

50 Anos da Dupla Hélice e as Contribuições da Física

Neste ano comemoram-se os 50 anos da identificação da estrutura de dupla hélice do DNA. Tal acontecimento teve um enorme impacto sobre a ciência e trouxe importantes conseqüências científicas, tecnológicas, econômicas e sociais para a humanidade. A imagem da dupla hélice tornou-se um ícone da ciência moderna.

Na *Nature* de 25 de abril de 1953 James Watson e Francis Crick publicaram *A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*. No mesmo número saíram os artigos de Maurice Wilkins, Alexander Stokes e Herbert Wilson e de Rosalind Franklin e Raymond Gosling, nos quais mostrava-se que o modelo da dupla hélice era compatível com os resultados experimentais por difração de raios-X. Em maio de 53, Watson e Crick analisaram as implicações genéticas da estrutura do DNA e sugeriram o mecanismo da replicação. O Prêmio Nobel de 1962 seria concedido a Crick, Watson e Wilkins. Rosalind Franklin, uma personagem também central nesta história, já havia falecido em 1958.

Publicamos aqui a tradução do artigo original de Watson e Crick. É um artigo curto que pode ser discutido em sala de aula, de forma interdisciplinar, em um trabalho conjunto de professores de Biologia, Física, Química e

História. Em particular, queremos destacar a importância que a Física – tanto teórica como experimental – e vários físicos tiveram na caminhada complexa que conduziu à dupla hélice. Entre os quatro cientistas com participação direta e decisiva no processo final, Crick e Wilkins eram físicos, Rosalind Franklin tinha formação em Química e Física e Watson era formado em Biologia e fizera seu doutoramento sobre bacteriófagos desativados por incidência de raios-X. Da Física viriam também contribuições importantes, nos anos seguintes, para o deciframento do código genético.

Muitas foram as linhas de pesquisa que conduziram à estrutura do DNA. A primeira surgiu, na genética clássica, com os trabalhos de Mendel, em 1865 (redescobertos em 1900). No início do século XX, biólogos cons-

Muitas linhas de pesquisa conduziram à estrutura do DNA: a genética clássica de Mendel, em 1865; a teoria cromossômica da hereditariedade no início do século XX; as mutações genéticas analisadas por Müller em 1922 e finalmente a idéia de que o material genético era constituído por proteínas (a partir dos anos 1930)

truíram a teoria cromossômica da hereditariedade; surgiu o conceito de gene e o de mapeamento genético. Naquela época, técnicas vindas da Física – o uso da radioatividade e dos raios-X – começaram a ser utilizadas nas investigações biológicas. Em 1922, Her-

mann Müller analisou as mutações genéticas ocasionadas por raios-X. Entre os anos 1930 e 1950 predominou a idéia de que o material genético era constituído por proteínas em

.....
Ildeu de Castro Moreira
Instituto de Física – UFRJ
.....

Em comemoração aos 50 anos da proposta da dupla hélice, publicamos a tradução do artigo original de Watson e Crick onde os pesquisadores apresentam sua proposta para a estrutura do DNA. A tradução é de Ildeu de Castro Moreira e Luisa Massarani.

função de sua complexidade molecular. O DNA foi estudado em sua composição química, mas era julgado muito simples para ser o portador da informação genética. Com a Física Quântica e as novas técnicas para o estudo da matéria, iniciou-se a busca das estruturas moleculares. Destacaram-se Hermann Staudinger, com o conceito de macromolécula e os estudos de viscosimetria, e William Astbury que, apoiado nos recursos da

É interessante ressaltar que, em muitos artigos que têm rememorado a emergência da dupla hélice, uma ausência constante é a referência a técnicas, provenientes da Física e da Química

indústria têxtil inglesa, analisou as fibras vegetais e o DNA pela difração de raios-X. Nas pesquisas que buscavam a construção de modelos tridimensionais moleculares, o químico Linus Pauling se tornou o cientista mais influente, tendo elaborado o modelo da alfa-hélice para as proteínas, em 1950.

O estudo das transformações em bactérias possibilitou uma mudança de paradigma: a molécula que contém as informações genéticas passa a ser

o DNA. Nos anos 1940 surge o grupo Fago – capitaneado por Max Delbrück, aluno de Bohr, e Salvador Luria (orientador de Watson) – que, estudando os bacteriófagos, explorava as ligações entre Física, Genética e o conceito de informação. Em 1944, Schrödinger publicou seu livro *What is Life?* no qual sugeria que as informações genéticas estão armazenadas em uma estrutura molecular estável (um “cristal aperiódico”). A influência deste livro no pensamento científico da época foi muito grande, tendo sido explicitamente reconhecida por Wilkins, Crick, Luria e Watson.

