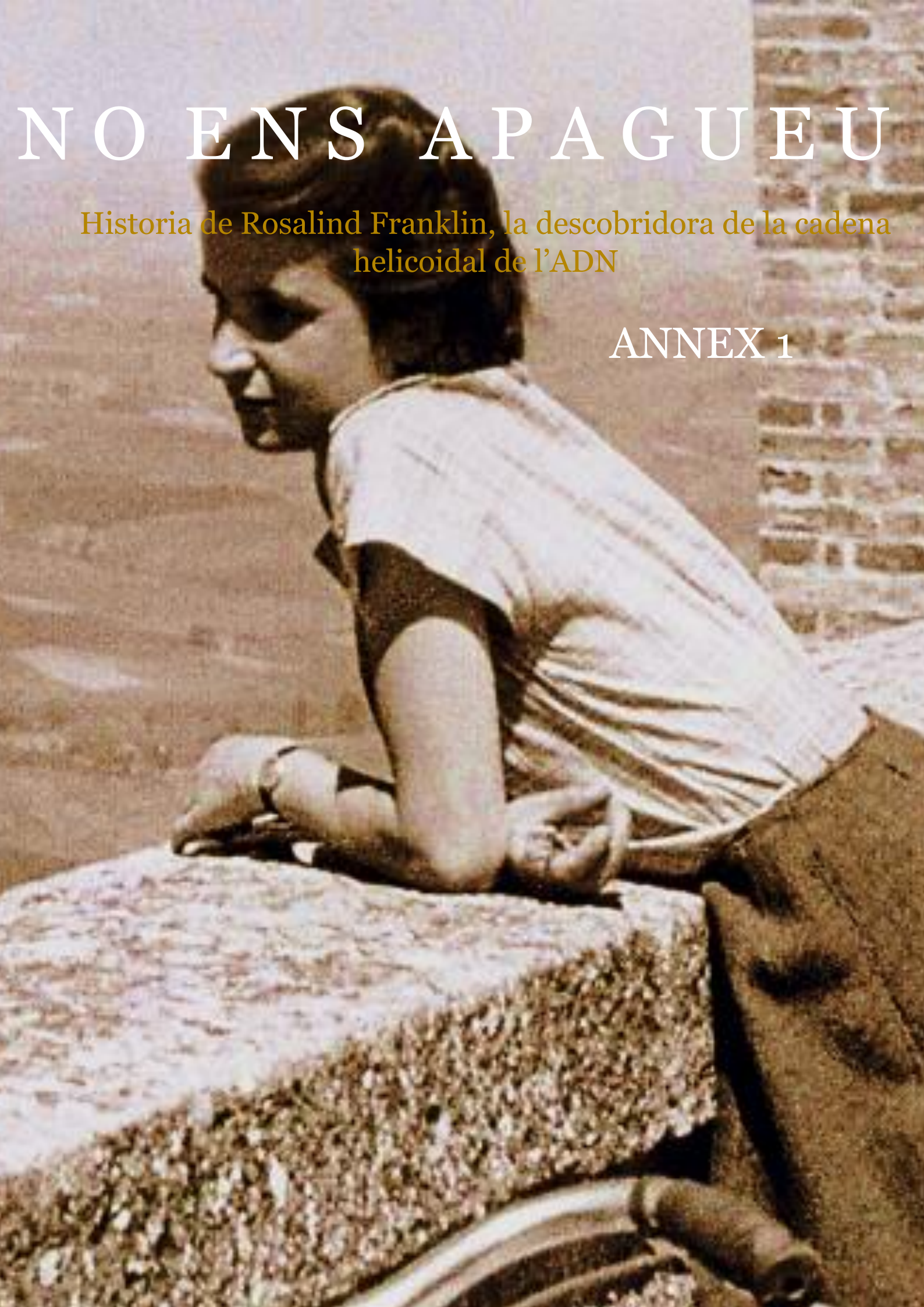


NO ENS APAGUEU

Historia de Rosalind Franklin, la descubridora de la cadena
helicoidal de l'ADN

ANNEX 1



“La ciència i la vida ni poden ni han d'estar separades. Per mi la ciència dona una explicació parcial de la vida. Tal com es basa en els fets, l'experiència i els experiments... Estic d'acord que la fe és fonamental per tenir èxit a la vida, però no accepto la teva definició de fe, la creença que hi ha vida després de la mort. Al meu entendre, l'únic que necessita la fe és el convenciment que esforçant-nos a fer el millor que podem ens acostarà a l'èxit, i que l'èxit dels nostres propòsits, la millora de la humanitat d'avui i del futur, val la pena d'aconseguir-se”. Així s'expressava Rosalind Franklin cap al 1940, quan tenia vint anys, en una carta adreçada al seu pare amb qui, com a bona i intel·ligent filla, discrepava a diverses qüestions. Rosalind és la científica amb les dades de la qual Watson i Crick van formular el 1953 el model de doble hèlix que descriu l'estructura de l'ADN, un dels fites de la Biologia del segle XX. Per què són ells els únics “famosos”?

Tot i ser la científica que va obtenir les dades que van permetre afirmar que l'ADN té una estructura de doble hèlix, no va ser premiada amb el Nobel. Havia mort el 1958, quatre anys abans de que l'Acadèmia Sueca reconegués la importància del descobriment. El més sarcàstic és que el premi li van donar a les persones que havien fet servir les seves dades a cops d'amagat, i fins i tot manifestant-li menyspreu com a científica, no l'apreciaven gaire com a persona i li varen fer impossibles els dos anys de la seva carrera al King's College de Londres.



Il·lustració 1: Rosalind Franklin amb la seva germana Jenifer.⁽¹⁾



Il·lustració 2: Rosalind Franklin als 3 anys d'edat⁽²⁾



Il·lustració 3: Rosalind Franklin. Autoretrat.⁽³⁾

ÍNDIX

PRÒLEG	5
1. HISTÒRIA DE ROSALIND FRANKLIN	9
1.1 INICIS DE LA SEVA VIDA	9
1.2 TORNADA A INGLATERRA	10
1.3 “KING’S COLLEGE”	10
1.4 FITA: L’ESTRUCTURA DE L’ADN	11
2. WATSON I CRICK	14
2.1 QUI FOU WATSON?	14
2.2 QUI FOU CRICK?	15
2.3 CONFIRMACIÓ DEL MODEL DE WATSON I CRICK	17
2.4 CRICK I L’IMPACTE DEL DESCOBRIMENT DE LA DOBLE HÈLIX	19
2.5 DONANCIÓ DELS BENEFICIS	19
2.6 DESCOBRIMENT INESPERAT: LA CARTA	20
2.7 CARTES DE CRICK AL SEU FILL	21
3. MOVIMENTS DE LES DONES	26
3.1 L’EFECTE MATILDA	26
4. CONFIDÈNCIES DESVETLLADES	27
4.1 MANUSCRIT “NATURE”	27
4.2 PER QUÈ LA VAN IGNORAR?	28
4.3 UN DEBAT PERDURABLE	28
5. RECULL DE RESPOSTES	30
a) Per què Maurice Wilkins va fer el buit a Rosalind Franklin?	30
b) I malgrat tot és helicoïdal.	30
c) Serveix de res la confidencialitat?	31
d) Què li va faltar a Rosalind Franklin?	32
e) El subtil exercici del poder	33

6. DIFRACCIÓ DE RAJO X: UN MINICROSCOP DE X 100.000.000 AUGMENTS QUE REVELA DETALLS DE LA RESOLUCIÓ ATÒMICA	35
6.1 DIFRACCIÓ DE RAIGS X EN ADN. PRIMERS ESTUDIS.....	35
6.2 DIFRACCIÓ DE RAIGS X EN ADN PER WILKINS I FRANKLIN DEL KING'S COLLEGE DE LONDRES	35
6.3 NOVES DADES I DESCOBRIMENTS PER FRANKLIN.....	36
6.4 MODEL DE TRES HÈLIXS DE WATSON I CRICK.....	39
6.5 UNA LLIÇÓ RELLEVANT DE CRISTAL·LOQUÍMICA.....	40
6.6 MODEL DE TRES HÈLIXS DE LINUS PAULING.....	40
6.7 WATSON VISITA FRANKLIN I WILKINS A LONDRES.....	42
6.8 DADES DE DIFRACCIÓ DE FRANKLIN CLAU DE LA FORMA B DE L'ADN	43
6.9 ARRANJAMENT DE LES BASES NITROGENADES.....	46
6.10 REGLA DE CHARGAFF A=T I G=C EXPLICADA. COPIAT DE LA INFORMACIÓ GENÈTICA	47
QUADERN DE LABORATORI DE ROSALIND FRANKLIN, 1953	50
INFORME ANUAL DE ROSALIND FRANKLIN, 1953	112
7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	117

PRÒLEG

Si la justícia convencional es lenta, la justícia històrica es històricament lenta. En aquest Annex 1, es coneix la història de Rosalind Franklin, la científica que va descobrir la cadena helicoidal de l'ADN. Fer recerca de Franklin ha estat força difícil i alhora dur. Encara a hores d'ara penso en la gran voluntat que tingué la científica per afrontar diàriament un món tant masclista, únicament per fer ciència.

La història de la misteriosa i jove Rosalind Franklin no et deixa indiferent, una gran empremta i història de la ciència corren pel meu cap després d'estremir-me entre els amplis pensaments de la científica. De Rosalind Franklin m'han cridat l'atenció massa moments de la seva carrera personal i professional, ha plasmat en la meua vida un trosset de la seva, tant de les seves glòries, no reconegudes fins ara, com les seves desgràcies.

La protagonista passa la seva infància en una casa sobre les terres londinenques. Va ser la segona dels cinc fills d'una família jueva anglesa terratinent. De Rosalind, he après que la fantasia sempre és pobra comparada amb la realitat. Entenc que la presència hostil de la figura masculina acompanya un buit ple de ràbia i pena. Ella vol fer ciència però la ciència no l'entén amb ella. Podriem concloure-ho amb "tristesia", o potser "injustícia" vers les dones. El problema és que ells se sentien poderosos davant de les seves decisions, i elles eren cohibides per les seves paraules.

Rosalind em fa pensar en una estrella fugaç, el mateix any que coneix la ciència de primera mà arrasa amb ella. L'única condició, pel que fa al seu èxit, és fugir-ne, de tot allò que l'envolta. Cap mèrit mai no se li reconeixerà. No vol ser una mestressa de casa convencional, li apassiona la ciència i com un autòmat investiga quan li permeten. Quina fantasia de dona.

Em pregunto com una jove noieta podia tenir tanta llum en un món ferit pel masclisme. Com podia ser l'única peça amb aquest pensament tan actual, tan sencer i intel·ligent. La commoció cultural que causa la seva troballa entre el públic és sorprenent, com inspira altres dones. Franklin és una de les persones que marca amb rellevància l'etapa de l'adolescència de moltes joves d'avui en dia. Crec que va ser i és una mera inspiració, té una personalitat molt forta, és intel·ligent i resilient. Ella és la representació de la idea de perseverança.

Si pogués parlar amb Rosalind Franklin, m'agradaria únicament escoltar-la, que m'expliqués tot allò que mai no ha pogut dir. La científica ens va deixar ja fa molt temps, per això, avui i des d'aquí li deixo unes línies en paper.

Avui és 9 de gener i estic pensant en tu. Miro les fotografies de la universitat on vares estudiar vora els teus companys d'aula i ets tu sola, alhora penso "quan hem avançat" i volia dir-t'ho. Després penso: "no tant si les Nacions Unides han hagut de declarar un dia per a nosaltres". Bé, no vull sonar pessimista, de fet, gràcies al feminisme hi ha hagut moltíssims avenços per a les dones des que vas estudiar. Per exemple, a Espanya avui dia les dones podem votar, anar a la universitat, participar en política, divorciar-nos, decidir què fem amb els nostres cossos, tenir targetes de crèdit... és a dir, hem conquerit molts drets socials. Tot i això, encara continuen existint mecanismes que impedeixen que moltes dones, i altres minories, ens dediquem a la ciència. Fins i tot quan algunes aconsegueixen entrar al món científic, poques vegades ocupen llocs de poder.

Per què passa això? Ens interessen menys a les dones els llocs de poder? Ens interessa menys la ciència? És que tenim diferents habilitats les dones i els homes i a nosaltres no se'ns dona bé allò científic? Els qui tenim diferents habilitats som les persones íntegrament. Les dones no compartim una essència que faci que totes tinguem les mateixes opressions i afinitats. No se'ns donen millor les lletres només perquè som dones, igual que als homes no se'ls dona millor la ciència per ser homes. Aleshores? El motiu pel qual segueix havent-hi més homes que dones que es dediquen a les ciències és per la manera com institucions, família i mitjans ens socialitzen, des del llenguatge, fins als models amb què creixem. Quantes imatges de dones vestien els llibres de text quan anaves a l'escola? Quantes protagonistes dels llibres que llegies eren dones? Quantes autores vas llegir a classe de literatura? Doncs a nosaltres ens passa el mateix.

Exactament igual que a la teva època, encara que s'hagin inclòs algunes dones al currículum acadèmic (encara que si preguntessis pel carrer la majoria de la gent només seria capaç de dir el teu nom). Potser he de dir que en algunes societats, i sí, encara ara, a les dones se'ls eduquen a les cures, l'empatia, la sensibilitat i el treball emocional, mentre que als homes a la força, la valentia, i la resolució de problemes. Per això, és més probable que en reunions siguin els homes els que parlen més, independentment del coneixement que tinguin sobre el tema que s'està tractant (d'això tu en saps moltíssim); a les famílies siguin les filles les que cuidin les persones grans i les més petites del seu entorn (en això tu també ets experta); i als mitjans i la política que el protagonista sigui un home (en això t'haurien de donar un altre Nobel). Aquestes diferències en la socialització fan que, entre altres coses, a llarg termini ens inclinem per carreres més enfocades a àrees que requereixen sensibilitat, parlem menys en públic, ens presentem menys a llocs de direcció, i ens sentim més responsables que les nostres parelles de la cura de les nostres criatures. Tot això es tradueix que hi ha menys dones a la ciència i

una tendència a ocupar llocs que ens permetin atendre les responsabilitats de les nostres llars. Però Franklin, no et creguis que això només passa a la ciència, passa a gairebé tots els sectors. Mira, t'explicaré dos casos que et sorprendran.

Tu saps bé que la majoria de dones del planeta s'han dedicat des de fa generacions a cuinar per alimentar la seva família. Passava a França a la teva època i passa a Espanya a la meua. Això ha estat el més habitual, cosa que ningú no ha qüestionat mai i que ha mancat de qualsevol tipus de prestigi ja que era una tasca relegada a l'àmbit privat. Doncs bé, quan el sector culinari surt a l'àmbit públic s'omple d'homes amb el prestigi associat corresponent. Ara mateix, la immensa majoria dels cuiners més famosos del món són homes. Tant és així que ja no en diem cuiners, sinó xefs. El segon exemple és el de la medicina. Un sector, el de les cures, tradicionalment dominat per dones, que quan es professionalitza s'omple d'homes (amb el prestigi associat corresponent). Amb els anys es capgira l'estadística i ara mateix el sector es feminitza. Tant que avui al meu país més d'un 70% de les persones que estudien carreres relacionades amb ciències de la salut són dones. No obstant això i malgrat que som majoria, només accedeixen a llocs de més responsabilitat hospitalària un 20% de dones.

Rosalind, et diré coses que tu ja saps perquè les has viscut a les teves carns. El masclisme és dolent per a les dones, és dolent per als homes, i és dolent per a la ciència, perquè també hi ha masclisme a la ciència! Però Rosalind, és que passa una altra cosa, les dones també som masclistes, sense nosaltres el patriarcat no existiria. Suposo que això ja ho saps, entre altres coses.

Ens hem adonat que això comença per coses molt petites, com el llenguatge que utilitzem, els llibres que llegim, les pel·lícules que veiem, els acudits dels que riem, les persones que critiquem i els motius pels quals ho fem, o les persones que tenim de models, tant a la vida real com al material cultural que consumim. Totes aquestes accions que semblen insignificants, en realitat, estan contribuint a crear traves en l'avenç del feminisme. Vivim en una societat on ens sembla un horror (perquè ho és) saber que fins al 2018 a l'Aràbia Saudita les dones no podien conduir, però no ens xoca assabentar-nos que a Europa les dones guanyen menys que els homes per fer la mateixa feina. Necessitem fer un esforç actiu no només per incloure les dones en tots els camps del coneixement, sinó també per visibilitzar la feina que ja han fet milers de dones abans que nosaltres, dones com tu. Que ens serveixin com a model per entendre que la ciència no és només cosa d'homes, és un lloc on sempre hi va haver dones, i altres minories, i que ho va tenir molt més complicat del que ho tenim nosaltres avui.

Acabo aquesta carta amb un intent de correcció i un agraïment. Gràcies Rosalind Franklin, a tu, i a totes les feministes que han anat per davant obrint camí perquè les altres puguem gaudir dels drets de què gaudim avui.

