com vulguem. Com s'efectua l'activació o la repressió d'un gen és una cosa que comencem a conèixer bé. En general, proteïnes específiques interaccionen amb el promotor. Avui comencem a conèixer com es duen a terme les interaccions de les proteïnes reguladores amb els fragments del promotor. Aquestes interaccions les podem interpretar també en termes de forces físiques. Recentment s'han cristallitzat i resolt les estructures de complexos de DNA amb proteïnes reguladores, fet que ha donat importants dades en aquest sentit.

En conseqüència, si el mateix concepte de gen semblava escapar-se a una interpretació física de la biologia, en l'actualitat en coneixem l'estructura a nivell atòmic. Però sabem també els detalls de la seva funció, la dinàmica i la variabilitat. Comencem a saber fins i tot a nivell atòmic com els gens interaccionen amb proteïnes per ser regulats. Altres aspectes més complexos de la genètica com són els caràcters que depenen en diferent proporció d'un nombre elevat de gens concrets s'estan començant a analitzar en els diferents components gènics individuals, i se n'està reduint la comprensió a l'addició dels efectes de gens distints. Per tant, la genètica està acabant de tenir una base molecular que permet a una mentalitat física de comprendre-la sense

necessitat d'introduir-hi conceptes no reduïbles a una base fisicoquímica.

## El plegament de les proteïnes

Les proteïnes són els principals elements actius de la cèl·lula. Amb les interessantíssimes excepcions d'RNA amb funcions catalítiques, són les proteïnes les que tenen activitat enzimàtica i són elements essencials de l'estructura de la cèl·lula. Actualment som capaços de resoldre'n d'una forma cada cop més eficient i ràpida l'estructura tridimensional. Les tècniques de difracció de raigs X estan automatitzant-se cada cop més, i estan fent que la resolució d'una estructura cristal·lina, treball encara laboriós, es faci en pocs anys o fins i tot en mesos en alguns casos. S'han fet avenços importants en resoldre estructures de proteïnes que no cristallitzen, per exemple proteïnes que es troben a la membrana de la cèl·lula, i ja s'han resolt grans estructures macromoleculares com són ara el complex d'un virus i els seus anticossos específics. Tècniques com la ressonància magnètica nuclear o la microscòpia electrònica estan arribant a nivells de resolució que no són encara comparables als de la difracció de raigs X, però que permeten d'abordar problemes que no serien atacables per metodologies cristal·logràfiques.

Proteïnes n'hi ha de moltes menes, fins al punt que continuem encara descobrint-ne noves classes. Si, simplificant la qüestió, podem dir que cada gen dóna lloc a una proteïna, hauríem de concloure que el nombre de proteïnes diferents en un organisme complex com el nostre deu ser al voltant de les cinquanta o cent mil. Aquest número és només aproximat per dues raons. D'una banda, un mateix gen pot donar lloc a proteïnes distintes, a causa, per exemple, del fet que moltes proteïnes es modifiquen segons l'estat fisiològic de la cèl·lula. D'altra banda, si consideréssim només els aspectes estructurals de les proteïnes, hauríem de concloure en l'existència d'un reduït nombre d'estructures proteïniques. Aquestes dades ens vénen del nombre creixent, però encara limitat, d'estructures de proteïnes que han estat resoltes. Si el nombre de proteïnes presents en un organisme l'hem de comptar per desenes de milers, el d'estructures resoltes a nivell atòmic l'hem de comptar en petits centenars. Les dades que van apareixent indiquen en qualsevol cas que les formes de plegament de les proteïnes no són infinites sinó que es poden classificar en un petit nombre de maneres de plegar-se. Aquesta evidència està simplificant molt l'aproximació a la predicció de l'estructura de les proteïnes.

Malgrat el coneixement que tenim de l'estructura de les proteïnes encara no som capaços de comprendre els mecanismes que intervenen per donar a les proteïnes la seva estructura tridimensional i, sobretot, de predir-la a partir de la seqüència d'aminoàcids. Una proteïna és una llarga cadena que pot anar des d'unes poques de-

senes fins a milers d'aminoàcids. Els graus de llibertat que té aquesta cadena per plegar-se en tres dimensions ens dóna xifres astronòmiques, i calcular el mínim absolut d'energia de les diferents estructures és una tasca de gran complexitat.

El fet és que no sabem encara predir, donada la seqüència d'una proteïna, quina en serà l'estructura perquè no s'han desenvolupat mètodes que integrin el conjunt de les forces que estableixen aquestes estructures. D'altra banda, el plegament de la cadena d'una proteïna es fa seguint uns camins determinats i l'estructura final es troba en un mínim energètic que no ha de ser necessàriament el mínim absolut sinó que pot ser un mínim local que depèn de la seva història. Resulta, per tant, necessari reproduir el procés cinètic del plegament. En qualsevol cas, aquí tenim un programa de recerca, que està duent-se a terme activament arreu del món i en el qual l'aproximació física n'és la base. El plegament d'una proteïna des de la cadena desorganitzada fins a la proteïna en la seva estructura tridimensional, que és la que li dóna les propietats en les quals es basa la seva activitat, és un procés essencial de les funcions cel·lulars i està clarament dictat per les lleis físiques. La resolució d'aquesta qüestió seria un avanç de gran importància per a molts camps de la biologia i de les seves aplicacions biotecnològiques.

