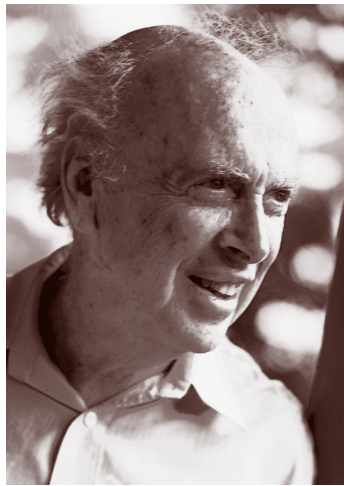


Doctor Honoris Causa

James D. Watson



Universitat Autònoma de Barcelona

Doctor Honoris Causa

JAMES D. WATSON

Discurs llegit a la
cerimònia d'investidura
celebrada a l'Aula Magna
de l'edifici UAB - Casa Convalescència
el dia 24 de maig
de l'any 2005



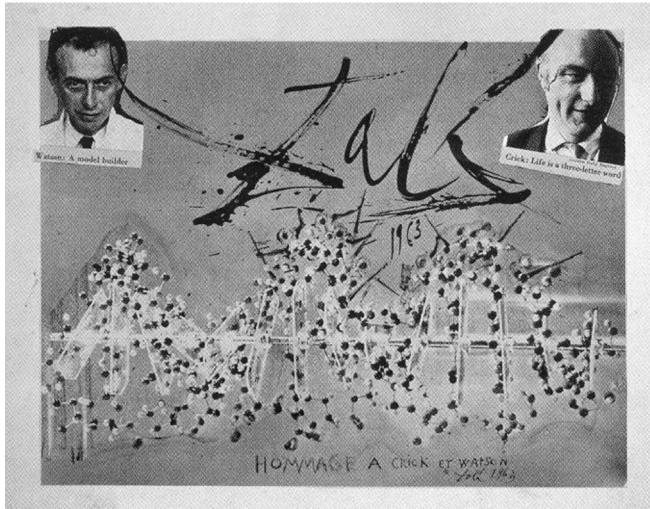
Universitat Autònoma de Barcelona

Agraïment a ESTEVE

Volem expressar el nostre agraïment
a **ESTEVE** per ajudar a fer possible la presència del
doctor Watson a la Universitat Autònoma de Barcelona

Editat i imprès
pel Servei de Publicacions
de la Universitat Autònoma de Barcelona
08193 Bellaterra (Barcelona)

Imprès a Catalunya



Hommage à Crick et Watson (1963)

En aquesta obra, que Dalí va dedicar a Watson i Crick i que representa l'estructura de l'ADN, Dalí inclou les fotografies d'ambdós científics amb les inscripcions "Watson: a model builder" i "Crick: Life is a three-letter word".

PRESENTACIÓ
DE
JAMES D. WATSON
PER
ANTONI BAYÉS DE LUNA

Passió per la vida, passió per l'ADN

It is a great honour and privilege for me to be here today to introduce Professor James D. Watson on this occasion of the conferring on him the Degree of Doctor Honoris Causa, by the Universitat Autònoma de Barcelona. I would like to outline the outstanding career of Dr. Watson, who along with Dr. Francis Crick, discovered the structure of DNA, and other enigmas of life.

Aquest descobriment representa, des del punt de vista conceptual, la fita més important en l'estudi de la vida humana des dels temps de Darwin. Aquesta revolució científica ha propiciat el desenvolupament extraordinari de la biologia molecular, ciència que es va consolidar quan es va entendre quines eren les relacions entre els gens i les proteïnes, i de quina forma els gens tenien la informació per fabricar-les. Arran d'aquesta descoberta s'han implantat nous mètodes experimentals, s'han posat en marxa nous laboratoris, s'han publicat noves revistes i llibres, impulsat noves societats científiques... i naturalment han aparegut nous investigadors dels quals han sortit en aquests últims anys la majoria dels premis Nobel de Fisiologia i de Medicina.

Gràcies a tots aquests avenços avui dia sabem que els éssers vius han estat generats seguint les instruccions contingudes en el seu ADN. Ara ja podem contestar preguntes que fa cinquanta anys eren completament desconegudes; per exemple, com funciona la molècula d'ADN? Què és el codi genètic? Com es fabriquen les proteïnes? Com es transmeten les instruccions de pares a fills?, etc. A partir del descobriment de l'estructura de l'ADN els científics començaven a trobar solucions a aquestes preguntes. Va ser un moment estel·lar quan es va desxifrar el genoma humà —no fa gaires anys—, projecte en el qual també va participar-hi d'una manera decisiva el nostre *honoris causa*. I a partir d'aquí noves possibilitats, algunes de molt espectaculars, com la clonació, ja aconseguida en animals, encara que en la forma de clonació reproductiva humana no és acceptable ni per l'ètica ni per la ciència. Això no obstant, des del punt de vista terapèutic sí que és esperançadora la possibilitat d'utilització de cèl·lules mare, teràpia cel·lular, com a solució per a malalties que afecten milions de persones a tot el món, com ara l'Alzheimer i altres

malalties degeneratives, la diabetis i altres malalties metabòliques, i en la meua especialitat, la regeneració cel·lular pot ser decisiva per als malalts postinfart i per a tots els afectats d'insuficiència cardíaca.