No início dos anos 1950, com o aprimoramento dos experimentos de difração, em especial por Wilkins e Franklin, sedimentou-se a base para o trabalho de Watson e Crick; eles utilizaram também o trabalho de Erwin Chargaff sobre as proporções molares das bases no DNA. Para construir o modelo de dupla hélice, eles contaram

com muita intuição e ousadia mas também com a herança proveniente de diversas correntes de pensamento e tradições experimentais.

É interessante ressaltar que, em muitos artigos que têm rememorado a emergência da dupla hélice, uma ausência constante é a referência a diversas técnicas, provenientes da Física e da Química, que possibilitaram que tais avanços ocorressem. Entre as principais, podemos mencionar o uso dos raios-X e da radioatividade. Além deles, tiveram destaque a invenção da ultracentrífuga, por Svedberg nos anos 1920; o uso da fotografia por absorção de ultravioleta; a microscopia eletrônica; os métodos aprimorados de cromatografia e de viscosimetria e métodos matemáticos: uso das séries e das transformadas de Fourier na interpretação das figuras de difração por raios-X.

A identificação da estrutura do DNA é um bom exemplo de como a ciência moderna progride de forma interdisciplinar, colhendo contribuições de várias áreas do conhecimento e também do avanço tecnológico.

Uma Estrutura para o Ácido Desoxirribonucléico

J.D. Watson e F.H.C. Crick
Laboratório Cavendish, Cambridge

Gostaríamos de sugerir uma estrutura para o sal de ácido desoxirribonucléico (D.N.A.). Essa estrutura tem características inusitadas que são de interesse biológico considerável.

Uma estrutura para o ácido nucleico já foi proposta por Pauling e Corey (1953). Eles gentilmente permitiram que tivéssemos acesso a seu manuscrito antes da sua publicação. O modelo que eles propõem consiste de três cadeias entrelaçadas com os fosfatos próximos do eixo do filamento e as bases localizadas na parte exter-

na. Em nossa opinião, essa estrutura é insatisfatória por duas razões: (1) Acreditamos que o material que fornece os diagramas de raios-X é o sal, não o ácido livre. Sem os átomos ácidos de hidrogênio não é claro que forças manteriam a estrutura unida, especialmente porque os fosfatos negativamente carregados que estão perto do eixo se repelirão uns aos outros. (2) Algumas das distâncias de Van der Waals parecem ser muito pequenas.

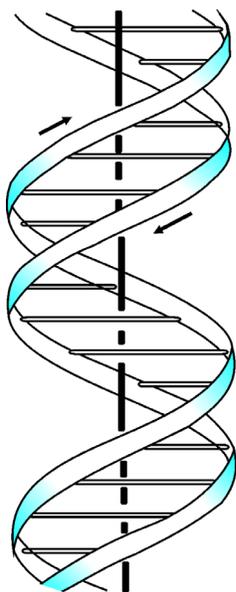
Outra estrutura com três cadeias foi também sugerida por Fraser (no prelo). Nesse modelo, os fosfatos estão

situados na parte externa e as bases na parte de dentro, mantidas juntas por ligações de hidrogênio. A estrutura tal como descrita é mal definida, e por essa razão não a comentaremos.

Queremos propor uma estrutura radicalmente diferente para o sal de ácido desoxirribonucléico. Essa estrutura tem duas cadeias helicoidais, cada uma delas enrolada em torno do mesmo eixo (veja o diagrama). Fizemos as suposições químicas usuais, ou seja, que cada cadeia consiste de grupos fosfato diester que ligam resíduos de b-D-desoxirribofuranose com

ligações 3', 5'. As duas cadeias (mas não suas bases) estão ligadas por um par (díade) perpendicular ao eixo da fibra. Ambas as cadeias seguem hélices que giram no sentido dextrógiro, mas, por causa do par, as seqüências dos átomos nas duas cadeias vão em direções opostas. Cada cadeia assemelha-se vagamente ao modelo n. 1 proposto por Furberg (1952), isto é, as bases estão do lado de dentro da hélice e os fosfatos na parte externa. A configuração do açúcar e dos átomos perto dele é similar à "configuração padrão" de Furberg, o açúcar sendo aproximadamente perpendicular à base ligada. Há um resíduo em cada cadeia a cada 3,4 Å na direção z. Fizemos a suposição de um ângulo de 36° entre resíduos adjacentes na mesma cadeia, de modo que a estrutura se repete depois de 10 resíduos em cada cadeia, isto é, após 34 Å. A distância de um átomo de fósforo do eixo do filamento é de 10 Å. Como os fosfatos estão na parte externa, cátions têm acesso fácil a eles.