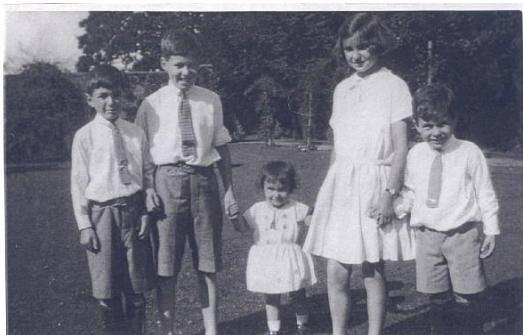


Il·lustració 4: Rosalind Franklin⁽⁴⁾

1. HISTÒRIA DE ROSALIND FRANKLIN

1.1 INICIS DE LA SEVA VIDA

Rosalind Franklin fou i és una dona especial pel seu impacte en el món actual. Va néixer a Londres el 25 de juliol del 1920. Era la quarta de cinc fills del matrimoni conformat per Ellis Franklin i Muriel Waley. El matrimoni gaudia d'una posició econòmica folgada i així va aconseguir donar a tots els fills una educació d'alta qualitat. Tot i l'oposició inicial del seu pare perquè ella seguís estudis superiors, ingressa Cambrigde als 18 anys per estudiar química al "Newhman College." [\(52° 26' 0.96" N\)](#)



Il·lustració 5: Rosalind amb els seus germans⁽⁵⁾

Cal destacar que en aquell moment històric les restriccions de les dones per fer estudis superiors eren grans. De fet, en algunes universitats angleses es restringia el nombre de matrícules de sexe femení i fins i tot no se'ls atorgaven llicenciatures o se'ls concedien unes nominals (que els proporcionaven menys drets que les llicenciatures reals). Als 22 anys es va graduar i va iniciar un "fellowship"¹ al laboratori de "Química i Física" de Cambrigde, a càrrec de Ronald Norris (guanyador del Nobel en Química el 1967). Durant aquests anys, a més, va

treballar a l'Associació Britànica per a la Investigació de la Utilització del Carbó, com a aportació a l'esforç bèl·lic dels anglesos durant la segona guerra mundial. Això li va permetre perfeccionar les seves habilitats en investigació aplicada i alhora acabar la seva tesi doctoral, sent acceptada i aprovada el 1945. El febrer de 1947 Rosalind va acceptar la invitació de Jacques Mering i va marxar a París a treballar al "*Laboratoire central des services chimiques de l'État*", on va aprendre la tècnica de cristal·lografies de rajos X.



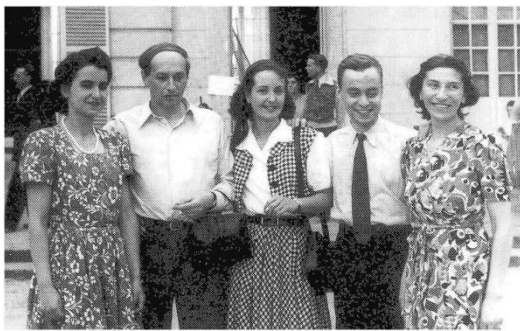
Il·lustració 6: Rosalind a la Universitat⁽⁶⁾

Gràcies amb això, als anys 30, alguns investigadors arriben a la conclusió que l'estructura de moltes molècules estava estretament lligada a la seva funció. El treball de Franklin a París va ser molt important. Va publicar més de 10 treballs que destaquen en el mitjà científic per la seva rigurositat, detallisme, estructura i qualitat de les conclusions. Va aconseguir, i amb èxit, descriure els diferents tipus de carbó i diferenciar-los (és a dir, aquells que

¹ Definició: L'estatus de becari d'una universitat

generen gràfics a l'aplicació de calor a partir de la seva estructura cristal·logràfica o no)

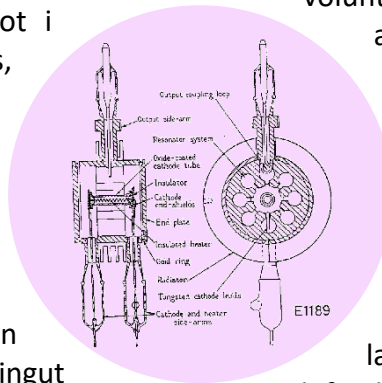
Basada en els seus estudis, proposà com a explicació d'aquesta diferència les diferents molècules que componien els diferents tipus de carbó. El treball en el laboratori, les seves investigacions i la relació amb els seus col·legues van ser adequats i productius, així descriu en les cartes que envia des de París a la seva família i amistats.



Il·lustració 7: Rosalind amb els seus amics⁽⁷⁾

1.2 TORNADA A INGLATERRA

El 1950, Rosalind va postular a un sojorn en el laboratori del "King's College" de la Universitat de Londres. Tot i que estava bé a París, mantenia contacte amb gent d'Anglaterra, especialment amb aquella referent a oportunitats laborals. Estava també interessada en l'aplicació de les tècniques de raigs X en biologia, malgrat no haver tingut contacte en aquesta branca anteriorment. A través de converses amb altres col·legues coneguts va arribar a la conclusió que es podia aplicar a la biologia, les tècniques i raonaments físics i químics de recerca.



Si hi havia un lloc on es podia desenvolupar aquesta manera de veure la ciència era en el laboratori dirigit per Sir John Randall. Aquest, entre altres coses, desenvolupà el magnetró (peça fonamental del radar).



Il·lustració 8: John Randall a la dreta⁽⁸⁾

En aquest moment el laboratori del King's College estava treballant en l'estudi de l'ADN i la seva aportació seria molt benvinguda. Així que, una vegada es va confirmar que havia guanyat la beca, va tornar a Londres amb l'esperança d'aplicar tot l'aprenentatge a França en la recerca de l'estructura de l'ADN. De més està dir que li va costar abandonar el laboratori i els seus amics amb els quals s'havia sentit tan a gust els últims tres anys, però com una dona voluntariosa que era, va afrontar aquest nou desafiament.

1.3 "KING'S COLLEGE"

La seva benvinguda fou tal com Rosalind esperava. A poc caminar es va adonar que la seva posició en el laboratori no estava ben definida. Si bé, va poder ràpidament iniciar els seus estudis de difracció de raigs X amb ADN, el seu company de treball, Maurice Wilkins va ser gaire benèvol. Ella era seriosa i introvertida, a més de novvinguda al lloc. Acostumada a treballar sola i de manera

independent, ara Wilkins la farà sentir només com una ajudant.

Aquesta percepció, que està registrada en les seves notes, es basa en un mal entès que des del primer dia va minar la relació laboral entre dos brillants investigadors. D'altra banda, John Randall mai va semblar adonar-se de la situació i per tant no va poder definir més clarament els rols de cadascun.

Citació associada al tracte a les dones:

- Els científics homes tenien una sala per a asseure's i prendre te, conversar i fumar que havia estat recentment establerta i les dones no tenien permesa l'entrada.
- Ella havia de prendre cafè en una habitació mal habilitada i generalment sola. Tot i això, la va anar allunyant cada vegada més laboralment.

1.4 FITA: L'ESTRUCTURA DE L'ADN

No tots estan d'acord que va ser una cursa amb una única fita, tot i que sí acorden que hi havia pressa, especialment per part de Watson. Aquest últim, ja havia vist que Linus Pauling, un dels primers a aplicar els principis de la mecànica quàntica per donar explicació als fenòmens de difracció dels raigs X, havia publicat l'estructura tridimensional de les proteïnes i ara estava abordant el tema de l'ADN. Watson era l'únic biòleg entre la gent que estava estudiant l'estructura de l'àcid desoxiribonucleic i visualitzava clarament la seva importància en la genètica. Per això, en conèixer a Crick i entaular una relació laboral i d'amistat, va començar a buscar la manera d'aconseguir el seu objectiu.

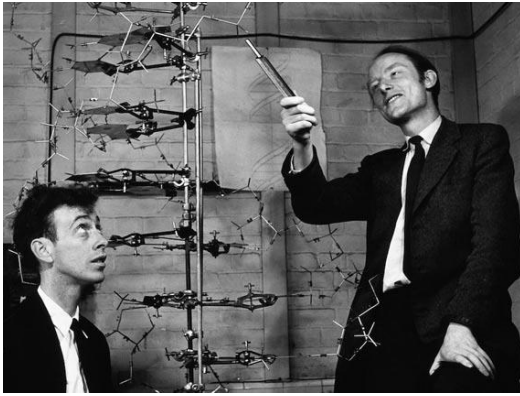
Crick, d'altra banda buscava teories unificadores i simples que expliquessin els processos biològics que s'estaven estudiant a Cavendish. Cal destacar, però, que les teories de Crick necessitaven un manteniment sòlid que només podia ser aportat per estudis cristal·logràfics.

En aquest sentit i atès que Crick, i després Watson, coneixien a Maurice Wilkins i tenien una relació cordial, van poder conèixer l'avanç dels estudis cristal·logràfics realitzats per ell.



Il·lustració 9: Watson i Crick i companys.⁽⁹⁾

A Anglaterra, en els anys posteriors a la segona guerra mundial, hi havia una sort de "*pacte de cavallers*", en el qual els diferents laboratoris de recerca no realitzaven estudis en els quals uns altres ja estaven treballant. Per una banda, calia optimitzar els recursos, sempre escassos, i d'altra banda, no s'interferia amb les línies de recerca d'altres col·legues. I la recerca de l'ADN l'estava realitzant el laboratori de "*King's College*".



Il·lustració 10: Watson i Crick investigant vers l'estructura de l'ADN⁽¹⁰⁾

Fins i tot el cap del laboratori “Cavendish, Sir Lawrence Bragg”, va instar a Crick a deixar l'estudi de l'ADN i enfocar-se en les proteïnes. No obstant això, no va desistir del seu entusiasme i fins i tot va escriure un article, al costat d'altres investigadors, en el qual descrivia les matemàtiques que explicava les difraccions de raigs X dels polipèptids que formaven una hèlix. Pensant en com Pauling havia aconseguit descriure l'estructura de les proteïnes, Watson i Crick decidiren imitar la seva aproximació.

D'altra banda, Pauling, un geni de la química, que a més, havia escrit un llibre de text sobre els enllaços químics, va crear un model físic de la seva teoria aplicant tots els seus coneixements sobre els enllaços. Aquesta posteriorment, serà publicada arreu del món juntament amb els estudis de cristal·lografia que corroboraran el seu model. Encara que la creació de models no era nova, si emmalaltia del rigor científic necessari, ja que si no era recolzat per un model matemàtic i imatges de difracció de raigs X que el sustentessin, no anava a ser considerat vàlid. Davant això, alhora que Watson i Crick treballaven en el model físic i en les matemàtiques del model, es van contactar amb altres col·legues als qui

van mostrar la seva idea. Bioquímics, matemàtics i fins i tot algun conegut Wilkins van veure el model i el van secundar arreu. És més, Wilkins els va mostrar un informe dels estudis que s'estaven realitzant en el seu laboratori que havia estat realitzat a petició de Randall amb la finalitat d'actualitzar les activitats dels seus investigadors. En ell apareixia una cristal·lografia de l'ADN realitzada per Rosalind, en una mostra d'ADN que contenia més aigua que altres preparacions en les quals havia treballat anteriorment, en aquesta apareixia la doble hèlix tal com ells l'havien construït en el seu model. Això va ser el que els va donar el recolzament final. El problema va ser que no li van explicar, a ella, que havien vist les seves recerques abans de fer públic el seu model i tal vegada mai ho va saber. Una setmana abans de publicar el seu ja famós article van convidar a Rosalind a Cavendish perquè veiés el model i el criticqués. Va bastar que ella el mirés per a saber que estava d'acord amb el proposat. I així es va publicar. **La resta és història.** Rosalind Franklin va morir en 1958 a l'edat de 37 anys de broncopneumònia associada a una carcinomatosis per càncer d'ovari, probablement relacionat amb les altes exposicions a raigs X a les quals va estar exposada durant les seves recerques.



Il·lustració 11: Revista “Nature”.
Publicació⁽¹¹⁾

2. WATSON I CRICK

2.1 QUI FOU WATSON?

James Dewey Watson va néixer a Chicago el 6 d'abril del 1928. Amb només 15 anys va ingressar a la universitat com a part d'un programa de beques experimentals per a joves talents. El seu des de ben petit per als aus el va portar estudiar Zoologia, carrera que va a interès per acabar el 1947, i després va passar a la genètica.

La culpa que Watson vestigués tant enamorat dels gen la va tenir el Nobel de Física Erwin Schrödinger, que pocs anys abans havia donat una sèrie de conferències públiques al Trinity College de Dublín. El tema que va escollir, s'ha de reconèixer que era força inusual per a un físic: "Què és la vida?". Aquestes conferències es van convertir en un llibre amb el mateix nom; un llibre que va introduir una de les idees que canvià la nostra visió de la vida per sempre. Schrödinger sostenia que la vida podia considerar-se en termes d'emmagatzematge d'informació biològica, suggerint que els gens, i no les proteïnes –com es creu a l'època–, eren el material hereditari. Això va provocar una enorme influència en científics de la biologia molecular, entre ells Watson.²



Il·lustració 14: Watson amb la estructura de maqueta de l'ADN⁽¹⁴⁾

Després de ser rebutjat a l'Institut de Tecnologia de Califòrnia (Caltech) i a Harvard, Watson va aconseguir una beca per als seus estudis de postgrau a la Universitat d'Indiana, on es va doctorar el 1950 pel seu treball sobre els efectes dels raigs X sobre la replicació de virus bacteriòfags, sota la direcció de l'italià Salvador Luria. Des d'Indiana, Watson es va traslladar a Copenhaguen, on, molt a desgrat el seu, va continuar amb les seves investigacions amb els fags, cosa que no li interessava tant com l'essència de la vida.

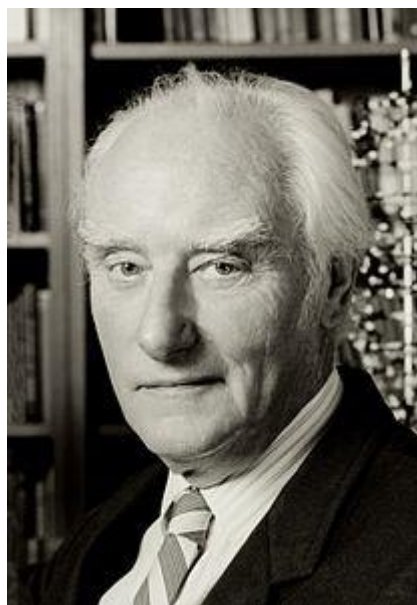
A la primavera de 1951, va conèixer l'anglès Maurice Wilkins en una conferència. Wilkins era un físic que havia participat al Projecte Manhattan durant la II Guerra Mundial i havia quedat profundament desil·lusionat amb la ciència després dels desastres provocats per les bombes d'Hiroshima i Nagasaki. Però també va llegir el llibre de Schrödinger, d'aquí

²URL entrevista Watson: <https://youtu.be/Mb5AvYzm9x0>

que s'aficionés a la biologia, en concret, va fer els primers intents de fer servir la difracció de raigs X per fotografiar molècules d'ADN. Watson, excitat pels resultats de Wilkins, es va traslladar a Anglaterra la tardor d'aquell mateix any i va començar a treballar al Laboratori Cavendish, a Cambridge, on va conèixer Francis Crick, un altre exfísic enamorat de l'ADN.

2.2 QUI FOU CRICK?

Crick va ser el primer fill de Harry Crick i Annie Elizabeth Crick. Va néixer el 8 de juny de 1916 i es va criar en Weston Favell, llavors un petit poble pròxim a la ciutat anglesa de Northampton, en el qual el pare i l'oncle de Crick dirigien la fàbrica de botes i sabates de la família. El seu avi, Walter Drawbridge Crick, naturalista aficionat, va escriure un estudi sobre els foraminífers locals (protistos unicel·lulars amb petxina), va mantenir correspondència amb Charles Darwin, i dos gasteròpodes (caragols o llimacs) van rebre el seu nom.



Il·lustració 15: Francis Crick⁽¹⁵⁾

Des de molt jove, Francis es va sentir atret per la ciència i pel que podia aprendre sobre ella en els llibres. De nen, els seus pares li portaven a l'església. Però cap als dotze anys va dir que no volia anar més, ja que preferia la cerca científica de respostes a les creences religioses.

Walter Crick, el seu oncle, vivia en una petita casa en el costat sud de l'avinguda Abington; tenia un rafal en el fons del seu petit jardí on ensenyava a Crick a bufar vidre, a fer experiments químics i a fer impressions fotogràfiques. Quan tenia vuit o nou anys es va traslladar a la classe més jove de la Northampton Grammar School, en Billing Road. L'ensenyament en els cursos superiors era satisfactòria, però no tan estimulants.



Il·lustració 16: Francis Crick amb la seva família.⁽¹⁶⁾

A partir dels 14 anys, es va educar en la Mill Hill School de Londres (amb una beca), on va estudiar matemàtiques, física i química amb el seu millor amic John Shilston. Va compartir el premi a Walter Knox de Química el dia de la fundació de la Mill Hill School, el divendres 7 de juliol de 1933. Va declarar que el seu èxit es va deure a la qualitat de l'ensenyament que va rebre mentre era alumne de Mill Hill.