### L'enginyeria de proteïnes

Éstà clar que el coneixement d'un fenomen ens porta a manipular-lo i a predir noves possibilitats. Hem de tenir en compte que les tècniques del DNA recombinat ens permeten fer que cèl·lules de molts diferents tipus, com bacteris o cultius cel·lulars animals o vegetals, produeixin una proteïna qualsevol en quantitats suficients per ser estudiades pels diferents mètodes d'anàlisi estructural. Evidentment si la proteïna té una activitat determinada per a un ús farmacològic o industrial, s'hi afegeix un interès per a la indústria perquè aquestes tècniques ens permeten produir-la en quantitats importants. A més, un cop la seqüència nucleica que codifica per a una proteïna ha estat introduïda en un bacteri (ha estat clonada, en argot de laboratori) podem modificar-la pràcticament a voluntat. La unió d'aquestes possibilitats fa que ens puguem plantejar la modificació, l'expressió, l'estudi estructural (i funcional, evidentment) i la producció industrial de qualsevol modificació que puguem pensar d'una proteïna. Aquestes possibilitats han donat lloc a l'anomenada enginyeria de proteïnes.

La modificació de l'estructura de les proteïnes ens permet d'aprofundir en els elements que són essencials per a la seva funció. A llarg termini hauríem de tendir a la síntesi de proteïnes inexistentes a la naturalesa i amb propietats completament noves. Fa uns pocs anys ja es va fer un primer intent de produir una proteïna

capaç d'umir l'insecticida DDT. L'aproximació va ser la de predir l'estructura d'una proteïna que tingués en els plegaments una cavitat on l'estructura del DDT cabés de forma precisa. Un cop predita aquesta estructura per ordinador es va sintetitzar el gen que la codifiqués i es va produir la proteïna en bacteris. Curiosament la proteïna resultant efectivament fixava DDT, amb poca eficiència, però ho feia. Aquesta possibilitat no és avui encara generalitzable perquè no hem completat encara el programa dels primers biòlegs moleculars. No sabem predir de forma completa l'estructura d'una proteïna coneixent la informació que hi ha en el seu gen corresponent.

Els actuals projectes de seqüenciació sistemàtica de genomes, que inclouen el del llevat, el del cuc *Caenorhabditis elegans*, del qual es coneix amb precisió l'evolució de totes les cèl·lules, el de la planta *Arabidopsis thaliana* amb el genoma més petit i el de l'humà, ens haurien de donar una informació completa sobre les seqüències de DNA d'aquestes espècies. Un cop tinguem aquesta enorme informació en els ordinadors i aconseguim identificar-hi els gens (tasca no gaire fàcil) no sabrem, però, deduir-ne ni l'estructura ni la funció de la proteïna corresponent. D'altra banda, aquests resultats ens proporcionaran una visió completa de les proteïnes presents en els éssers vius. Aquestes dades hauran de ser analitzades en termes estructurals i funcionals. I no escapa a ningú la importància aplicada que tindrà el fet de disposar d'aquesta informació. El disseny de proteïnes a mesura que fixessin o transportessin a un lloc precís de l'organisme qualsevol tipus de producte, per exemple un fàrmac o la creació d'alguna activitat nova, són evidentment possibilitats a les quals ens hem d'anar acostumant. I sense una participació activa de les aproximacions físiques d'anàlisi i de predicció, no es podrà fer més que un empirisme limitat. Vet aquí, doncs, un aspecte d'una frontera actual de la biologia en què la física ha de tenir una participació central.

### Comentaris finals

Es clar que la biologia no ofereix actualment al físic barreres conceptuals que xoquin amb la seva manera de tractar la realitat. Els grans conceptes de la biologia bàsica són interpretables en termes físics. I les aproximacions físiques són i seran essencials per estudiar alguns dels problemes centrals que té plantejats avui la biologia. Però, d'altra banda, la visió d'estricta reduccionisme que planteja la biologia molecular no ha de fer oblidar altres nivells de la biologia. Les molècules han d'integrar-se en la cèl·lula, les cèl·lules estan integrades en un organisme, i és en aquesta integració en què cal interpretar-ne el funcionament. Els individus formen part d'espècies amb estratègies de supervivència determinades i el conjunt de les espècies es mou en un ambient canviant i avui dia sotmès a la pressió humana. Per tant, hi ha nivells d'integració en els quals la biolo-

ia troba un camp d'estudi enorme i deslligat, *a priori*, e les bases físiques dels organismes.

En qualsevol cas, res no impedeix al físic (deixant e banda possibles restriccions corporativistes cada cop més febles) de contribuir amb el seu coneixement a

l'avenç de la biologia. En aquest final de segle on la biologia està esdevenint un dels camps més dinàmics, on les possibilitats que s'ofereixen d'aplicacions tan sols comencen, el físic hi pot trobar un camp d'estudi apassionant.