A estrutura é aberta, e seu teor de água é bastante alto. Com conteúdo de água mais baixo esperaríamos que as bases se inclinassem de modo que



Esta figura é simplesmente diagramática. As duas folhas simbolizam as duas cadeias açúcar-fostato e as barras horizontais os pares de bases que mantém juntas as cadeias. A linha vertical indica o eixo da fibra.

a estrutura poderia se tornar mais compacta.

A característica nova da estrutura é a maneira pela qual as duas cadeias são mantidas juntas pelas bases purina e pirimidina. Os planos das bases são perpendiculares ao eixo do filamento. Elas estão unidas aos pares, sendo que uma única base de uma cadeia está conectada, por ligação de hidrogênio, a uma única base da outra cadeia, de modo que as duas jazem lado a lado com coordenadas z idênticas. Um dos pares deve ser uma purina e o outro uma pirimidina para que a ligação possa ocorrer. As ligações de hidrogênio são feitas como se segue: purina posição 1 para pirimidina posição 1; purina posição 6 para pirimidina posição 6.

Se supomos que as bases ocorrem na estrutura somente nas formas tautoméricas mais plausíveis (isto é, com a configuração ceto em vez de configuração enol) encontra-se que somente pares específicos de bases podem se ligar. Esses pares são: adenina (purina) com timina (pirimidina), e guanina (purina) com citosina (pirimidina).

Em outras palavras, se uma adenina constitui o elemento de um par, em qualquer uma das cadeias, então, sob essas suposições, o outro elemento deve ser timina. O mesmo ocorre para a guanina e a citosina. A seqüência de bases em uma única cadeia não parece sofrer qualquer restrição. No entanto, se apenas pares específicos de bases puderem ser formados, segue-se que se a seqüência de bases em uma cadeia for dada, a seqüência da outra fica automaticamente determinada.

Foi observado experimentalmente (Chargaff, Wyatt, 1952) que a razão entre as quantidades de adenina e timina, e a razão entre guanina e citosina são sempre muito próximas da unidade para o ácido desoxirribonucléico.

É provavelmente impossível construir essa estrutura com um açúcar ribose no lugar do desoxirribose, porque o átomo extra de oxigênio levaria a um contato de Van der Waals muito próximo.

Os dados de raios-X sobre o ácido

desoxirribonucléico previamente publicados (Atsbury, 1947; Wilkins e Randall, 1953) são insuficientes para um teste rigoroso de nossa estrutura. Até onde podemos afirmar, ela é aproximadamente compatível com os dados experimentais, mas isso deve ser considerado como não comprovado até que tenha sido verificado com dados mais precisos. Alguns desses dados experimentais serão apresentados nas comunicações seguintes. Não tínhamos conhecimento dos detalhes dos resultados ali apresentados quando imaginamos nossa estrutura, que está escorada principalmente, embora não inteiramente, sobre dados experimentais publicados e argumentos estereoquímicos.

Não escapou à nossa observação que o pareamento específico que postulamos sugere imediatamente um possível mecanismo de cópia para o material genético.

Detalhes mais completos sobre a estrutura, incluindo as condições que foram supostas ao construí-la, junto com um conjunto de coordenadas para os átomos, serão publicadas em outro local.

Agradecemos muito ao Dr. Jerry Donohue pelos conselhos constantes e pelos comentários críticos, especialmente no que se refere às distâncias inter-atômicas. Fomos também estimulados pelo conhecimento da natureza geral de resultados experimentais não publicados e idéias do Dr. M.H. Wilkins, Dra. R.E. Franklin e seus colaboradores no King's College, Londres. Um de nós (J.D.W.) recebe o apoio através de uma bolsa da National Foundation for Infantile Paralysis.

Referências Bibliográficas

- Pauling, L. and Corey, R.B. *Nature*, 171:346, 1953; *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.* 39:84, 1953.
- Furberg, S. *Acta Chem. Scand.* 6:634, 1952.
- Chargaff, E. Para referências veja Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E. *Biochim et Biophys. Acta* 9:402, 1952.
- Wyatt, G.R. *J. Gen. Physiol.* 36:201, 1952.
- Astbury, W.T. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1, *Nucleic Acid*, 66 (Cambridge Univ. Press, 1947)
- Wilkins, M.H.F. and Randall, J.T. *Biochim. et Biophys. Acta* 10:192, 1953.