A l'edat de vint-i-un anys, Crick es va llicenciar en física a l'University College de Londres. Crick no havia aconseguit una plaça en un col·legi de Cambridge, probablement per no superar el requisit de llatí. Crick va començar el seu doctorat en la UCL, però va ser interromput per la Segona Guerra Mundial. Més tard es va convertir en estudiant de doctorat i membre honorari del Gonville and Caius College de Cambridge i va treballar principalment en el Laboratori Cavendish i en el Laboratori de Biologia Molecular del Consell de Recerca Mèdica (MRC) de Cambridge. També va ser membre honorari del Churchill College de Cambridge i de l'University College de Londres.

Crick va començar un projecte de recerca de doctorat sobre el mesurament de la viscositat de l'aigua a altes temperatures (que més tard va descriure com "el problema més avorrit imaginable") en el laboratori del físic Edward Neville dona Costa Andrade a l'University College de Londres, però amb l'esclat de la Segona Guerra Mundial (en particular, un incident durant la Batalla d'Anglaterra quan una bomba va caure a través del sostre del laboratori i va destruir el seu aparell experimental), Crick es va veure desviat d'una possible carrera en física. No obstant això, durant el seu segon any com a estudiant de doctorat, va rebre el premi de recerca Carei Foster, un gran honor. Va fer un treball postdoctoral en l'Institut Politècnic de Brooklyn.

El 1951 va coincidir amb el biòleg estatunidenc James Watson en la unitat de recerca mèdica dels laboratoris Cavendish de Cambridge. Utilitzant els treballs de difracció dels raigs X duts a terme per Maurice Wilkins, tots dos van estudiar els àcids nucleics, especialment l'ADN, considerat com a fonamental en la transmissió hereditària de la cèl·lula. A través d'aquests estudis van arribar a la formulació d'un model que reconstruïa les propietats físiques i químiques de l'ADN, compost per quatre bases orgàniques que es combinaven en parells de manera definida per a formar una doble hèlix, la qual cosa determinava una estructura helicoidal.

Així, Crick i Watson van posar de manifest les propietats de replicació de l'ADN i van explicar el fenomen de la divisió cel·lular a nivell cromosòmic. Al mateix temps van establir que la seqüència de les quatre bases de l'ADN representava un codi que podia ser desxifrat, i amb això van establir les bases dels futurs estudis de genètica i biologia

molecular. Per aquest descobriment, considerat com un dels més importants de la biologia del segle xx, Crick, Watson i Wilkins van ser guardonats amb el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina el 1962. A partir de 1977, Crick es va dedicar a l'ensenyament en el prestigiós Salk Institute for Biological Research Studies de Sant Diego.

2.3 CONFIRMACIÓ DEL MODEL DE WATSON I CRICK



Il·lustració 17 : Francis Crick i Watson⁽¹⁷⁾

El conegut treball de Watson i Crick de 1953 “Molecular Structure of Nucleic Acids” comença així: “Volem suggerir una proposta per a l’estructura de l’ADN. Aquesta posseeix noves característiques de considerable interès biològic”. De fet, la publicació no fa més que plantejar un model hipotètic basat fonamentalment en el treball i les observacions d’altres. Un model meravellós, paradigma de la intuïció científica que, amb els anys, es mostraria correcte. És curiós que, quasi al mateix temps, Pauling i Fraser proposaven models d’hèlix tricatènàries per a l’ADN. És suficient recordar el treball pioner de Pauling establint el model d’“alfa” hèlix monocatenari estabilitzat per enllaços de pont d’hidrogen per a les proteïnes. Algunes proteïnes semblaven tenir estructures en hèlix amb tres cadenes, i això potser els va induir a proposar models tricatènaris per a l’ADN.

El model de Watson i Crick va proposar un model de dues hèlixs enrotllades, cap a la dreta, al voltant del mateix eix, formades per residus de D-deoxiribofuranosa units per enllaços fosfodièster en les posicions 3' y 5'. En cada hèlix les bases queden a l'interior i els grups fosfat a l'exterior. Les dues hèlixs es mantenen unides per enllaços de pont d'hidrogen entre les purines d'una cadena i les pirimidines de l'altra a mesura que queden enfrontades dos a dos. El model es basa també en els treballs de Chargaff sobre composició i proporcions de purines i pirimidines de l'ADN.

Els autors van reconèixer que les dades publicades fins a la data sobre difracció de raigs X sobre ADN no eren de qualitat suficient per a contrastar el model. Només van fer una referència general d'agraïment als resultats no publicats de Franklin i Wilkins. Potser no podien ser més precisos. La publicació d'aquest treball va estar acompanyada per treballs independents dels grups de Wilkins i Franklin. És curiós que en el treball de Wilkins no s'esmenta cap treball previ de la seva col·laboradora, a qui, d'alguna manera, degué marginar. D'igual manera el treball de Franklin no esmenta contribucions anteriors de Wilkins. Ambdós s'agracien els comentaris als

Il·lustració 18: Reconeixement Nobel.⁽¹⁸⁾



seus respectius treballs. Aquest comportament, si més no enrarit, contrasta amb l'actitud dels científics que redescobriren Mendel esmentada més amunt. Es pot dir que la proposta del model de la doble hèlix és "extraordinària" en el sentit que dóna Kuhn a aquesta paraula. No obstant això, el treball original roman en l'ostracisme i gairebé no és citat en publicacions rellevants fins després de 1960. Convé recordar ara la penúltima frase del dit treball: "No ha escapat a la nostra comprensió que l'aparellament específic postulat –en la doble hèlix– suggereix immediatament un possible mecanisme per a la còpia del material genètic." El 1958, Matt Meselson, deixeble de Pauling i de Frank Stahl, va demostrar, mitjançant tècniques isotòpiques i de centrifugació en gradient, que la replicació de l'ADN succeïa experimentalment d'acord amb el que preveu el model de la doble hèlix. El 1959, Arthur Kornberg i els seus col·laboradors van descobrir l'enzim ADN polimerasa i, el 1961, M. Niremberg i J. H. Mattaei van provar que un triplet de nucleòtids codifica la incorporació d'un aminoàcid a les proteïnes, establint les bases per a desxifrar el codi genètic. Tots aquests treballs abonen i confirmen el model de la doble hèlix. El nou paradigma és acceptat, i el 1962, nou anys després de la proposta, James Watson, Francis Crick i Maurice Wilkins reben el premi Nobel.



Il·lustració 19 : Reconeixement Nobel.⁽¹⁹⁾

2.4 CRICK I L'IMPACTE DEL DESCOBRIMENT DE LA DOBLE HÈLIX

L'última peça que resol·lia el trencaclosques de la doble hèlix va ser descoberta un matí de febrer del 1953, quan Watson va veure com s'emparellaven les bases de l'ADN. Després, ell i Crick es van dirigir cap al pub Eagle de Cambridge, Anglaterra, on Crick va dir als que els envoltaven: "Hem descobert el secret de la vida". Crick va escriure la carta al seu fill, si no el mateix dia del descobriment, almenys l'endemà que els problemes d'autoria haguessin quedat resolts amb el grup al King's College de Londres, on Rosalind Franklin havia obtingut dades transcendents sobre l'ADN amb raigs X.



Il·lustració 20 : Crick amb el seu fill⁽²⁰⁾

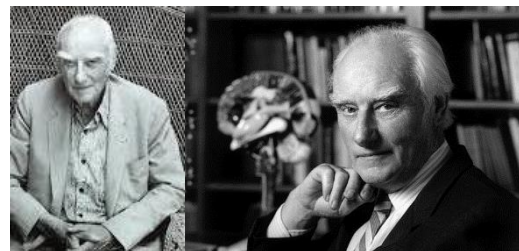
"Aleshores, el 19 de març, ja es podia relaxar i escriure al Michael", afirma Robert Olby, biògraf de Crick. Olby assegura que havia inclòs el text íntegre de la carta el 2009 al seu llibre *Francis Crick: Hunter of life's secrets* perquè era "la millor descripció del model que hi havia en aquell moment, tan ben explicada; a més, és única pel fet de ser escrita per un descobridor al seu fill". Michael Crick, que actualment té 72 anys i viu a Seattle, diu que recorda perfectament haver rebut la carta a

l'internat on estudiava, a Anglaterra. "Tenia una mena de grip que es pensaven que era infecciosa i estava tot sol tancat a l'habitació. Vaig tenir molt de temps per llegir la carta", evoca. "Recordo que la vaig llegir moltes vegades i recitava «àcid des-oxi-ribo-nucleic»".

El jove Crick va emprendre una carrera d'investigador, però aviat es va sentir atret pel revolucionari món de la informàtica. Va formar part del grup que va redactar la proposta d'Arpanet, el projecte precursor d'internet. També ha dissenyat diversos videojocs, així com el primer corrector ortogràfic per a Word de Microsoft.

2.5 DONANCIÓ DELS BENEFICIS

El Michael i la seva dona, la Barbara, han decidit donar la meitat dels ingressos generats per la carta a l'Institut Salk, situat a La Jolla, Califòrnia, perquè els destini a la recerca en biologia molecular o la investigació del cervell, els dos grans interessos del seu pare. "Salk va permetre a Francis seguir dedicant-se a la recerca durant 27 anys més, després de l'edat de jubilació obligatòria al Consell de Recerca Mèdica de Cambridge, a Anglaterra", explica el fill.

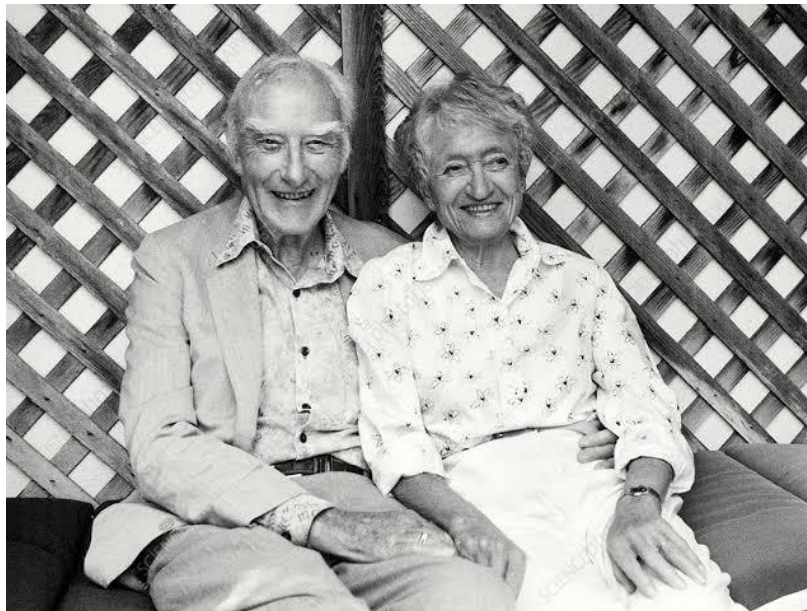


Il·lustració 21 : Francis Crick⁽²¹⁾

Així doncs, és de suposar que l'Institut Salk, que rebrà la meitat dels beneficis de la venda de la carta, té ara un gran interès a animar els col·leccionistes adinerats que hi ha entre els seus donants a apostar fort a la subhasta. Michael també posarà en venda un retrat amb llapis del seu pare fet per Odile Crick (la segona dona de Francis Crick). D'altra banda, la família subhastarà la medalla del premi Nobel de Crick a través d'Heritage Auctions de Dallas.

2.6 DESCOBRIMENT INESPERAT: LA CARTA

Actualment, la carta, està arxivada al laboratori de Cold Spring Harbor, a Long Island, Nova York. Francis Wahlgren, cap internacional de llibres i manuscrits de Christie's, va assegurar que, a l'hora de valorar la carta, l'havia comparada amb una missiva enviada per Albert Einstein al president Franklin. La carta s'ha retrobat entre els papers de Sydney Brenner, col·lega del científic, un arxiu al qual s'havia perdut la pista des de feia temps. Es tracta de la correspondència científica de Crick, que es pensava que havia destruït una Delano Roosevelt per advertir-lo del perill de l'armament nuclear. El valor estimat per la carta d'Einstein es va situar entre els 800.000 i l'1,2 milions de dòlars. Es va acabar venent a un comprador nord-americà anònim per 2 milions de dòlars. El descobriment de l'ADN i de la potència del nucli atòmic han estat dos progressos destacats del segle XX.



Il·lustració 22 : Francis Crick i Odile Crick⁽²²⁾

2.7 CARTES DE CRICK AL SEU FILL

Tal com s'ha explicat en les anteriors seccions. El 19 de març de 1953, setmanes abans de ser anunciat al públic, el científic Francis Crick va escriure emocionat una carta al seu fill i li va parlar d'un dels desenvolupaments científics més importants dels temps moderns: el seu co-descobriments de la "bella" estructura de l'ADN, la molècula encarregada de portar les instruccions genètiques dels organismes vius; o, com li va explicar Crick a Michael, de 12 anys, "el mecanisme bàsic de còpia pel qual la vida prové de la vida". Tot i que l'ADN va ser aïllat a la dècada de 1860 per Friedrich Miescher, la seva ja famosa estructura de doble hèlix no va ser modelada correctament fins a principis de la dècada de 1950 per Crick i el seu col·lega, James Watson, gràcies en gran part al treball ja realitzat per Maurice Wilkins, Rosalind Franklin i Raymond Gosling. El 1962, Crick, Watson i Wilkins van rebre el Premi Nobel pels seus esforços. L'abril de 2013, aquesta carta es va convertir en la més cara de la història després de ser venuda a una subhasta per 5,3 milions de dòlars.

19 Portofino Place
Cambridge.
15 March '53

My Dear Michael,

Jim Watson and I have probably made a most important discovery. We have built a model for the structure of des-oxy-ribose-nucleic-acid (read it carefully) called D.N.A. for short. You may remember that the genes of the chromosomes - which carry the hereditary factors - are made up of protein and D.N.A.

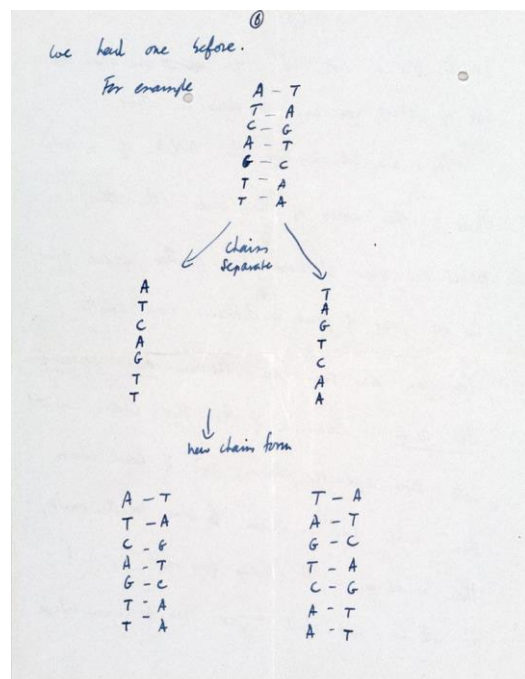
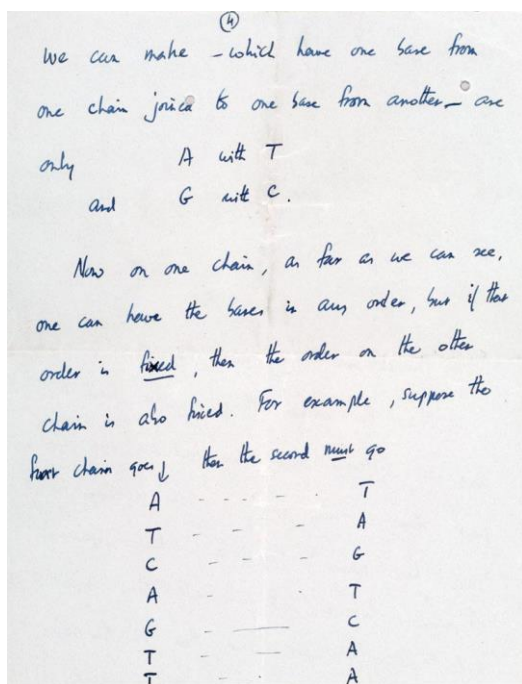
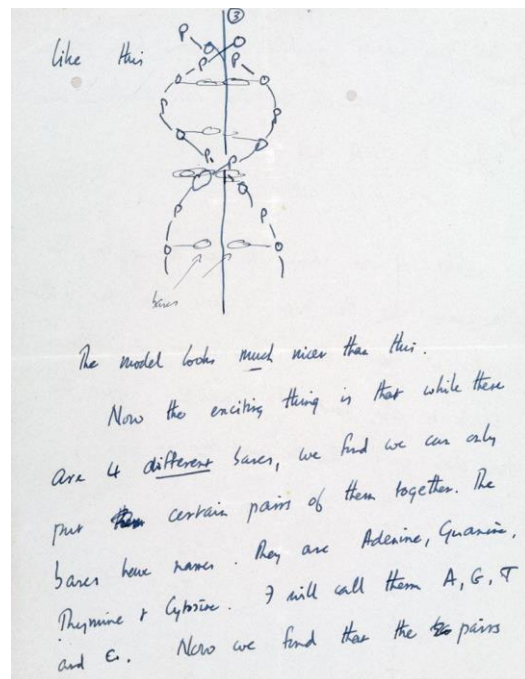
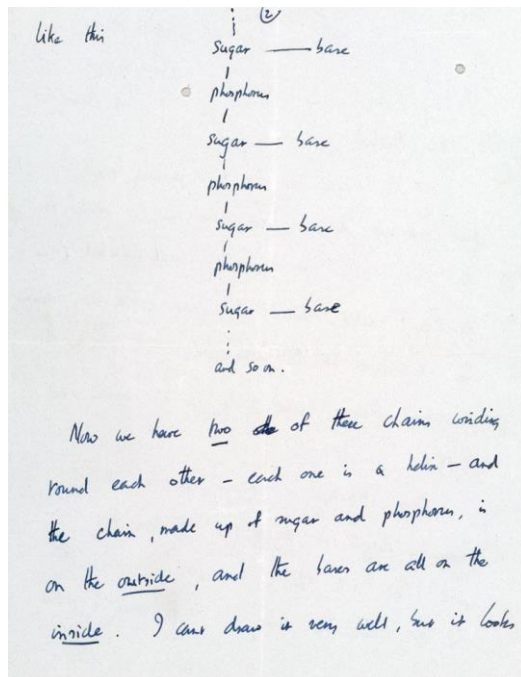
Our structure is very beautiful. D.N.A. can be thought of roughly as a very long chain with flat bits ~~flat~~ sticking out. The flat bits are called the "bases". The formula is rather

In other words ~~to~~ we think we have found the basic copying mechanism by which life comes from life.