Però tornem a la nostra història. La descripció de l'estructura de l'ADN es va fer al final de febrer de 1953 i es va publicar a la revista *Nature* l'abril del mateix any. Els seus autors, James D. Watson, primer signant, i Francis Crick, eren dos científics joves —James Watson gairebé era un adolescent, perquè només tenia 25 anys—, que treballaven a la Universitat de Cambridge. En aquells dies hi havia diferents grups que intentaven descobrir el misteri de la vida. Entre ells destacava Linus Pauling a Califòrnia, probablement el bioquímic més prestigiós del món; Maurice Wilkins i Rosalind Franklin, cristal·lògrafs de Londres; Erwin Chargaff de la Columbia University, i encara hi havia molts altres grups que estaven molt ben col·locats a la graella de sortida de la que es podria anomenar la carrera del Nobel.

Com sabeu, sóc profà en biologia molecular i m'heu de perdonar, doncs, el meu atreviment, però perquè penso que la figura del Dr. Watson i els seus descobriments traspassen les fronteres de la ciència, crec que pot ser bo expressar el meu pensament, el pensament d'un no expert, sobre quins són, des del meu punt de vista, els motius que varen portar el jove James Watson a la glòria. Crec que va ser el guanyador perquè a més de ser naturalment intel·ligent, va demostrar tenir les idees molt clares sobre el que volia; es podria dir que va tenir la “visió” que el descobriment de l'estructura de l'ADN era una fita científicament històrica. A més va tenir la “urgència vital” d'assolir aquest èxit, per la qual cosa va posar tots els mitjans possibles que l'ajudarien en el seu objectiu. Finalment, el va afavorir la corresponent dosi de sort que només tenen els elegits. Ell mateix diu: “To succeed in science, it's not enough to be smart — lots of people are very bright and get no where in life”. En realitat no es tracta de sort, sinó de saber aprofitar les oportunitats.

Als 16 anys, efectivament, va tenir l'ocasió de llegir el petit llibre *What is life?* del gran físic Schrödinger, també premi Nobel, en el qual s'afirmava que la vida són els gens. El nostre jove Jim va decidir, després de llegir-lo, canviar les seves aficcions ornitològiques per la recerca dels gens. Per això després de doctorar-se en Zoologia a Chicago als 22 anys se'n va anar a Indiana a treballar amb el Prof. Salvador Luria, perquè va considerar que era el millor mentor que podia tenir perquè l'orientés en la seva inquietud científica. De fet, varen ser els consells del Prof. Luria els que el varen portar a Europa per continuar buscant com podia millorar la seva recerca.

Després d'uns mesos d'una certa indecisió, durant la seva estada a Copenhagen, va ser amb motiu d'una curta visita a Nàpols quan va descobrir la ciència anglesa a través de Maurice Wilkins, de Londres, qui el va impactar fortament en mostrar-li una fotografia de l'ADN feta per difracció de raigs X. A la fi, el Dr. Wilkins va

compartir el Nobel amb ell i Francis Crick. No va dubtar a aprofitar aquesta nova dosi d'oportunitat i es va decidir a abandonar la còmoda posició que tenia a Dinamarca per treballar a Cambridge en el laboratori que dirigia Sir Laurence Bragg, un altre premi Nobel. Allà va conèixer i començà a treballar amb en Francis Crick, i en aquell despatx s'adonà de seguida que hi havia el caliu adequat per assolir la seva gran tasca. Tots dos varen saber treure profit dels seus coneixements interdisciplinaris —en Crick era físic— amb la finalitat d'aconseguir desxifrar l'estructura de l'ADN.

Se sabia que l'ADN era una molècula gegant i les dades de difracció de raigs X aconseguides especialment per Maurice Wilkins i Rosalind Franklin recolzaven la hipòtesi que tenia una estructura en espiral. Ja era sabut que es tractava d'un polímer fet de diferents tipus de monòmers que es repetien. Les unitats de monòmers eren un sucre, la desoxiribosa, l'àcid fosfòric i quatre bases orgàniques diferents: adenina, timina, guanina, citosina. Per desenredar la teranyina que totes aquestes estructures podien teixir fou crucial, per una banda, el caliu de recerca que es respirava a la Universitat de Cambridge, on es podia trobar, en el mateix passadís, diferents premis Nobel i, per l'altra, la capacitat del nostre jove company de claustre, James Watson, d'aprofundir en els coneixements existents i de compartir les seves experiències amb altres col·laboradors. Això, unit a la ja esmentada urgència vital que tenia per desxifrar la vida, van fer que es dedicués no sols a pensar constantment en aquest problema, sinó també a estudiar matemàtiques, bioquímica, cristal·lografia, genètica..., i a consultar el que no sabia als més experts, als quals feia cas perquè sabia elegir a qui havia de demanar consell i opinió. Per sobre de tot, varen ser decisives les seves converses diàries amb Francis Crick, que tenien en el laboratori, dinant a l'Eagle Pub, o fent excursions el cap de setmana, en les quals, en general, l'ADN sempre n'era el protagonista. Tots dos estaven constantment embardissats en disputes científiques a fi de trobar la veritat, perquè tenien al clatell les crítiques dels seus contrincants, especialment del King's College de Londres i els avenços fets pels seus competidors com Linus Pauling. D'aquí la urgència vital que tenien.