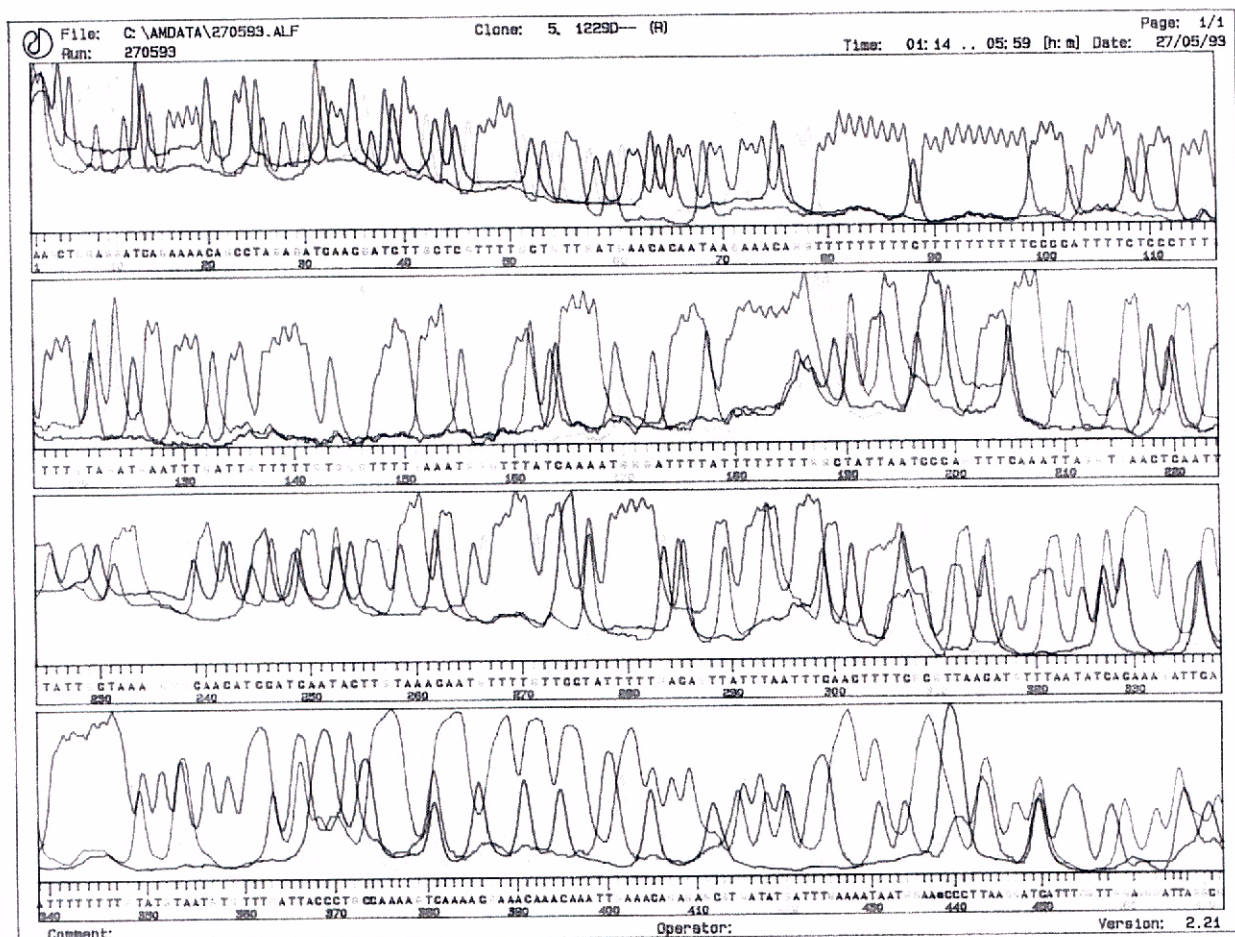


Figura 1. Seqüenciació automàtica d'un DNA. El traçat és la lectura fluorimètrica de fragments de DNA que es produeixen per un procediment enzimàtic sobre una cadena de DNA. El seqüenciador llegeix la longitud dels fragments i n'interpreta la distribució en termes de les quatre bases del DNA. El resultat apareix sota els traçats. Un aparell automàtic pot llegir fins aproximadament 10.000 nucleòtids en un dia

### Bibliografia

- SINGER, M.; BERG, P, *Genes y Genomas*. Omega (1993). Un dels millors llibres de text i de consulta recents per tenir una visió completa de la genètica molecular actual.
- WATSON, J.D., *La doble hèlice*, Salvat (1987). Clàssica i fascinant descripció de com es va dur a terme la descoberta de l'estructura del DNA.
- CRICK, F., *Qué loco propósito*, Tusquets (1989). Memòries científiques d'un dels més cèlebres físics que ha treballat en biologia molecular.