The beauty of our model is that the shape of it is such that only these pairs can go together, though they could pair up in other ways if they were floating about freely. You can understand that we are very excited. We have to have a letter off to Nature in a day or so.

~~Read~~ Read this carefully so that you understand it. When you come home we will show you the model.

Lots of love,
Daddy.



Transcripció

19 Lloc de Portugal

Cambridge

19 de març del '53

Estimat Miquel,

Jim Watson i jo probablement hem fet un descobriment molt important. Hem construït un model per a l'estructura de l'àcid nucleic dex-oxi-ribosa (llegiu-lo amb atenció) anomenat ADN per abreujar-lo. Potser recordeu que els gens dels cromosomes —que porten els factors hereditaris— estan formats per proteïnes i ADN.

La nostra estructura és molt bonica. L'ADN es pot pensar aproximadament com una cadena molt llarga amb trossos plans que sobresurten. Els bits plans s'anomenen "bases". La fórmula és més aviat així.

$$\begin{array}{c}
 / \\
 \text{sucre} \text{ --- } \text{base} \\
 / \\
 \text{fòsfor} \\
 / \\
 \text{sucre} \text{ --- } \text{base} \\
 / \\
 \text{fòsfor} \\
 / \\
 \text{sucre} \text{ --- } \text{base} \\
 / \\
 \text{fòsfor} \\
 : \\
 \text{etcètera.}
 \end{array}$$

Ara tenim dues d'aquestes cadenes que s'enrotllen l'una al voltant de l'altra, cadascuna és una hèlix, i la cadena, composta de sucre i fòsfor, està a l'exterior, i les bases són totes a l'interior. No el puc dibuixar gaire bé, però sembla així.

[diagrama de la doble hèlix]

El model sembla molt més bonic que aquest. Ara l'apassionant és que, tot i que hi ha 4 bases diferents, ens trobem que només podem unir-ne determinades parelles. Les bases tenen nom. Són adenina, guanina, timina i citosina. Els anomenaré A, G, T i C. Ara trobem que els parells que podem fer —que tenen una base d'una cadena unida a una base d'una altra— només són

A amb T

i G amb C.

Ara, en una cadena, pel que podem veure, es poden tenir les bases en qualsevol ordre, però si el seu ordre és fix, llavors l'ordre de l'altra cadena també es fixa. Per exemple, suposem que la primera cadena va ↓ i la segona ha d'anar

```

A ----- T
T ----- A
C ----- G
A ----- T
G ----- C
T ----- A
T ----- A
    
```

És com un codi. Si us donen un conjunt de cartes, podeu escriure les ordres. Ara creiem que l'ADN és un codi. És a dir, l'ordre de les bases (les lletres) fa que un gen sigui diferent d'un altre gen (igual que una pàgina d'impressió és diferent d'una altra). Ara podeu veure com la natura fa còpies dels gens. Perquè si les dues cadenes es desenrotllen en dues cadenes separades, i si cada cadena fa que una altra cadena s'uneixi sobre ella, aleshores com que A sempre va amb T i G amb C, obtindrem dues còpies on en teníem una abans.

Per exemple

A-T

T-A

C-G

A-T

G-C

T-A

T-A

cadena

separat

AT

TA

CG

AT

GC

TA

TA

↓

es formen noves cadenes

A - T T - A

T - A A - T

C — G G — C

A - T T - A

G — C C — G

T - A A - T

T - A A - T

En altres paraules, creiem que hem trobat el mecanisme bàsic de còpia pel qual la vida prové de la vida. La bellesa del nostre model és que la seva forma és tal que només aquestes parelles poden anar juntes, tot i que podrien aparellar-se d'altres maneres si suressin lliurement. Podeu entendre que estem molt emocionats. Hem de rebre una carta a la natura d'aquí a un dia més o menys.

Llegeix això amb atenció perquè ho entenguis. Quan tornis a casa t'ensenyarem el model.

Molt d'amor,

Pare

3. MOVIMENTS DE LES DONES

3.1 L'EFFECTE MATILDA

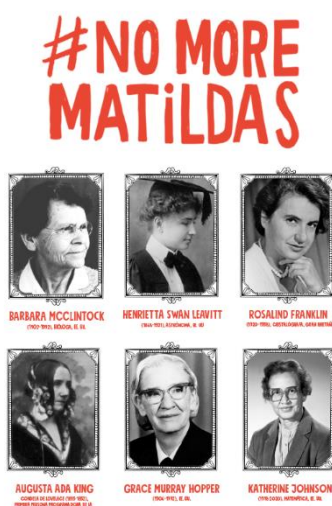
T'imagines què hauria passat si Einstein hauria nascut dona? Probablement avui no sabríem qui és Einstein. Amb aquesta pregunta disparadora i una resposta per a la reflexió, comença la campanya "No more Matildas" (No més Matildas), impulsada per l'Associació de Dones Investigadores i Tecnòlogues (AMIT) d'Espanya.

La iniciativa busca conscienciar la societat sobre la poca visibilitat que tenen les dones a l'àmbit científic. També pretén recuperar els noms de les dones de la ciència que van ser silenciats i oblidats, portant-los als llibres escolars amb la idea de despertar exemples i la vocació científica de les nenes.

Aquest fenomen, l'efecte Matilda, suprimeix la contribució de les dones al desenvolupament d'invents o a la investigació, i també el reconeixement del seu treball als col·legues masculins no és nou. Ha passat durant segles. Una de les primeres dones a denunciar-ho públicament va ser **Matilda Joslyn Gage**, una sufragista i abolicionista de finals del segle XIX als Estats Units que va lluitar pels drets de les dones i de les minories. Ella va escriure un assaig publicat el 1883 amb el nom *Woman as an inventor* ("Dones inventores") en què descriu aquest fenomen però no li posa un nom. "Encara que l'educació científica a la dona li va ser negada enormement, alguns dels invents més importants del món és deuen a ella", va escriure enumerant diversos exemples.



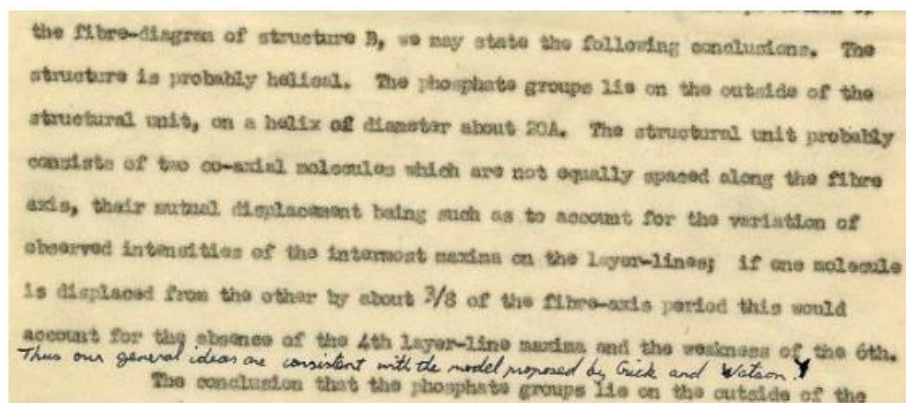
Il·lustració 29: Matilda Joslyn Gage⁽²³⁾



Il·lustració 30: No more Matildas⁽²⁴⁾

4. CONFIDÈNCIES DESVETLLADES

4.1 MANUSCRIT "NATURE"



Il·lustració 31: Addició al manuscrit de Nature. Rosalind només va haver de fer petites correccions al manuscrit que ja tenia preparat per enviar-lo a la revista Nature quan Watson i Crick van enviar el seu model. Potser amb un excés de modèstia va escriure (penúltima línia de la figura): "Així, la nostra idea general és coherent amb el model proposat per Watson i Crick". The Rosalind Franklin Papers.

El descobriment de la doble hèlix (la foto 51) era la clau perquè Watson i Crick formulessin el model de l'estructura de l'ADN. Aquesta clau l'havia obtingut Rosalind Franklin utilitzant la forma B de l'ADN. Fins aleshores només es disposava de dades de la forma A, molt menys hidratada i amb la que no s'havia pogut treure cap conclusió. Watson deixa ben clar al seu llibre de autobombo ("La doble hèlix") que una tarda a mitjans de gener de 1953 Wilkins no només li va comentar els resultats de Rosalind Franklin, sinó que li va mostrar la foto sense que ella ho sabés. (tal com s'ha explicat anteriorment) Watson i Crick també coneixien un informe que Rosalind havia enviat per a una avaluació, una cosa que hauria de ser confidencial, però que l'avaluador (Max Perutz) va haver de filtrar sense gaires miraments. Al seu informe es conclouia que a l'estructura de l'ADN les bases se situen cap a l'interior, una dada crucial per resoldre-la, tot i que amb la foto 51 quedava clar que l'estructura era una doble hèlix.

4.2 PER QUÈ LA VAN IGNORAR?

Mai no sabrem si Rosalind Franklin va arribar a saber que s'havien divulgat les dades sense el seu permís, els altres actors de la història mai ho van afirmar però tampoc ho van negar. Ni Watson ni Crick la van nomenar als seus discursos d'acceptació del Nobel. Va ser Wilkins, precisament l'element del trio amb qui Rosalind va tenir més problemes, a qui Crick va convèncer perquè l'esmentés. Quan es va traslladar a la Universitat de Birkbeck va ser pràcticament obligada a abandonar la feina sobre l'ADN i així va començar a treballar sobre la estructura dels virus.



Il·lustració 32: Rosalind Franklin a París⁽²⁵⁾

En aquest tema va publicar importants resultats. Va trobar, per exemple, que el material genètic del virus mosaic del tabac, un ARN, s'enrosca a l'interior del llarg tub de proteïnes que en forma la càpsida. James Watson en el discurs d'acceptació del Nobel va parlar també del paper de l'ARN, incloent l'estructura dels virus que el contenen, i va aconseguir no esmentar-la ni una sola vegada. No sembla que Rosalind allotgés rancúnies davant del fet que la seva feina sobre la estructura de l'ADN només va ocupar el tercer lloc en el número de la revista "Nature" on es van publicar alhora la teoria de Watson i Crick, els resultats de Wilkins i els d'ella mateixa.

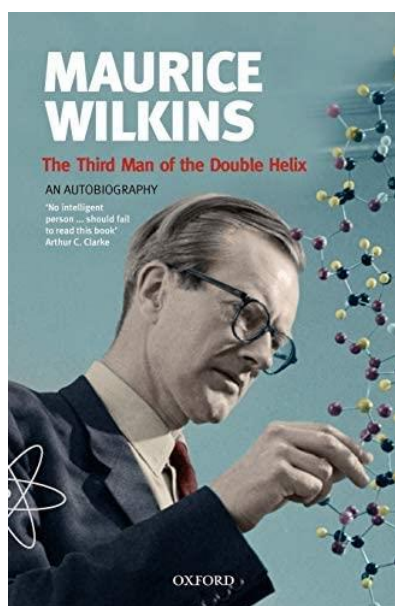
Al 1954 va viatjar pels Estats Units amb Watson, amb qui intercanviava informació sobre el virus mosaic del tabac, i el 1956 va fer un viatge per Espanya en companyia de Crick i la seva dona. Serà difícil saber si el càncer d'ovari que el 16 d'abril del 1959 va acabar amb la seva vida va ser una malaltia laboral. Les pràctiques de seguretat laboral per aquells anys encara distaven de protegir degudament l'operari, i la manipulació de fonts de raigs X és una tasca perillosa.

4.3 UN DEBAT PERDURABLE

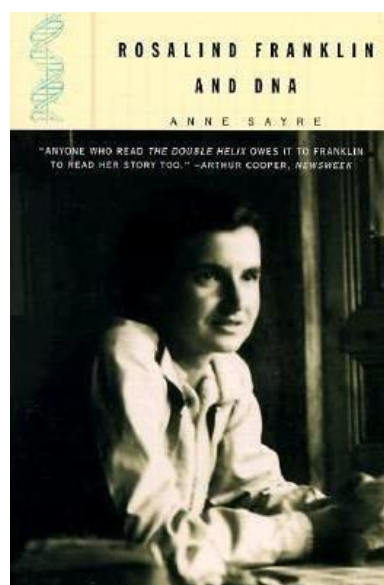
El 1968 Watson va publicar el seu llibre en què gairebé no parla de ningú que no sigui ell, però la parcialitat del que explica de Rosalind Franklin va remoure la història del descobriment clau de la Biologia del segle passat. El 1975 Ann Sayre el va refutar en el seu volum "Rosalind Franklin and DNA". Les seves conclusions s'han criticat per donar massa pes al sexisme dels ambients científics d'Anglaterra de mitjans de segle. D'altra banda el comportament d'els col·legues de Rosalind pel que fa a la comunicació

indeguda dels seus resultats i a la anòmala assignació de prioritat científica a les publicacions han anat però prenent més importància, especialment en publicar-se el 2002 el llibre de Brenda Maddox "Rosalind Franklin; The dark lady of DNA".

També Maurice Wilkins, potser el principal obstacle que va tenir Rosalind a Kings College, va acabar per escriure el 2003 un llibre autoexculpatori, "The third Man of the Double Helix". Lynn Osman Elkin ha escrit: "Hi va haver prou glòria en la feina dels quatre com perquè pogués ser compartida". Però jo diria que el que hi va haver al descobriment de la doble hèlix va ser suficient perquè l'estructura de l'ADN no sigui només una lliçó d'intuïció i treball científic, sinó una excel·lent font per avaluar el comportament dels científics a la llum ètica.



Il·lustració 33: Libro Maurice Wilkins⁽²⁶⁾



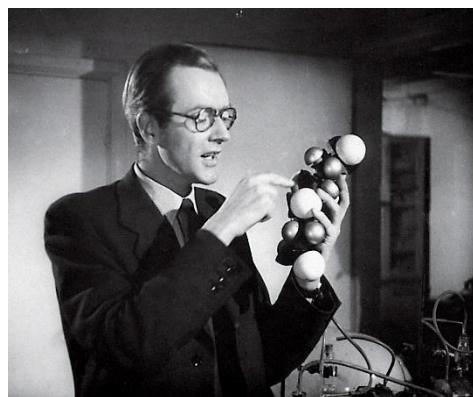
Il·lustració 34: Llibre d'Ann Sayre⁽²⁷⁾

5. RECURS DE RESPOSTES

Al llarg de realitzar recerca sobre la història de la científica Rosalind Franklin, me topat amb moltes preguntes, així que he decidit fer-ne un recull que es pot llegir a continuació:

a) Per què Maurice Wilkins va fer el buit a Rosalind Franklin?

Al 1950 li va ser concedida (a Rosalind Franklin) la beca "Turner i Newall" per treballar per tres anys a la Unitat de Biofísica de Randall al King's College de Londres. Al principi, Randall va disposar que Franklin iniciés una secció de cristal·lografia i treballés en l'anàlisi de proteïnes. No obstant això, per indicació de l'adjunt en cap del laboratori, Maurice Wilkins, Randall va demanar a Franklin que en comptes d'això, investigués vers l'ADN.



Il·lustració 35: Maurice Wilkins⁽²⁸⁾

Wilkins havia començat a treballar en la difracció de raigs X amb unes mostres d'ADN de qualitat excepcional. Esperava que Franklin i ell treballessin junts, però el que li va dir Randall a Franklin no era així; li va comunicar que el doctorand Raymond Gosling i ella farien la feina de l'ADN.