La sort dels elegits generalment ve propiciada per unes grans ànsies de conèixer la veritat, molt d'esforç i treball i capacitat de comunicació, com ja hem explicat. Els seus contrincants tenien més "*pedigree*" científic que ell, però en Linus Pauling no creia massa en l'intercanvi d'opinions i en Maurice Wilkins i la Rosalind Franklin, que estaven al mateix centre, no varen ser capaços de treballar junts. En conjunt no varen saber accelerar la recerca que els havia de portar a la veritat, cosa que sí varen fer d'una manera insòlitàment madura, malgrat la joventut, els nostres dos protagonistes. El desafiament de la joventut enfront de la possibilitat d'assolir una fita històrica va ser també una peça clau. El Prof. Watson no podia oblidar-se dels seus models moleculars ni quan anava al cinema o jugava al tennis, que eren les seves gran distraccions. Calia que la protagonista fos l'escultural Hedy Lamar perquè deixés de pensar en les corbes de la doble hèlix.

Es podria pensar que l'article de *Nature* on s'explicava tota aquesta aventura devia tenir moltes dades, gràfics i estadístiques que havien estat necessàries per trobar el secret de la molècula de la vida, de l'ADN. Però no és així. El treball de Watson i Crick és una carta a l'editor que ocupa poc més d'una pàgina, un dibuix i sis cites bibliogràfiques. Just el que era necessari per refutar l'equivocada teoria de Linus Pauling i per suggerir la bona. La carta és un prodigi de concisió i breuetat, no hi ha ni una paraula de més i, naturalment, no hi falta res del que és necessari. Vull recalcar la importància de les primeres i últimes frases d'aquest document històric. Comença dient: "We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (DNA). This structure has novel features which are of considerable biological interest." I acaba així: "It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material..." Certament, era ben clar que els joves investigadors albiraven l'obertura d'una nova gran avinguda per on poguéis caminar la ciència.

Hom es podria preguntar quants descobriments havien fet en Watson i en Crick abans, quants articles havien publicat, quin era el que ara s'anomena el seu *impact factor*, etc. No es tracta d'això. El descobriment més important de la biologia del segle XX va ser pràcticament l'*opera prima* de dos genis, un dels quals avui tenim l'honor d'investir doctor *honoris causa* de la nostra universitat. Quelcom semblant li va passar a Einstein, el pare de la descoberta més important en el camp de la física del segle XX. Igual que James Watson, als 25 anys, ara en fa precisament 100, Einstein, que tampoc tenia historial acadèmic sinó que ocupava un lloc de treball a l'oficina de patents de Berna, va fulminar amb dos curts articles la teoria que el temps era quelcom absolut defensada ni més ni menys per Newton i Kant, i una mica més tard també va considerar que la noció de l'espai com a quelcom absolut era un concepte equivocat. Posteriorment, la confirmació experimental d'aquestes teories va representar la consolidació de la física quàntica, igual que en el cas de l'estructura de l'ADN totes les confirmacions experimentals que se n'han derivat —seqüenciació, fragmentació de l'ADN, tecnologia de l'ADN recombinant, etc.—, han representat l'esclat de la biologia molecular. Tant Einstein, que per cert va visitar també la nostra ciutat ara fa uns vuitanta anys, com en James Watson, fan bona la frase que diu "Imagination is more important than knowledge". El que varen fer tots dos va ser pensar. El gran cardiòleg argentí Rosenbaum afirmava, quan en visitar un hospital o un país li deien que allà hi treballaven de les 8 del matí a les 10 del vespre, "Pero entonces, ustedes ¿cuándo piensan?" Va ser pensant que ell va descobrir el concepte dels hemiblocatges.

Això és el que varen fer Watson i Crick al llarg d'hores i hores, dies i dies: utilitzar tota la informació que tenien per elaborar la seva hipòtesi. Després varen construir les figures dels seus models que representaven els components de l'ADN. En un moment determinat va ser decisiu per al descobriment el fet de comprendre que el model molecular en què ells estaven treballant havia d'ajustar-se tant als treballs de Wilkins

i Franklin, que demostraven que l'estructura de l'ADN s'adaptava a una forma en doble hèlix, com a les regles de Chargaff, que afirmava que les parelles de bases no eren entre iguals i que sempre s'aparellaven adenina amb timina i guanina amb citosina. Per arribar a aquest èxit va ésser molt important confiar en la crítica constructiva del seu company de despatx Jerry Donohue, qui el va convèncer que aparellar les bases a partir de la teoria d'iguals amb iguals era equivocada. La qualitat humana del Prof. Watson queda reflectida quan ell reconeix que gràcies a aquesta crítica va aconseguir trobar la veritat. Ell diu: "I began shifting the bases in and out of various other pairing possibilities. Suddenly I became aware that an adenine-thymine pair held together by two hydrogen bonds was identical in shape to a guanine-cytosine pair held together by at least two hydrogen bonds. All the hydrogen bonds seemed to form naturally; no fudging was required to make the two types of base pairs identical in shape. Quickly I called Jerry over to ask him whether this time he had any objection to my new base pairs". A l'article de *Nature* diu: "We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. Wilkins and R. Franklin from King's College, London". Aquí es demostra l'agraïment a l'amic i també el reconeixement de la vàlua del contrincant científic.