La seva relació posterior amb Wilkins se'n va ressentir d'aquest malentès (i potser del disgust de Franklin amb l'ambient de menys companyonia del King's). A principis de 1951, als sis mesos d'arribar a King's, ja es relacionaven molt poc. No m'estranya que a Wilkins es molestés perquè el posessin a una nouvinguda a treballar en la seva temàtica. Coneixent l'ambient dels laboratoris i la peculiar idiosincràsia britànica estic segura de que Rosalind es devia sentir com aterrant a Mart. *Va ser tot una pífia de Randall o és que tot va ser per culpa de Wilkins?* És gairebé inconcebible que Wilkins parlés obertament amb Franklin sobre això.

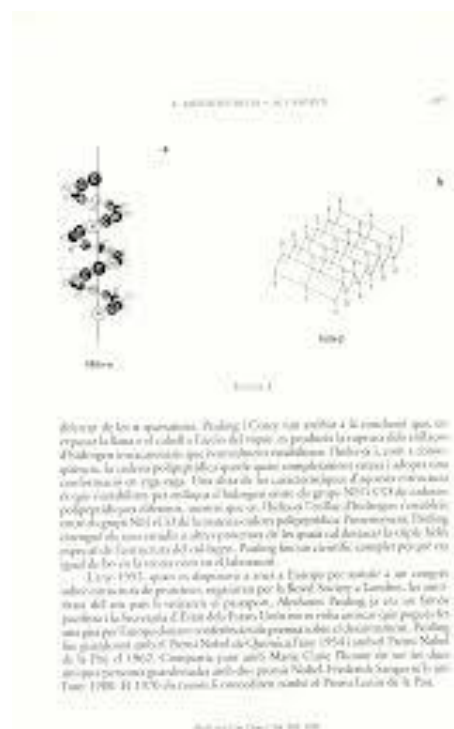
b) *I malgrat tot és helicoïdal.*

Treballant amb Gosling, Franklin va anar fent fotos de difracció de raigs X de l'ADN cada vegada més nítides, i aviat va descobrir que hi havia dues formes -la seca i la hidratada- que produïen imatges molt diferents. Es va adonar que la forma hidratada era probablement d'estructura helicoïdal, amb els fosfats per fora de les cadenes de ribosa. No obstant això, la seva anàlisi matemàtica de la forma seca no indicava una estructura helicoïdal. Va ser a principis de 1953 quan va concloure que les dues formes tenien dues hèlixs. Rosalind ja devia estar al corrent de l'hostilitat de Wilkins, i li pagava amb la mateixa moneda.

Quan va tenir resultats que semblaven contradir que la forma seca d'ADN no era fàcil d'assimilar una hèlix, una estructura que, sense tenir proves, a Wilkins l'atreia, va anunciar (no se sap del cert si amb molta difusió) un “party” per enterrar la difunta teoria; convidat a fer el respons: Maurice Wilkins. Les proves van posar Rosalind al seu lloc, tot i que va haver d'admetre que els resultats de la forma B eren una doble hèlix.

c) Serveix de res la confidencialitat?

Watson i Crick no havien parat de cavil·lar amb l'ADN, desitjaven esbrinar tot el que poguessin dels descobriments al King's College, es comunicaven freqüentment amb Wilkins. Al gener de 1953, esperonats per la publicació per Pauling d'un model de tres hèlixs³ (semblant al que ells havien fet el 1951), van decidir que ho resoldrien abans que Pauling o qualsevol altre ho fes. Dos proves del treball de Franklin van ser crucials per al seu model correcte: la primera una nítida foto de la forma B presa al maig de 1952 i retolada “51” que Gosling havia donat a Wilkins com a part del seu treball experimental del doctorat i que Wilkins va ensenyar a Watson sense que Franklin ho sàpigués; així com el segon informe al MRC que va ser facilitat a Watson i Crick per Max Perutz, membre del comitè del MRC que avaluava el treball al laboratori de Randall. L'informe tenia detalls de la feina (no publicat) de Franklin, incloent la seva identificació de la cel·la unitat com a pertanyent al grup cristal·logràfic monoclínic C2.



Il·lustració 36: Publicació Pauling⁽²⁹⁾

La foto confirmava el patró helicoïdal, i el tipus de la cel·la i unitat els indicava Crick, un físic amb més coneixements cristal·logràfics teòrics que Franklin, deia que les hèlixs anaven en direccions oposades. A primers de març ells ja tenien el model. Per situar-se, imagina que els fitxatges del Barcelona els hagués d'aprovar el Reial Madrid, una cosa així és l'avaluació que es fa a la investigació científica. Tot resultat científic és confidencial i, en bona llei, no ha de sortir de les quatre parets entre les quals s'ha obtingut. Fins que no es publiquen, les tesis doctorals són així mateix confidencials i qui supervisa o corregeix una d'elles, en tot o en part, està obligat a no divulgar res del que s'hi diu. En aquest cas la confidencialitat va ser clarament trencada per Wilkins. Especialment estrepitosa va ser l'acció de Perutz, doncs va trencar la confidencialitat d'un informe sotmès per avaluar el treball d'un grup, cosa que per al grup és

pràcticament obligatori si vol sobreviure. No és estrany que els comitès de avaluació siguin mirats amb cert recel. En un altre ambient aquestes accions serien objecte d'una denuncia, però no és així en la investigació, on tot acaba sent assimilat, “per al bé de la ciència”, en decisions en què cada científic es col·loca segons el poder que té. Per què? Perquè els científics són sempre avaluats i jutjats inicialment pels seus col·legues, generalment pels que tenen més poder que ells. És més l'avaluador roman anònim per a l'avaluat, no al contrari. El més sorprenent és que ningú no s'hagi rebel·lat ¿serà que els investigadors no són tan inconformistes com ells es pinten?

d) Què li va faltar a Rosalind Franklin?

Franklin, encara descontenta a King's, havia gestionat anar-se'n al laboratori de J.D. Bernal al Col·legi Universitari Birkbek, i s'afanyava a acabar el treball sobre la forma A de l'ADN abans d'anar-se'n. No estava assabentada que es corria la “curra per la doble hèlix”. No obstant al febrer de 1953 va tornar a inspeccionar la foto núm. 51 i va començar a analitzar-la. Diversos dies després va concloure que tant la forma A com la B eren hèlixs bicatenàries, encara que no tenia la solució per a la disposició de les bases al seu interior. Gosling i ella van esbossar cap a mitjans de març un article sobre l'estructura molecular més probable.

Va aparèixer a Nature el 25 d'abril, corregit i augmentat, juntament amb l'anunci de Watson i Crick, però l'esborrany s'havia redactat abans que s'haguessin assabentat del model de Watson-Crick. Es desprèn dels quaderns de Rosalind, i de l'esborrany de l'article que va escriure abans de tenir idea del model que van proposar Watson i Crick, que va arribar a deduir la estructura de doble hèlix de manera independent i potser alhora que la cèlebre parella. Li va faltar no obstant això, un aspecte fonamental, que explica la propietat de l'ADN de contenir la informació genètica de manera que la seva replicació genera automàticament dues còpies que porten exactament la mateixa informació. És el que es coneix com a “aparellament de les bases”, el que davant de timina sol cal que es col·loqui l'adenina, i que la guanina s'enfronti sempre a citosina.

Si creiem a Watson, a ell se li va acudir fent retallables amb la forma dels quatre compostos i jugant a caçar unes amb altres. Ja posats a fer amics, Watson i Crick van deixar a Jerry Donohue al camp dels que es van sentir menyspreats, era un químic que va fer veure a Watson que la forma química de les bases a l'ADN no era la que ell pensava sinó una altra (la forma correcta és la que els químics anomenen cetona i no l'enol). Segons Frederick Dayton, que va ser professor de Rosalind a Cambridge, li faltava la capacitat d'ajudar que el receptor de les seves idees veiés que els fets parlaven per ells mateixos. Això mateix Crick ho va interpretar com que no tenia capacitat especulativa, cosa que certament a ell i a Watson no els faltava. Lynne Osman Elkin opina que Rosalind no va desenvolupar aquesta capacitat especulativa perquè no tenia ningú a King's amb qui

discutir. Però potser a Rosalind Franklin li va faltar sobretot categoria a l'escalafó, i sobretot desimboltura, una cosa que Crick i Watson es prestaven mútuament i que els permetia tenir connexions i informacions que Rosalind potser mai no hagués tingut.

e) *El subtil exercici del poder*

Mostro, i tradueixo, a continuació la carta que Randall va enviar a Rosalind Franklin, comminant-la a deixar de pensar sobre l'ADN. He intentat conservar el sabor subjacent a la literalitat de les paraules, però recomano que qui es faci servir en anglès intenti llegir l'original, també cal estar una mica al corrent dels significats subtils de la “cortesía” anglesa.

UNIVERSITY OF LONDON KING'S COLLEGE.
From The Wheatstone Professor of Physics,
J. T. RANDALL, F.R.S.
TEMPLE BAR 5653. STRAND, W.C.2.

Miss R.E. Franklin,
Birkbeck College Research Laboratory,
21 Torrington Square,
London, W.C.1

17th April 1953

Dear Miss Franklin,

You will no doubt remember that when we discussed the question of your leaving my laboratory you agreed that it would be better for you to cease to work on the nucleic acid problem and take up something else. I appreciate that it is difficult to stop thinking immediately about a subject on which you have been so deeply engaged, but I should be grateful if you could now clear up, or write up, the work to the appropriate stage. A very real point about which I am a little troubled is that it is obviously not right that Gosling should be supervised by someone not specifically resident in this laboratory. You will realise that the necessary reorganisation for this purpose which arises from your departure cannot really proceed while you remain, in an intellectual sense, a member of the laboratory.

Yours sincerely,

JT Randall

Il·lustració 37: Univeristy of London College.

Traducció

Senyoreta R.E. Franklin

Laboratori de Recerca del Col·legi Birkbeck

Plaça Torrington 21

Londres W.C. 1

17 d'abril del 1953

Estimada senyoreta Franklin,

Sens dubte recordareu que, quan parlem sobre la seva marxa del meu laboratori, vostè va acceptar que seria el millor per a vostè deixar de treballar en el tema de l'àcid nucleic i fer-ho en una altra cosa. Entenc que és difícil deixar de pensar de sobte en un tema en què vostè ha estat tan profundament involucrada, però us agrairé si en aquests moments poguéu recollir, o escriure, la feina de manera adequada. Un assumpte molt concret sobre el qual estic una mica preocupat és que òbviament no és bo que Gosling sigui dirigit per algú que no estigui específicament en aquest laboratori. S'adonarà que la reorganització imprescindible per això, que sorgeix de la seva marxa, no es pot efectuar mentre romangui vostè, de manera intel·lectual, com a membre del laboratori.

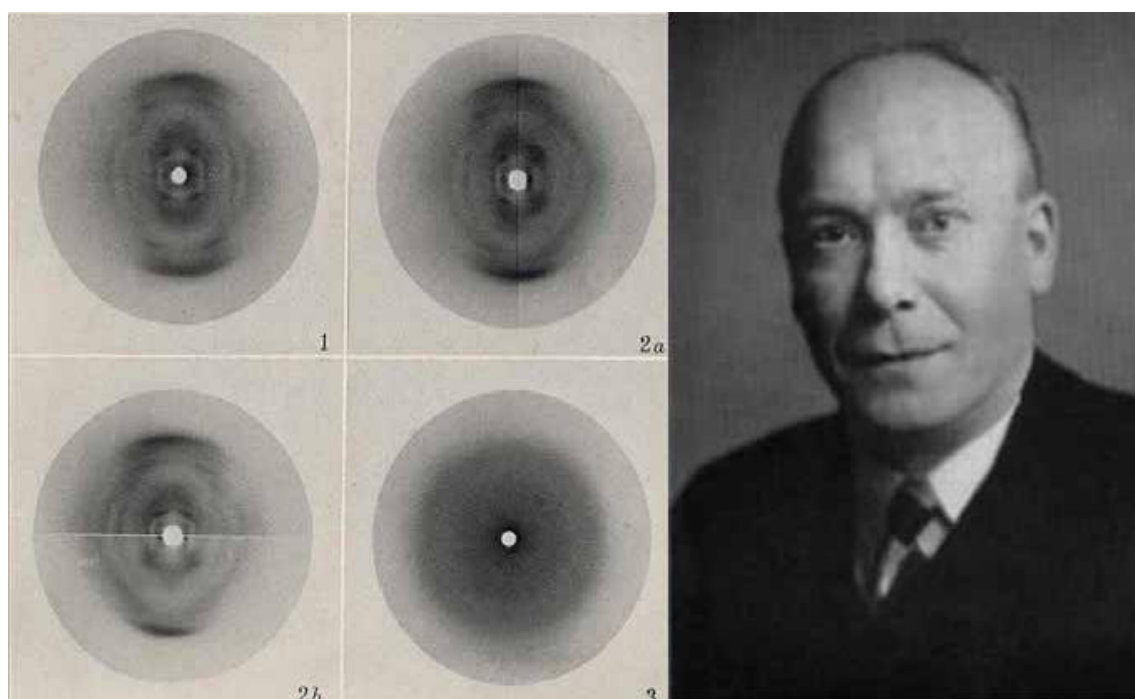
Atentament,

JT Randall

6. DIFRACCIÓ DE RAJO X: UN MINCROSCOPI DE X 100.000.000 AUGMENTS QUE REVELA DETALLS DE LA RESOLUCIÓ ATÒMICA⁽²⁾

6.1 DIFRACCIÓ DE RAIGS X EN ADN. PRIMERS ESTUDIS

Els primers estudis de difracció de raigs X en ADN van ser realitzats per W. T. Astbury a la Universitat de Leeds, Anglaterra, durant el període 1937-1947 (Astbury, 1947). Els patrons de difracció fotografiats van resultar massa difusos com per extreure més que unes poques dimensions. Res característiques de l'ADN (veure il·lustració 38)



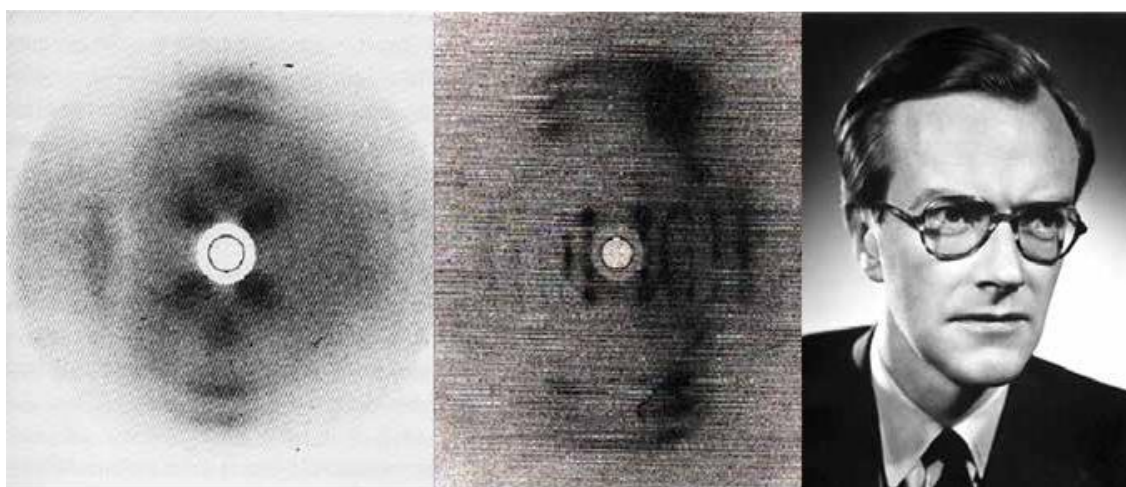
Il·lustració 38: Esquerra. Placa 1: difracció de raigs-X en fibres (orientades verticalment) de la sal sòdica d'ADN extret de timó de cabra (NaADN). Plaques 2a,b: comparacions dels patrons de difracció d'ADN de cabra amb ADN d' arenque. El feix incident és perpendicular a les fibres i al pla de les plaques. Placa 3: difracció en pólvors d' ADN de llevat. Dreta: William Thomas Astbury (1898-1961).

6.2 DIFRACCIÓ DE RAIGS X EN ADN PER WILKINS I FRANKLIN DEL KING'S COLLEGE DE LONDRES

Al King's College de Londres, Anglaterra, i sota la direcció del seu exsupervisor de tesi John Randall, Maurice Wilkins comença el 1946 un projecte sobre estudis d'ADN per microscòpia UV, visible i infraroja polaritzada, espectroscòpia d'absorció infraroja i difracció de raigs X (Wilkins, Gosling & Seeds, 1951; Wilkins, 2003). En col·laboració amb el doctorand Raymond Gosling obté les primeres fotos de difracció d'ADN extret

d'esperma d'areng (vegeu il·lustració 39). Les fotos resulten d'una qualitat informativa tan pobre com les d'Astbury. Durant un congrés a Londres, Wilkins obté mostres extremadament pures d'ADN (extret del timó de cabra) proveïdes pel bioquímic suís Rudolph Signer, de fet, intentarà millorar substancialment la qualitat de les fotos de difracció. Vista la rellevància dels estudis per difracció de raigs X, a mitjans de 1950 Randall contracta per tres anys a Rosalind Franklin (Il·lustració 40), una fisicoquímica amb formació en Cristal·lografia, amb un doctorat de la Universitat de Cambridge obtingut el 1945.