Permeteu-me que us digui la meva opinió. James Watson és quelcom més que un científic, és un artista. El nostre personatge no té el perfil dels investigadors convencionals, que encara que són imprescindibles com a conjunt per a l'avenç de la ciència, a títol individual sovint no ho són, perquè la seva tasca, si desapareixen, la pot fer un altre que està més o menys al seu nivell. La seva descoberta va ser l'obra d'un artista genial i irrepetible com els nostres Gaudí, a qui ell tant admira, o Dalí, que tant es va inspirar en la doble hèlix, o en Picasso, o en Pau Casals, que ens ha acompanyat en aquesta cerimònia, o si anem més lluny, en Shakespeare, en Leonardo o en Beethoven. Fins i tot és un artista per la bellesa de la idea i l'estètica de la doble hèlix. En el llibre que ha publicat Santiago Grisolia sobre Dalí i la ciència es poden veure tres pintures d'en Dalí inspirades en l'ADN. De fet, en Dalí es va emocionar tant amb la doble hèlix que va exclamar en anglès: "this discovery is for me the real proof of the existence of God". La primera pintura la va fer per requeriment del Dr. Oró, i va servir de portada per a un congrés espanyol de bioquímica. S'hi pot veure com Dalí compara l'ADN amb l'escala de Jacob per la qual es pot anar al cel. Hi va incorporar uns angelets que representen l'ARN missatger. La segona és un homenatge al nostre premi Nobel, Severo Ochoa, que, per cert, el va obtenir amb treballs derivats dels que havien fet Watson i Crick. I finalment, la tercera està relacionada amb una nova versió de *El gran masturbador*. Encara n'hi ha més, de pintures d'en Dalí sobre l'ADN, com la que es va inspirar en Gala i, especialment, l'homenatge que va dedicar als descobridors amb fotografies dels dos Nobel incloses.

El Dr. Watson afirma, quan es refereix a la doble hèlix, “our idea was aesthetically elegant, [...] that a structure this pretty just had to exist”. I evidentment, com en el cas d'Einstein, es va demostrar que era certa, i el desdoblament de l'ADN a partir del caràcter complementari de les seqüències de bases de les dues cadenes va ser ben aviat una realitat. L'estètic dibuix de la doble hèlix s'ha convertit, igual que els seus inventors, en una icona de la biologia i la medicina modernes. El trobem per tot arreu, en les portades de monografies i llibres científics, com ara el nostre de Cardiologia Clínica, on està superposat al fonendoscopi per posar de relleu la unió de la medicina clàssica i la moderna, a llibres de ficció o novel·les, a guardons científics, a qualsevol programa que vulgui representar ciència moderna. De fet, si es mira Internet es troben més de 40 milions de referències del ADN i, només de la imatge de la doble hèlix, n'hi ha més de 10.000.

Al mateix temps, vaig ser testimoni, ara fa uns dos anys, de la capacitat d'atracció mediàtica del nostre homenatjat amb motiu d'una conferència que va donar al Congrés Americà de Cardiologia del 2003. La seva actuació va ser tan espectacular que va haver d'estar signant el programa de la seva conferència durant dues hores. El Dr. P. Deedwania, *chairman* de la reunió, que és entre nosaltres, i jo mateix, vàrem poder comprovar no només el seu carisma sinó també la seva comprensió i les seves ganes de fer arribar el seu missatge a tot el públic.

Permeteu-me que exposi, per als investigadors joves que ens escolten, quins són els consells que els dona i que són trets del seu llibre *Passion for DNA*:

- Learn from the Winners, o sigui, aprèn dels millors. Ell afirma: “You must always turn to people who are brighter than yourself”.
- Take Risks, de fet amb això vol dir que no s'ha de tenir por d'afrontar situacions difícils. Ell diu: “to make a huge success, a scientist has to be prepared to get into deep trouble”.
- Have a Fallback, o sigui, tenir les espatlles cobertes. Ell aconsella: “Be sure you always have someone up your sleeve who will save you when you find yourself in deep shit”. I continua: “Francis Crick and I were both in trouble at various times in our career but that never really stopped us because we always found someone who would save us. In Cambridge both Max Perutz and John Kendrew stood behind us”, i, a més, Sir Lawrence Bragg va ajudar que s'accelerés la publicació de l'article a *Nature*, però cap dels seus superiors va signar la carta. De fet, ell actuava de la mateixa manera perquè deixava que els seus deixebles signessin sols els treballs que havien realitzat ells sols.

– Have Fun and Stay Connected: Gaudir treballant. Això és imprescindible. Ell diu: “Never do anything that bores you”. I continua: “I’m not good enough to do well something I dislike”. I referent a la imprescindible necessitat de compartir experiències, acaba dient: “If you can’t stand to be with your real peers, get out of science”.

La descoberta de l’ADN no va representar una càrrega feixuga i massa pesada per al Dr. James Watson, ni el premi Nobel que va arribar ben aviat, l’any 1962, tampoc. Ell ha demostrat al llarg de la seva vida moltes altres coses des del punt de vista científic i humà. El seu *curriculum vitae* parla per ell mateix dels seus èxits i reconeixements. Només deixeu-me dir que mentre estava a Harvard va escriure l’emblemàtic llibre *Molecular Biology of the Gene*. Més tard va situar el Cold Spring Harbor Laboratory de Nova York en una posició envejable en el camp de la ciència en aspectes molt importants de biologia molecular, en els quals s’inclou el Projecte Genoma Humà, que va deixar quan va tenir conflictes administratius que posaven de relleu l’estricta sentit ètic que sempre va predominar en la seva vida científica. També va saber intuir la importància de l’angiogènesi en la lluita contra la proliferació de les cèl·lules malignes.

A més, el Dr. James Watson ha tingut una extraordinària capacitat per fer entenedora la ciència bàsica al públic general. Els seus llibres, que recomano entusiàsticament, especialment als investigadors joves o el que vulguin ser-ne: *La doble hèlice*, *Pasió por el ADN*, *ADN historia de la vida* i el monogràfic que sobre ell han escrit els seus amics *Inspiring Science*, són una meravella de claredat científica i d’honestedat personal. La seva escriptura és directa i elegant, i algun crític literari ha manifestat que si continua per aquest camí potser podria guanyar un altre Nobel, el de literatura.

Finalment, deixeu-me dir algunes pinzellades de la seva vida humana i familiar.

- 1) Té la sort de tenir al seu costat la companya ideal, Liz, que és entre nosaltres, a qui ell tant estima i a qui vull transmetre també tota la nostra admiració i gratitud.
- 2) Té un esperit ètic de la recerca, que s’ha manifestat en tot el transcurs de la seva vida, en vigilar i alertar dels perills que podia comportar la biologia molecular, encara que també en animar que no es deixés d’investigar. El Dr. Watson ara té el convenciment, i d’això en parlarà en el seu discurs, que malgrat la necessitat que hi ha de ser molt curosos en la utilització de les noves tecnologies genètiques, l’experiència ja acumulada permet ser optimistes i pensar que no són perilloses, i que és molt important que es continuï investigant a fi que la teràpia gènica i cel·lular pugui convertir en tantes persones, fins i tot en els nens, una sentència de mort en un veredict de vida.
- 3) D’altra banda, és llegendària la seva honestedat i el seu altruisme econòmic, els quals varen fer que considerés que les seves descobertes científiques són patrimoni de la humanitat.
- 4) Vull també remarcar les seves ànsies de solidaritat que es manifestaren pel seu suport incondicional als més desvalguts, especialment

amb la gent que presenta problemes d'origen genètic. 5) I per fi, ha sabut i ha volgut donar suport als nous investigadors tot alimentant les seves idees amb noves reflexions per aconseguir grans èxits per a ells i per a la ciència.

Professor Watson, thank you very much for your invaluable contribution to science. How many departments at our University would not exist without your discovery. It is a great honour for us that you have accepted this award. You have taught and helped us all, and especially you have touched our hearts and our souls with your creativity and your human behavior. May we wish you and your family all the very best.

DISCURS
DE
JAMES D. WATSON

Viewpoint: All for the Good – Why Genetic Engineering Must Soldier On

There is lots of zip in DNA-based biology today. With each passing year it incorporates an ever-increasing fraction of the life sciences, ranging from single-cell organisms, like bacteria and yeast, to the complexities of the human brain. All this wonderful biological frenzy was unimaginable when I first entered the world of genetics. In 1948, biology was an all-too-descriptive discipline near the bottom of science's totem pole, with physics at its top. By then Einstein's turn-of-the-century ideas about the interconversion of matter and energy had been transformed into the powers of the atom. If not held in check, the weapons they made possible might well destroy the very fabric of civilized human life. So physicists of the late 1940s were simultaneously revered for making atoms relevant to society and feared for what their toys could do if they were to fall into the hands of evil.