Franklin havia treballat en l'estructura del carbó mineral i del grafit, primer a Anglaterra i després a París, des d'on arribà a Londres cap a la fi de 1950. Malgrat que inicialment se li havia assignat l'estudi de proteïnes en solució, a últim moment i amb l'acord de Wilkins i la mateixa Franklin, Randall canvia el seu pla de treball a difracció de raigs X en fibres d'ADN. També acorden que la feina de Gosling passarà a ser supervisada per ella. En una reunió amb Randall i Gosling, quan Wilkins estava de vacances, Franklin rep les excel·lents mostres de Signer i el millor equipament de raigs X del laboratori, és a dir, el lideratge d'estudis sobre difracció en l'ADN. Això no és el que Wilkins entenia que anava a ser la participació d'ella en el projecte i el conflicte va suscitar.

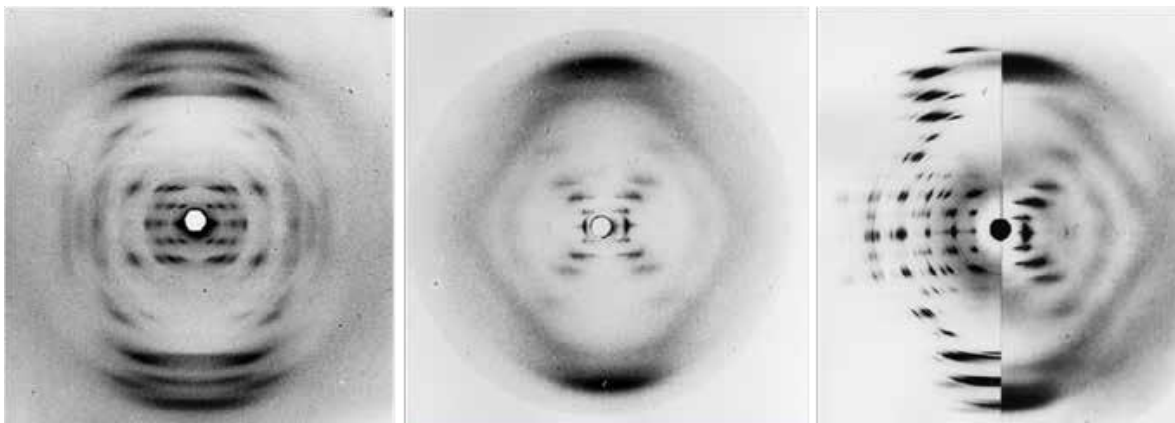


Il·lustració 39 Esquerra: primeres figures de difracció de raigs-X en fibres d'ADN obtingudes al King's College de Londres. Dreta: Maurice Hugh Frederick Wilkins (1916-2004).

6.3 NOVES DADES I DESCOBRIMENTS PER FRANKLIN

Abans que Franklin s'incorporés al projecte, s'havia estat treballant essencialment amb fibres de la sal sòdica d'ADN (NaADN) en una forma cristal·lina poc hidratada (obtinguda amb una humitat relativa pròxima al 75%) anomenada forma A. El Setembre de 1951, Franklin realitza un important descobriment. Controlant la humitat de les mostres d'ADN troba, a partir dels patrons de difracció col·lectats amb humitats relatives de l'ordre del 92%, una nova forma

d'ADN que va anomenar forma B. Així descobreix que les formes A i B s'interconverteixen reversiblement ($\text{ADN-A} \leftrightarrow \text{ADN-B}$) sota un canvi d'humitat (il·lustració 40).



Il·lustració 40: Esquerra: foto de difracció de raigs-X d'ADN-A (75% humitat). Centre: foto d'ADN-B (92% humitat). Dreta: comparació d'ambdós patrons.

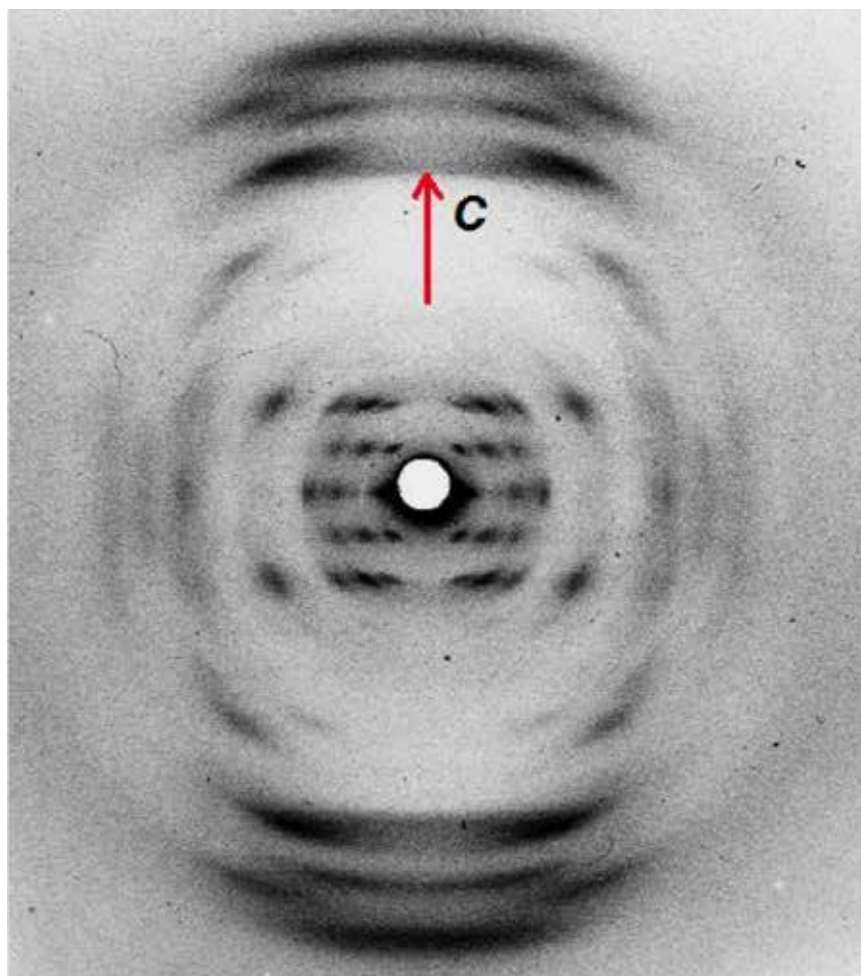
La forma B origina un patró de difracció d'uns pocs pics difusos, corresponents a molècules d'ADN relativament orientades segons l'eix de la fibra però desordenades entre si (Franklin & Gosling, 1953). Aquesta troballa permet explicar el caràcter poc resolent dels difractograms de raigs X previs col·lectats per Astbury i per Wilkins i Gosling: probablement van treballar amb mostres que eren mescles de les dues formes. Seguint el seu instint de cristal·lògrafa, Franklin no s'interessa massa en la forma B i concentra els seus esforços en la forma cristal·lina A amb un nombre més gran i més precís de dades.

Per a Wilkins i el seu col·laborador el físic Alec Stokes, però, el patró de difracció de la forma B era revelador, ja que confirmava una presumpció de Stokes d'un any enrere que la molècula d'ADN era helicoidal. Durant un viatge en tren, Stokes havia derivat la forma característica de la difracció per una hèlix aïllada que indicava la carència de reflexions sobre o prop del meridià del patró de raigs-X (al llarg de la fibra). Aquest càlcul acordava qualitativament amb la figura en X del difractograma observat per Franklin per a la forma B.

A mitjans de Novembre 1951 Franklin dicta un seminari al King's College on descriu les seves noves fotos de difracció en cristalls de NaADN (millors que les prèvies de Wilkins i Gosling) i les seves mesures precises del contingut d'aigua, Watson assisteix al seminari i només col·lecta informació. Probablement, les fibres d'ADN-A emprades per Franklin consistien en policristalls fortament orientats al llarg de l'eix de la fibra (coincident amb l'eix c cristal·logràfic vertical a la il·lustració 41), amb una distribució angular uniforme de microcristalls al voltant de l'eix. D'aquesta manera, el patró de difracció de raigs X distribuït en capes obtingut amb una mostra estacionària d'ADN és similar al d'una fotografia de rotació en 360° d'un únic monocristall (Warren, 1990). Segurament, l'ús d'unes poques fibres ultra primes (18-30 µm) irradiades per

un feix de raigs X fortament col·lapsat ($100\text{ }\mu\text{m}$) va contribuir a reduir sensiblement l'amplada acumulada en els pics de difracció i així millorar la qualitat de les dades fotogràfiques.

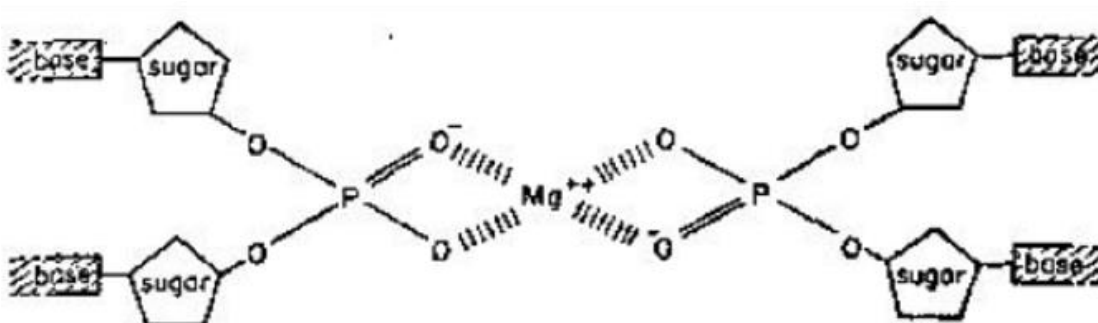
Emprant un enginyós procediment basat en la funció de Patterson (que fos suggerit a Franklin a París a la fi de 1951 pel seu amic i experimentat cristal·lògraf, Vittorio Luzzati), Franklin i Gosling van determinar a partir de patrons de difracció similars al de la il·lustració 51 la xarxa de Bravais (monoclínica centrada-C) i les corresponents constants de cel·la del NaADN. Després van procedir a indexar diverses reflexions (66) distribuïdes en les nou capes de xarxa recíproca perpendicular a l'eix-c (vegeu il·lustració 41). En aquella època, els mètodes de resolució estructural a partir de dades de difracció de raigs X estaven en la seva infància, per no esmentar les limitacions en les facilitats computacionals per realitzar les sumes de Fourier. Malgrat això, valent-se d'un mètode dissenyat per Lipson & Beevers, i empleant una calculadora d'escriptori, Franklin i Gosling van realitzar la laboriosa síntesi dels mapes de Patterson (Franklin & Gosling, 1953).



Il·lustració 41: Fotografia de difracció de raigs X de tres fibres (18-30 μm de gruix) de NaADN (75%) mostrant la forma cristal·lina A de l'àcid nucleic. La foto va ser presa per Franklin i Gosling després d'una llarga exposició (116 h).

6.4 MODEL DE TRES HÈLIXS DE WATSON I CRICK

Creient tenir prou dades i basant-se en la informació de Watson sobre el contingut que va obtenir del seminari de Franklin a Londres de mitjans de Novembre 1951, Watson i Crick construeixen cap a finals d'aquell mes un model d'ADN. El mateix consistia en tres hèlixs amb els fosfats cap a dins i les seves càrregues negatives neutralitzades per ions Mg^{2+} , tal com mostra l'esquema original de la il·lustració 42.



Il·lustració 42: Esquema del model preliminar d'ADN de Watson i Crick consistent en tres hèlixs (se'n mostren només dos) amb les bases projectant-se cap a fora i els grups fosfats cap a l'eix helicoidal. La repulsió electrostàtica entre les càrregues negatives de fosfats pròxims es veuria compensada per ions Mg^{2+} coordinats.

Wilkins és convidat a Cambridge per opinar sobre el model. Viatja immediatament, acompanyat per Franklin i altres col·laboradors del laboratori. Franklin proveeix arguments contundents que demoleixen el model:

- i) L'ió Mg^{2+} no pot jugar el rol de neutralitzar la repulsió electrostàtica entre fosfats negatius veïns doncs en un mitjà biològic estaria envoltat per una apantallament de molècules d'aigua.
- ii) L'ADN està fortament hidratat, contràriament al model proposat que conté deu vegades menys aigua.
- iii) La gran afinitat de l'ADN per l'aigua suggereix que els fosfats (hidrofílics)(és a dir, afins a l'aigua) han d'estar a l'exterior, no a l'interior de la molècula.

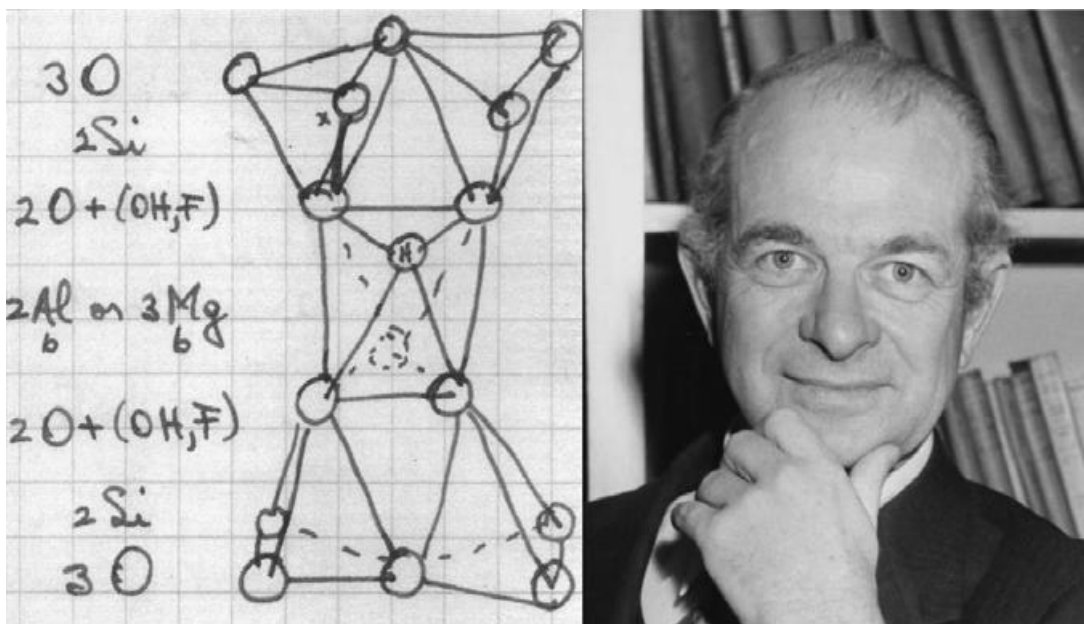
Assabentat del "fiasco", Bragg ordena a Watson i Crick que tornin a les seves tasques específiques (l'estructura de l'hemoglobina) i deixin estudiar l'estructura de l'ADN als investigadors de Londres.

6.5 UNA LLIÇÓ RELLEVANT DE CRISTAL·LOQUÍMICA

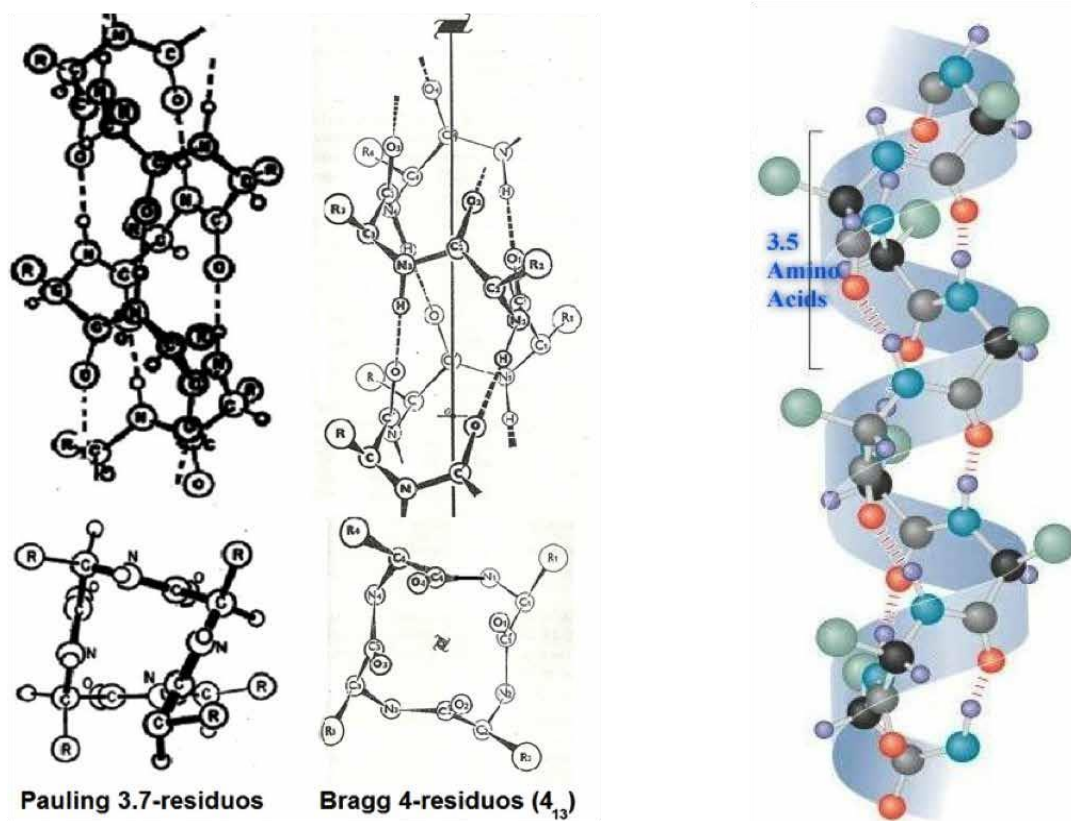
En un informe de laboratori datat el 7 de Febrer de 1952, Franklin reporta el patró de la forma A del NaADN en termes d'una cel·la de Bravais monoclínic C. Durant la primavera de 1952, Franklin viatja a Oxford on mostra les seves fotos a la cristal·lògrafa Dorothy Hodgkin i li manifesta que havia reduït les possibilitats de grups espacials a tres (C_2 i, possiblement, C_m i C_2/m) (aquestes són 3 de les cinc possibles que proposa Franklin inicialment). Hodgkin li assenyala que dos d'ells (contenien plans mirall), per tant no podien ser a causa de la quiralitat (propietat estructural d'una molècula que no coincideix amb la seva imatge especular) dels sucres en ADN. Això deixa C_2 com a únic grup espacial.