Such ambivalent feelings are now widely held toward biology. The double-helical structure of DNA, initially admired for its intellectual simplicity, today represents to many a double-edged sword that can be used for evil as well as good. No sooner had scientists at Stanford University in 1973 begun rearranging DNA molecules in test tubes (and, equally important, reinserting the novel DNA segments back into living cells) than critics began likening these "recombinant" DNA procedures to the physicist's power to break apart atoms. Might not some of the test-tube-rearranged DNA molecules impart to their host cells disease-causing capacities that, like nuclear weapons, are capable of seriously disrupting human civilization? Soon there were cries from both scientists and nonscientists that such research might best be ruled by stringent regulations, if not laws. As a result, several years were to pass before the full power of recombinant-DNA technology got into the hands of working scientists, who by then were itching to explore previously unattainable secrets of life. Happily, the proposals to control recombinant-DNA research through legislation never got close to enactment. And when anti-DNA doomsday scenarios failed to materialize, even the modestly restrictive governmental regulations began to wither away. In retrospect, recombinant-DNA may rank as the safest revolutionary technology ever developed. To my knowledge, not one fatality, much less illness, has been caused by a genetically manipulated organism.

The moral I draw from this painful episode is this: Never postpone experiments that have clearly defined future benefits for fear of dangers that can't be quantified. Though at first it may sound uncaring, we can react rationally only to real (as opposed to hypothetical) risks. Yet for several years we postponed important experiments on the genetic basis of cancer, for example, because we took much too seriously spurious arguments that the genes at the root of human cancer might themselves be dangerous to work with.

Though most forms of DNA manipulation are now effectively unregulated, one important potential goal remains blocked. Experiments aimed at learning how to insert functional genetic material into human germ cells —sperm and eggs— remain off limits to most of the world's scientists. No governmental body wants to take responsibility for initiating steps that might help redirect the course of future human evolution. These decisions reflect widespread concerns that we, as humans, may not have the wisdom to modify the most precious of all human treasures — our chromosomal “instruction books.” Dare we be entrusted with improving upon the results of the several million years of Darwinian natural selection? Are human germ cells Rubicons that geneticists may never cross?

Unlike many of my peers, I'm reluctant to accept such reasoning, again using the argument that you should never put off doing something useful for fear of evil that may never arrive. The first germ-line gene manipulations are unlikely to be attempted for frivolous reasons. Nor does the state of today's science provide the knowledge that would be needed to generate “superpersons” whose far-ranging talents would make those who are genetically unmodified feel redundant and unwanted. Such creations will remain denizens of science fiction, not the real world, far into the future. When they are finally attempted, germ-line genetic manipulations will probably be done to change a death sentence into a life verdict by creating children who are resistant to a deadly virus, for example, much the way we can already protect plants from viruses by inserting antiviral DNA segments into their genomes.

If appropriate go-ahead signals come, the first resulting gene-bettered children will in no sense threaten human civilization. They will be seen as special only by those in their immediate circles, and are likely to pass as unnoticed in later life as the now grownup “test-tube baby” Louise Brown does today. If they grow up healthily gene-bettered, more such children will follow, and they and those whose lives are enriched by their existence will rejoice that science has again improved human life. If, however, the added genetic material fails to work, better procedures must be developed before more couples commit their psyches toward such inherently unsettling pathways to producing healthy children.

Moving forward will not be for the faint of heart. But if the next century witnesses failure, let it be because our science is not yet up to the job, not because we don't have the courage to make less random the sometimes most unfair courses of human evolution.

CURRICULUM VITAE
DE
JAMES D. WATSON

Presentació

El 1953, James D. Watson, amb Francis Crick, va proposar amb èxit la doble estructura helicoidal de l'ADN, una gesta que Sir Peter Medawar va descriure com "l'assoliment científic més important del segle XX." Per aquest treball, Watson i Crick, junt amb Maurice Wilkins, van obtenir el premi Nobel de Medicina l'any 1962. Mentre donava classes a Harvard, Watson va començar a escriure. Aquesta tasca va donar com a resultat el text primordial *Molecular Biology of the Gene* (Biologia molecular del gen), el volum autobiogràfic *The Double Helix* (La doble hèlix), que va aconseguir grans vendes, i *The Secret of Life* (El secret de la vida), publicat ara fa poc. Més tard, quan estava al capdavant del Cold Spring Harbor Laboratory, va ser un dels impulsors del Projecte del Genoma Humà, el factor principal pel qual el 1993 va rebre la Medalla Copley de la Royal Society de Londres, de la qual va ser escollit membre el 1981. Entre altres honors, Watson va esdevenir membre de l'Acadèmia Nacional de Ciències dels Estats Units l'any 1962, i el 1977 va rebre del president Ford la Medalla de la Llibertat. Durant el curs 1993-94, va ser el professor visitant de Newton-Abraham i científic visitant al Lincoln College. Ha rebut títols honorífics de diverses universitats, entre les quals la de Cambridge (1993) i la d'Oxford (1995). Watson va rebre la Medalla Nacional de Ciències el desembre de 1997, la Medalla de la Llibertat de Filadèlfia el 4 de juliol de 2000 i la Medalla Benjamin Franklin que atorga la Societat Americana de Filosofia. La reina Elisabet II el va proclamar Cavaller d'Honor de l'Imperi Britànic l'1 de gener de 2002. El novembre de 2003 va esdevenir president del Cold Spring Harbor Laboratory.