6.6 MODEL DE TRES HÈLIXS DE LINUS PAULING

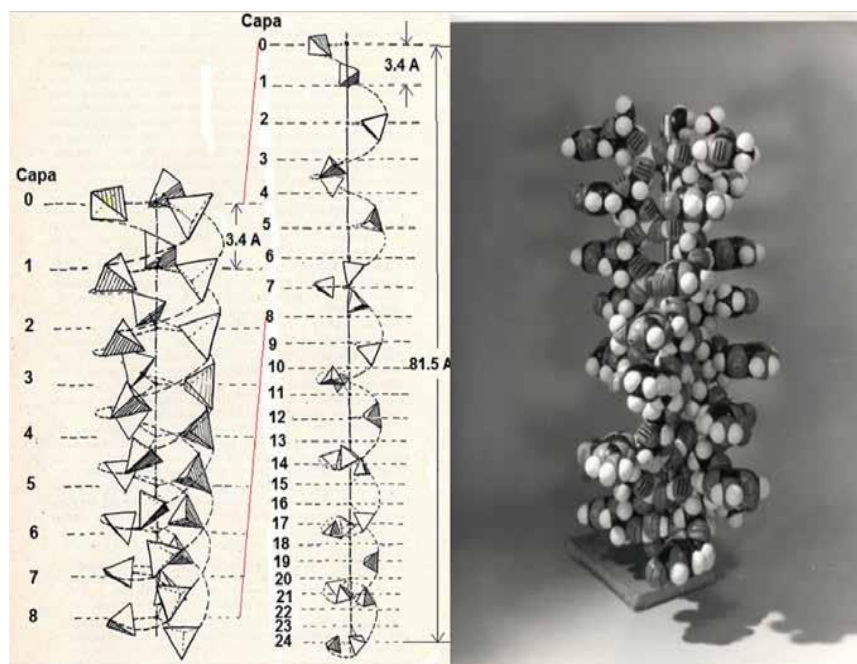
Des de Caltech a Pasadena, California, USA, sorgeix un poderós rival en la cursa per l'estructura de l'ADN: **Linus Pauling**. Era un fisicoquímic estatunidenc i un dels científics més importants del segle XX. Ell mateix s'anomenava cristal·lògraf, biòleg molecular i investigador mèdic. Va ser un dels primers químics quàntics, realitzant treballs fonamentals de la naturalesa dels enllaços químics, pels quals rebria el Premi Nobel en Química el 1954. Ja en dues oportunitats anteriors havia prevalgut competint científicament amb Bragg.



Il·lustració 43: Esquerra: notes de laboratori de Pauling indicant la seva metodologia en el modelatge de l'estructura cristal·lina de silicats. Dreta: Linus Carl Pauling (1901-1994).



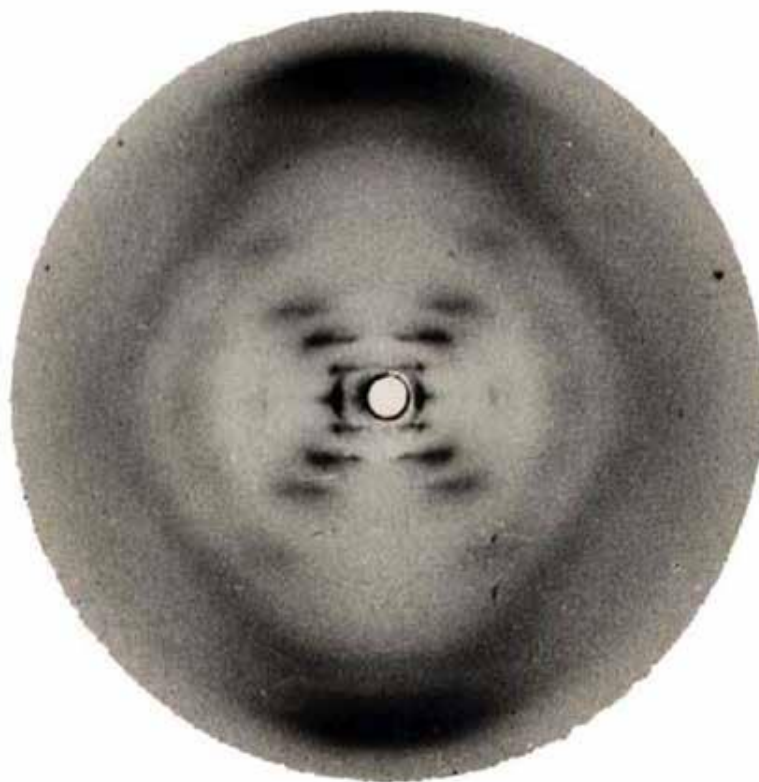
Il·lustració 44: Comparació de les estructures helicoidals de proteïnes proposada per Pauling, Corey & Branson (1951) (esquerra: 3.7 pèptids/volta) i per Bragg, Kendrew & Perutz (1950) (centre: 4 pèptids/tornada). Dreta: esquema molecular actual de l'estructura secundària d'hèlix- α en proteïnes.



Il·lustració 45: Esquerra: model d'ADN de tres hèlixs de Pauling & Corey (1953); els tetraedres esquematitzen grups fosfats a l'esquelet polinucleòtid. Centre: esquema detallant l'estructura de una de les tres hèlixs. Dreta: foto d'un model molecular 3 D mostrant les bases nitrogenades projectant-se cap a fora de les hèlixs.

6.7 WATSON VISITA FRANKLIN I WILKINS A LONDRES

El divendres 30 de Gener de 1953 Watson visita intempestivament Franklin al seu laboratori de Londres per demanar-li opinió sobre el model d'ADN proposat en l'article de Pauling i Corey i establir una eventual col·laboració. En el transcurs de la trobada Wilkins, desprevingudament i sense el consentiment o coneixement de Franklin, li mostra la mera foto de la forma B presa per ella i Gosling (vegeu il·lustració 46). L'examen de la foto va impactar Watson amb la força d'una revelació: "A l'instant que vaig veure la foto vaig quedar bocabadat i el meu pols es va accelerar", comentaria més tard (Watson, 1968, 1981).



Il·lustració 46: L'ara famosa "Foto 51" amb el patró de difracció de raigs-X de la forma B fortament hidratada (92% d'humitat) de Na-ADN. La foto va ser presa per Franklin i Gosling el divendres 2 de Maig de 1952 mitjançant una exposició prolongada (62 h) d'una sola fibra de 50 μm de gruix (com el d'un cabell). La distància mostra-film va ser de 15 mm i es va utilitzar un colimador de 100 μm de diàmetre.

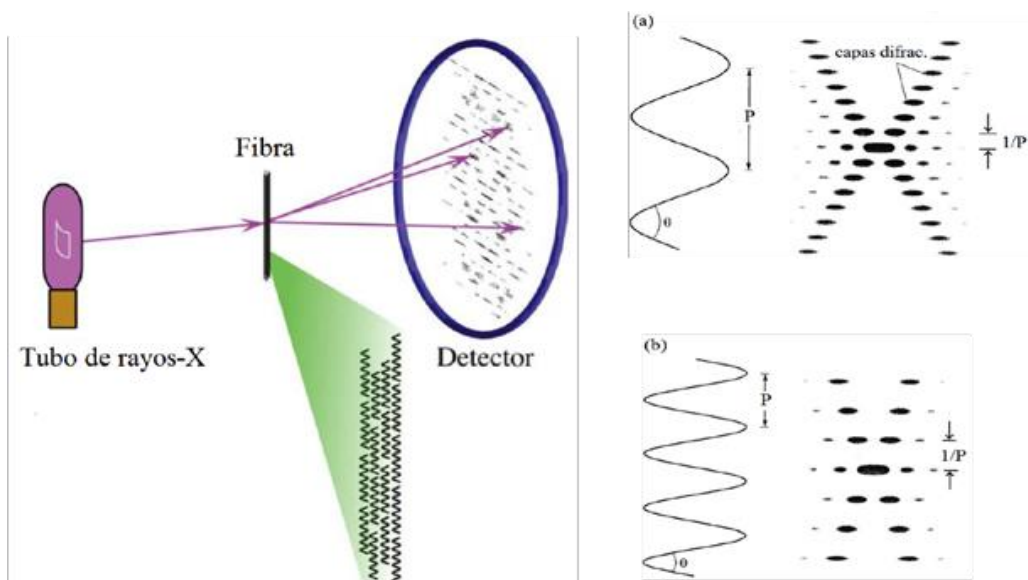
Aquella nit els dos homes continuarien discutint durant el sopar sobre la possible estructura helicoidal de l'ADN. Watson continuà recaptant de Wilkins informació quantitativa derivada d'aquella foto de la forma B, obtenint alguns números: el pas de l'hèlix era de 34.4 Å. Al tren de tornada a Cambridge, Watson dibuixa de memòria el patró de difracció en forma de X al marge d'un diari. Aquest esquema de la Foto 51 de Franklin suggereix a Crick que es tracta d'una hèlix i que les dades obtingudes de Wilkins sobre les dimensions es poden utilitzar en la construcció del model helicoidal per a la forma B.

Els esdeveniments comencen a desenvolupar-se ràpidament. L'endemà, dissabte 31 de Gener de 1953, Bragg aixeca la 'moratòria' a la dupla de treballar en l'ADN i accedeix a la comanda de Watson que el taller del Cavendish li proveeixi representacions moleculars en escala fetes de xapes i filferros. El dimecres 4 de Febrer, Watson reprèn el modelatge de l'estructura de

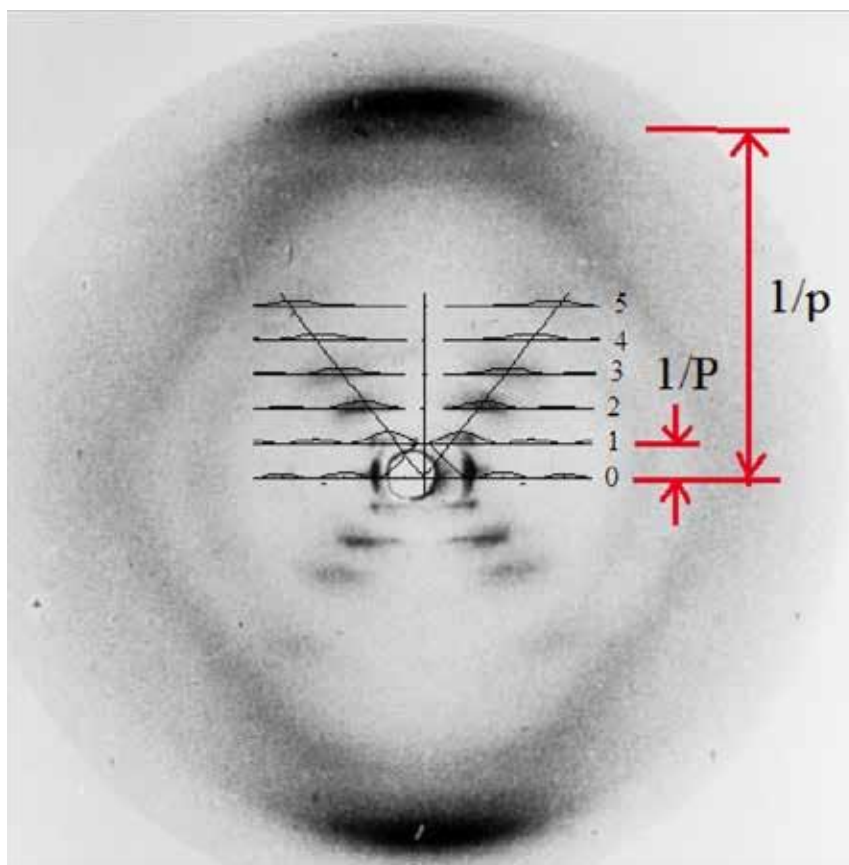
l'ADN. Durant la següent setmana (9 - 14 Febrer 1953), Crick i Watson confirmen la informació memoriosa d'aquest últim quan tenen (facilitat per M. Perutz) a un informe privat sobre el estat de avanç de les investigacions en la unitat de biofísica del King's College. Aquest va ser elevat al Medical Research Council (MRC) durant la visita del comitè d'avaluació realitzada el 15 de Desembre de l'any anterior. La secció de l'informe amb els resultats quantitatius de Franklin sobre les formes A i B de l'ADN és més que reveladora per ells. Allà es detalla la transformació reversible entre ambdues formes sota el canvi del contingut de aigua i, encara més important per a Crick, també obté informació cristal·logràfica precisa sobre la forma deshidratada A. Aquesta forma cristal·litzava en la xarxa de Bravais monoclínic centrada-C, amb les constants de cel·la $a = 22.0 \text{ \AA}$, $b = 39.8 \text{ \AA}$, $c = 28.1 \text{ \AA}$ i $\beta = 96.5^\circ$ i pertanyia al grup espacial C2, que conté un eix doble.

6.8 DADES DE DIFRACCIÓ DE FRANKLIN CLAUS DE LA FORMA B DE L'ADN

El patró de difracció de raigs-X per fibres d'ADN-B correspon al de molècules d'ADN alineades però desordenades entre si. A la il·lustració 47 l'angle de la X amb l'equador és igual a l'angle que forma l'hèlix amb l'eix de la mateixa. Del patró resulta $P = 34 \text{ \AA}$, $p = 3.4 \text{ \AA}$ i $R = 10 \text{ \AA}$. L'absència de la reflexió en la quarta capa suggereix la presència d'una segona hèlix idèntica desplaçada en $3/8P$ al llarg de l'eix que produeix efectes d'interferència destructiva a les capes amb $n = 4, 12, 20$, etc.



Il·lustració 47: Esquerra: arranjament experimental per a difracció de raigs X en fibres de DNA-B. Dreta: relació recíproca entre el pas d'hèlix i els seus corresponents patrons de difracció.



Il·lustració 48: Interpretació de la Foto 51 de Franklin en termes de la intensitat de difracció calculada, corresponent a una hèlix aïllada de pas P i amb una densitat lineal d'electrons constant. La intensa difracció meridional que s'observa a alt angle és deu a la forta reducció per part de les bases nitrogenades, apilades amb una separació uniforme p entre elles.