Curriculum vitae

Education

1947 B.S. Zoology, University of Chicago,
1950 Ph.D. Zoology, Indiana University,

Professional Career

Research at the University of Copenhagen with H.M. Kalckar
Research at Cambridge University in the Cavendish Laboratory
Senior Research Fellow in Biology, California Institute of Technology
Research at Cambridge University in the Cavendish Laboratory
Assistant Professor of Biology, Harvard University
Associate Professor of Biology, Harvard University
Professor of Biology, Harvard University
Director, Cold Spring Harbor Laboratory
Associate Director, National Center for Human Genome Research, NIH
Director, National Center for Human Genome Research, NIH
President, Cold Spring Harbor Laboratory
2003 Chancellor, Cold Spring Harbor Laboratory

Awards

The John Collins Warren Prize of the Massachusetts General Hospital, 1959
[with Francis H.C. Crick]
Eli Lilly Award in Biochemistry, 1960
Albert Lasker Prize, 1960
[awarded by the American Public Health Association]
Research Corporation Prize [with Francis H.C. Crick], 1962
Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1962
[with Francis H.C. Crick and Maurice H.F. Wilkins]
John J. Carty Gold Medal of the National Academy of Sciences, 1971
Presidential Medal of Freedom, USA, 1977
Kaul Foundation Award for Excellence, 1993
Copley Medal of the Royal Society, 1993

National Biotechnology Venture Award, 1993
Fellow of the New York Academy of Sciences, 1994
The Charles A. Dana Award, 1994
Lomonosov Medal, Russian Academy of Sciences, 1995
National Medal of Science, USA, 1997
Mendel Medal, Brno, Czechoslovakia, 1998
University of Chicago Medal, 1998
Heald Award, Illinois Institute of Technology, 1999
New York Academy of Medicine Award, 1999
University Medal, SUNY at Stony Brook, 2000
University College London Prize, 2000
Liberty Medal Award, City of Philadelphia, 2000
Benjamin Franklin Medal for Distinguished Achievement in the Sciences, 2001
[with Francis H.C. Crick] American Philosophical Society Honorary Knight of
the British Empire, 2002
Gairdner Award, 2002
Lotos Club Medal of Merit, 2004

Honorary Degrees

D.Sc. University of Chicago, 1961
D.Sc. Indiana University, 1963
L.L.D. Notre Dame University, 1965
D.Sc. Long Island University (C.W. Post), 1970
D.Sc. Adelphi University, 1972
D.Sc. Brandeis University, 1973
D.Sc. Albert Einstein College of Medicine, 1974
D.Sc. Hofstra University, 1976
D.Sc. Harvard University, 1978
D.Sc. Rockefeller University, 1980
D.Sc. Clarkson College, 1981
D.Sc. Dowling College, 1983
D.Sc. SUNY at Farmingdale, 1983
M.D. University of Buenos Aires, Argentina, 1986
D.Sc. Rutgers University, 1988
D.Sc. Bard College, 1991
D.Sc. University of Stellenbosch, South Africa, 1993
D.Sc. Fairfield University, CT, 1993
D.Sc. University of Cambridge, 1993
D.Sc. University of Limerick, 1995

D.Sc. University of Oxford, 1995
D.Sc. University of Melbourne, Australia, 1996
D.Sc. University of Portsmouth, UK, 1997
D.Sc. Medical College of Charleston, 1998
M.D. Charles University, Prague, 1998
D.Sc. Washington College, Chestertown, MD, 1999
D.Sc. University of Judaism, Los Angeles, 1999
D.Sc. University College London, 2000
D.Sc. Illinois Wesleyan University, 2000
D.Sc. Widener University, 2001
D.Sc. Dartmouth University, 2001
D.Sc. The University of Dublin, Trinity College, 2001

Honorary Affiliations

American Academy of Arts and Sciences, 1958
National Academy of Sciences, 1962
Danish Academy of Arts and Sciences, 1963
Clare College, Cambridge University, Honorary Fellow, 1968
American Philosophical Society, 1977
Royal Society, London 1981
Russian Academy of Sciences, 1989
Newton-Abraham Visiting Professor, Oxford University, 1994
Russian Academy of Natural Sciences, Member 1994
National Academy of Sciences of Ukraine, Foreign Member, 1995
University College Galway, Society Saints & Scholars, Honorary Member, 1995
Institute of Biology, London, Honorary Fellow, 1995
Tata Institute of Fundamental Research, Honorary Fellow, 1996
American Academy of Microbiology, Fellow, 1997
New York Academy of Sciences, 1998
Royal Society of Edinburgh, 1999
National Academy of Sciences, India 2001
International Academy of Humanism, 2004

Professional Affiliations

American Society of Biological Chemists
American Association for Cancer Research

Books Published

Molecular Biology of the Gene, 1965, 1970, 1976, 1987
The Double Helix, 1968
The DNA Story, 1981 [with John Tooze]
The Molecular Biology of the Cell, 1983, 3rd edition 1994 [with others]
Recombinant DNA: a short course, 1984, 2nd edition 1992 [with others]
A Passion for DNA, 2000
Genes, Girls and Gamow, 2001
DNA: The Secret of Life, 2003

Memberships

Century Club, New York, NY
The Brook Club, New York, NY
The Lotos Club, New York, NY [Honorary Member]
Piping Rock Club, Locust Valley, NY

ANNEX

Reproducció de l'article de J. D. Watson & F. H. C. Crick
"A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid",
publicat a la revista *Nature* (núm. 4356, 25 d'abril de 1953, pàg. 737-738).

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 255 (1949).

³ Von Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor., **11** (3) (1950).

⁴ Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{3,4} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the
Study of the Molecular Structure of
Biological Systems,
Cavendish Laboratory, Cambridge.
April 2.

¹ Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 345 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **39**, 84 (1953).

² Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 634 (1952).

³ Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).

⁴ Wyatt, G. B., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 192 (1953).

Molecular Structure of Deoxyribose Nucleic Acids

WHILE the biological properties of deoxyribose nucleic acid suggest a molecular structure containing great complexity, X-ray diffraction studies described here (cf. Astbury⁵) show the basic molecular configuration has great simplicity. The purpose of this communication is to describe, in a preliminary way, some of the experimental evidence for the polynucleotide chain configuration being helical, and existing in this form when in the natural state. A fuller account of the work will be published shortly.

The structure of deoxyribose nucleic acid is the same in all species (although the nitrogen base ratios alter considerably) in nucleoprotein, extracted or in cells, and in purified nucleate. The same linear group of polynucleotide chains may pack together parallel in different ways to give crystalline¹⁻³, semi-crystalline or paracrystalline material. In all cases the X-ray diffraction photograph consists of two regions, one determined largely by the regular spacing of nucleotides along the chain, and the other by the longer spacings of the chain configuration. The sequence of different nitrogen bases along the chain is not made visible.

Oriented paracrystalline deoxyribose nucleic acid ('structure B' in the following communication by Franklin and Gosling) gives a fibre diagram as shown in Fig. 1 (cf. ref. 4). Astbury suggested that the strong 3.4-Å reflexion corresponded to the inter-nucleotide repeat along the fibre axis. The ~ 34 Å layer lines, however, are not due to a repeat of a polynucleotide composition, but to the chain configuration repeat, which causes strong diffraction as the nucleotide chains have higher density than the interstitial water. The absence of reflexions on or near the meridian immediately suggests a helical structure with axis parallel to fibre length.

Diffraction by Helices

It may be shown⁶ (also Stokes, unpublished) that the intensity distribution in the diffraction pattern of a series of points equally spaced along a helix is given by the squares of Bessel functions. A uniform continuous helix gives a series of layer lines of spacing corresponding to the helix pitch, the intensity distribution along the n th layer line being proportional to the square of J_n , the n th order Bessel function. A straight line may be drawn approximately through

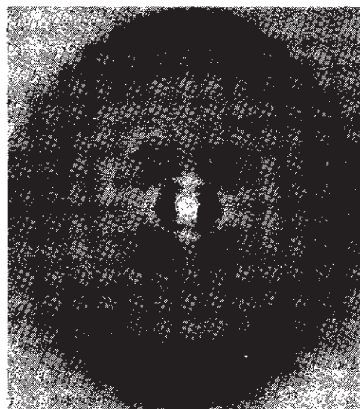


Fig. 1. Fibre diagram of deoxyribose nucleic acid from *E. coli*. Fibre axis vertical

the innermost maxima of each Bessel function and the origin. The angle this line makes with the equator is roughly equal to the angle between an element of the helix and the helix axis. If a unit repeats n times along the helix there will be a meridional reflexion (J_0) on the n th layer line. The helical configuration produces side-bands on this fundamental frequency, the effect⁶ being to reproduce the intensity distribution about the origin around the new origin, on the n th layer line, corresponding to C in Fig. 2.

We will now briefly analyse in physical terms some of the effects of the shape and size of the repeat unit or nucleotide on the diffraction pattern. First, if the nucleotide consists of a unit having circular symmetry about an axis parallel to the helix axis, the whole diffraction pattern is modified by the form factor of the nucleotide. Second, if the nucleotide consists of a series of points on a radius at right-angles to the helix axis, the phases of radiation scattered by the helices of different diameter passing through each point are the same. Summation of the corresponding Bessel functions gives reinforcement for the inner-

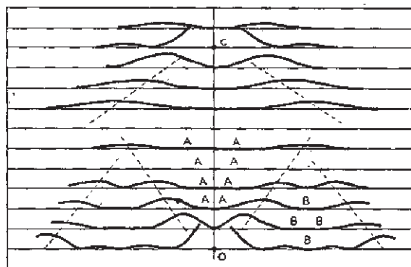


Fig. 2. Diffraction pattern of system of helices corresponding to structure of deoxyribose nucleic acid. The squares of Bessel functions are plotted about 0 on the equator and on the first, second, third and fifth layer lines for half of the nucleotide mass at 20 Å diameter and remainder distributed along a radius, the mass at a given radius being proportional to the radius. About C on the tenth layer line similar functions are plotted for an outer diameter of 12 Å.