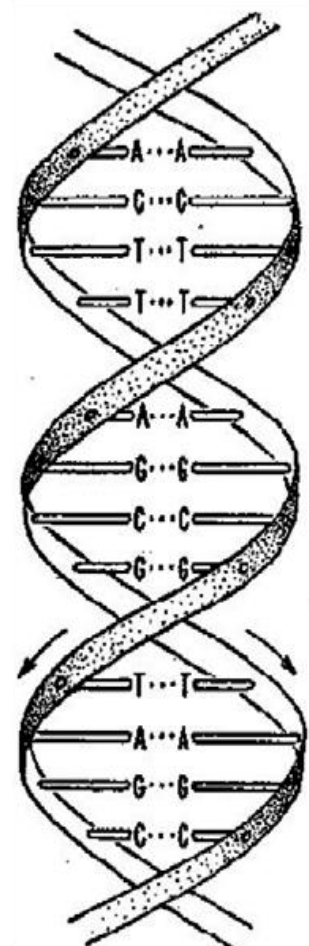
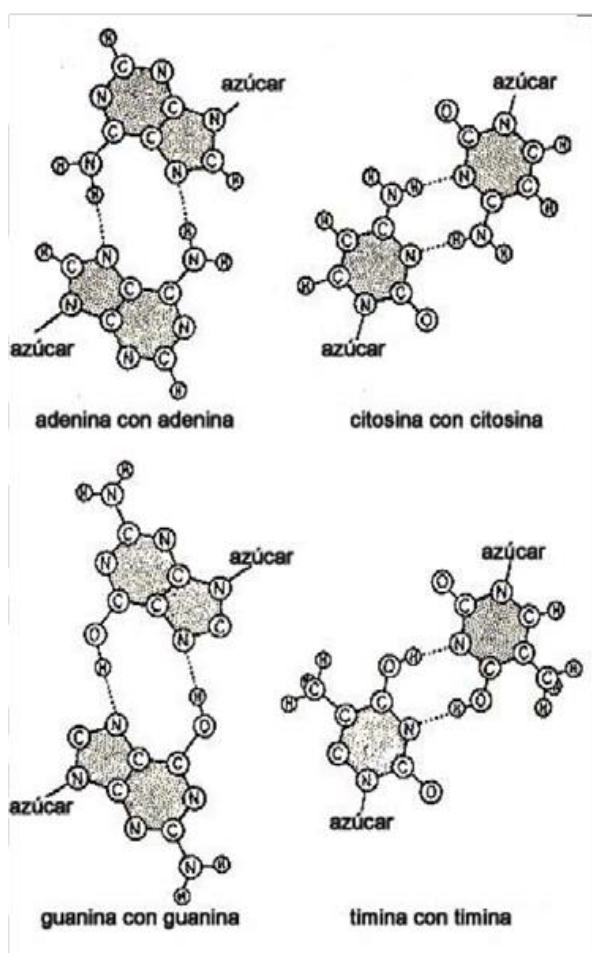
Watson i Crick tenien ara valuoses peces d'informació experimental, crucials per a l'elaboració del seu model per a la forma B de l'ADN:

- El polímer ADN es troba arreglat en forma d'hèlixs.
- Els fosfats es troben en l'exterior de l'hèlix a uns 10 \AA del seu eix
- Les bases es disposen cap a l'interior de l'hèlix, són paral·leles i uniformement separades en 3.4 \AA entre si (com una pila de plats).
- El pas de l'hèlix és d'uns 34 \AA i, per tant, comprèn uns 10 nucleòtids per volta.

Fent la suposició raonable que la forma A cristal·lina de l'ADN tenia la mateixa conformació bàsica que la forma B més hidratada, llavors el grup espacial C2 determinat per Franklin pel vidre va suggerir clarament a Crick una característica estructural fundamental per a l'ADN: ***s'ha de tractar-se de dos hèlixs enrotllades al voltant d'un eix comú amb els seus marcs de***

fosfatribosa polimeritzats aproximadament relacionats entre si per un eix doble perpendicular a l'eix de la molècula. Conseqüentment, el parell d'hèlixs tenen els seus respectes esquelets moleculars en direccions oposades, una en la direcció 3' 5' dels carbonis del sucre, l'altra en l'orientació 5' 3'.

Les dues hèlixs estan desplaçades entre si en $3/8$ del pas comú P. Per a la conformació 3D dels nucleòtids aïllats, disposaven de l'estructura cristal·logràfica determinada el 1949 per S. Furberg del Birkbeck's College de Londres (Furberg, 1950). Aquest treball mostra la important característica molecular que les bases són pràcticament perpendiculars al pla mitjà del sucre ribosa, contràriament a la conclusió derivada per Astbury, a partir de difracció de raigs X en fibres d'ADN, que aquests plànols eren paral·lels entre si.



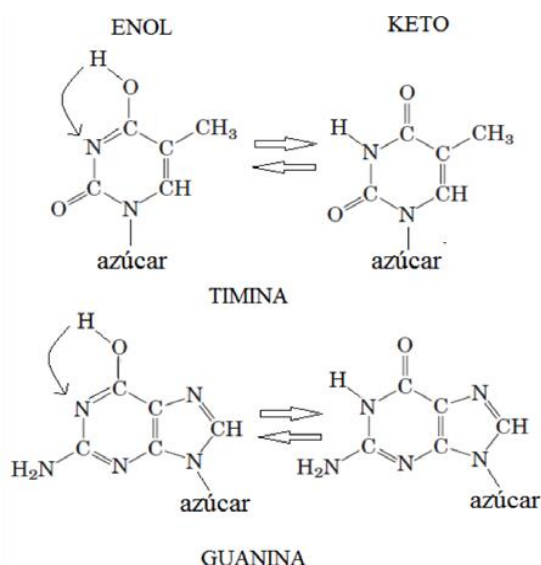
Il·lustració 49: Esquerra: aparellament igual-amb-igual de les bases. Dreta: model preliminar de Watson i Crick (no mostra la conseqüent variació en el diàmetre de la molècula).

6.9 ARRANJAMENT DE LES BASES NITROGENADES

Per completar el model, faltava determinar l'arranjament de les bases. Entenent que les bases que es projectaven cap a el centre des de els esquelets helicoidals al costats oposats dels eixos només poden estar vinculades a través dels ponts d'hidrogen, Watson va començar a aparellar les quatre bases en totes les combinacions possibles. Notà a partir de models moleculars que les bases igual amb igual s'aparellaven mitjançant un parell de ponts de hidrogen (veure il·lustració 50) i va proposar un model estructural per a l'ADN i un mecanisme per a la seva replicació. Sense embargament, la mida de les associacions simètriques de bases variava granment en mida. Això contrariava la regularitat observada a la Foto 51 de Franklin, que implicava un enrotllament cilíndric amb un diàmetre relativament constant.

Una circumstància fortuïta d'una banda desqualificaria el seu model, mentre que de l'altra indicaria el camí per trobar l'aparellament correcte de les bases. En un escriptori de l'oficina 103 qui ocupaven Crick i Watson hi havia Jerry Donohue, un competent cristal·lograf que havia estat estudiant graduat de Pauling a Caltech i es trobava realitzant un postdoctorat al Cavendish. Donohue li va fer notar a Watson que els models moleculars que estava fent servir per les bases timina i guanina (presos del llibre de J. N. Davidson sobre The Biochemistry of the Nucleic Acids), això és les formes enòliques (vegeu il·lustració 50), eren incorrectes i li va suggerir l'ús de les formes cetòniques que alliberaven un oxigen per actuar com a acceptor d'un pont d'hidrogen addicional.

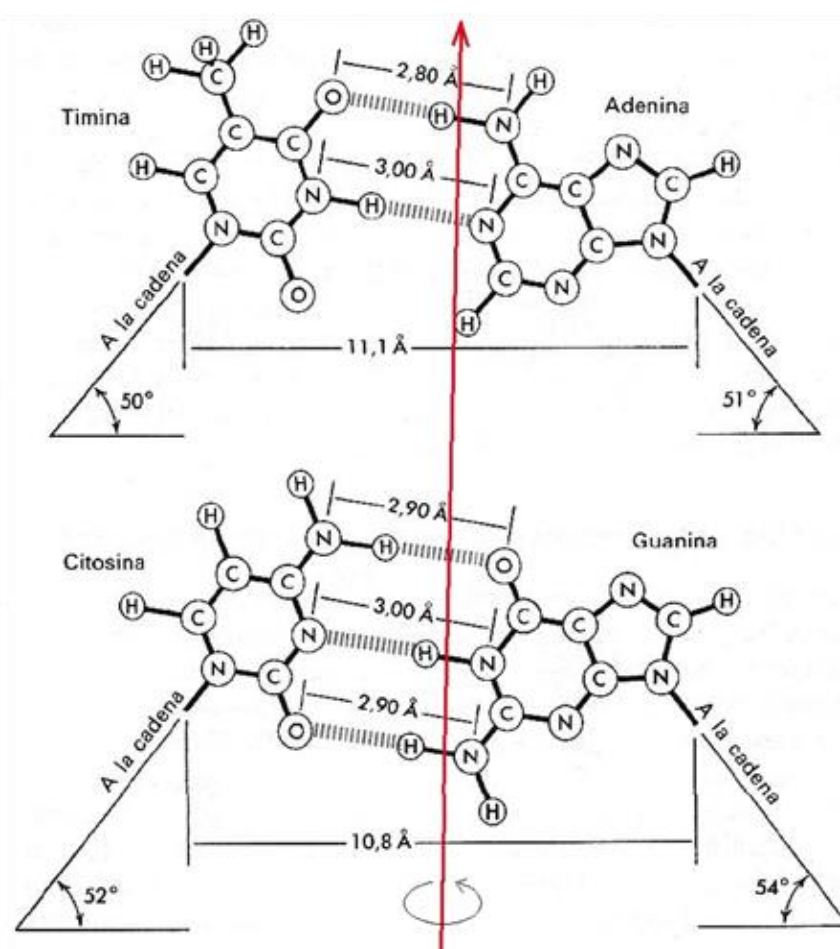
Amb aquesta nova informació, i sense esperar que el taller del Cavendish completés els models metàl·lics en escala de les bases A, T, C i G, a mitjans de Febrer de 1953 Watson va reprendre el modelatge de l'ADN emprant representacions moleculars retallades en cartró. Després d'intents infructuosos associant bases igual-amb-igual, va aconseguir el posicionament correcte de les bases oposades vinculades a través d'enllaços d'hidrogen. Altres aparellaments de bases tendeixen a desestabilitzar aquesta estructura.



Il·lustració 50: Relació entre les formes enòliques i cetòniques de timina i guanina.

6.10 REGLA DE CHARGAFF A=T I G=C EXPLICADA. COPIAT DE LA INFORMACIÓ GENÈTICA

L'aspecte més important de l'associació dels parells de les bases és que només certs d'aquests poden formar part d'una doble hèlix de diàmetre uniforme. Un membre del parell ha de ser una base de major mida (purina), i complementàriament, l'altra la més petita (pirimidina). Si (com en el frustrat model previ de Watson i Crick) el parell consistís de dues purines, l'hèlix mostraria allà una **eixample**; si consistís en dues pirimidines, l'hèlix tindria un **estrenyiment**. L'optimització dels enllaços d'hidrogen portaria a una restricció addicional: els únics parells de bases possibles són **adenina (A) amb timina (T)**



Il·lustració 52: Aparellament optimitzat de les bases nitrogenades A = T i G = C via ponts d'hidrogen (Watson et al., 2006). El pont (guanina) N-H... O = C (citosina) no va ser tingut en compte en el model original de Watson i Crick. Notar que l'aparellament confereix a l'ADN una sèrie de pseudo-eixos dobles (o eixos diàdics) de simetria (línia en vermell).

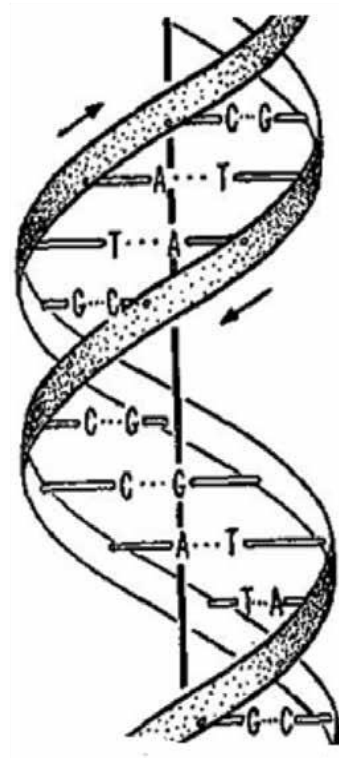
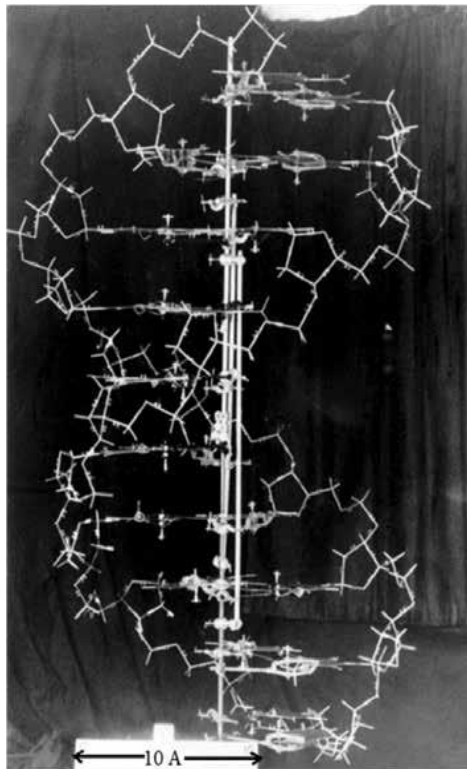
Totes les peces del trencaclosques queien ara meravellosament al seu lloc! La dupla va poder

llavors completar ràpidament el seu model 3D (veure il·lustració 53) i ser els primers en admirar la elegància amb que la naturalesa havia dissenyat la arquitectura molecular del codi genètic. Ells van proposar que la molècula d'ADN pren la forma d'una doble hèlix dextrogira (com la espiral de un tirabuixó comú) que recorda una escala alguna cosa retorçada al llarg de l'extensió. Les baranes de l'escala estan fetes de grups químics fosfat i sucre desoxiribosa lligats covalentment entre sí i disposats de manera alternada per formar una estructura polimèrica. Els esglaons estan compostos d'un parell de bases nitrogenades enllaçades entre si per ponts d'hidrogen.

Era el dissabte 28 de Febrer de 1953. D'acord amb Watson (Watson, 1968, 1981), a l'hora de l'esmorzar Crick va entrar tot dient "The Eagle" (una 'pub' proper al laboratori) i va anunciar a que havien trobat el secret de la Vida. Guanina (G) amb Citosina (C) Com un bo inesperat, aquesta propietat estructural explicava un enigmàtic resultat experimental, l'anomenada regla de Chargaff. Malgrat, el percentatge de les bases nitrogenades variaven àmpliament d'una espècie a una altra, però, les relacions molars A/T i G/C eren sempre molt pròximes a un.

Convençuts de la correcció de tan atractiu model hipotètic y sense proves experimentals pròpies que el sustentin, Watson i Crick escriuen ràpidament el 2 de Abril de 1953 els resultats en un article titulat "A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid" ("Una Estructura per a l'Àcid Desoxiribonucleic") i l'envien per a la seva publicació a la prestigiosa revista Nature (Watson i Crick, 1953). No reconeixen l'ocupació d'informació experimental clau produïda per Franklin o Wilkins més allà de declarar haver estat estimulats pel coneixement de la 'naturalesa general de resultats experimentals i idees no publicades de Wilkins, Franklin i els seus col·legues del King's College de Londres'.

Mitjançant un arranament entre els directors del Cavendish (Bragg) i del grup del King's College (Randall) amb l'Editor de Nature, es va acordar que els resultats de Wilkins (Wilkins, Stokes & Wilson, 1953) i Franklin (Franklin & Gosling, 1953c) es publicuessin separatament en el mateix volum (Nature, Vol. 171, April 1953), seguint l'article de Watson i Crick' estructura de doble hèlix amb aparellament específic entre bases proposades tindria una implicació encara més extraordinària a desentranyar el mecanisme molecular pel qual durant milions d'anys els organismes es desenvolupaven i reproduïen. Tan extraordinària que Watson no es va atrevir a explicitar-ho en el primer article a Nature, malgrat l'opinió en contrari de Crick (Crick, 1974, 1989). Els autors van assolir una solució de compromís que resa: "No ha escapat a la nostra consideració que l'aparellament específic postulat suggereix immediatament un possible mecanisme de còpia de la informació genètica". Els autors van deixar ràpidament de banda aquesta hesitació i poc després van publicar les importants conseqüències genètiques implicades pel seu model (Watson & Crick, 1953b). La il·lustració 54 mostra (esquemàticament) el mecanisme proposat de duplicació de l'ADN.



Il·lustració 53: Relació entre les formes enòliques i cetòniques de timina i guanina.

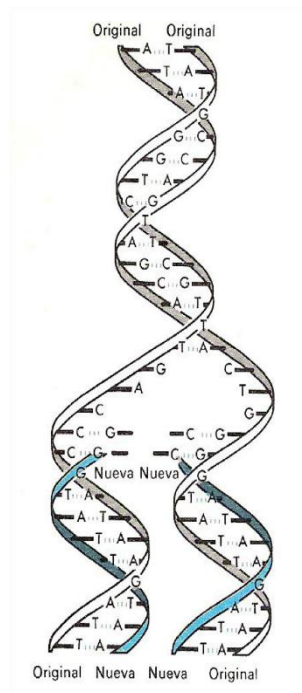


Figura 54: Mecanisme de duplicació de l'ADN (Watson et alt., 2006).

QUADERN DE LABORATORI DE ROSALIND FRANKLIN, 1953⁽³⁾

Results of interpretation of 3-dimensional pattern of crystalline

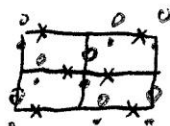
Ne DNA

Space group C2

- axes found in interpretation functions
- mirror planes impossible \therefore asymmetric C

Axial sections

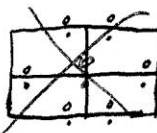
one axial section contains principal maxima ($c=0$)



the other no principal maxima ($c=\frac{1}{2}$)

Peaks at heights $13/30$ and $17/30$

\therefore strong, also in pseudo-hexagonal array



$c=13$
 $c=17$

[N.B. hexagons appear arched, \therefore ~~the~~ interpretation method is not capable of eliminating central peak. But \perp can't reconcile centring w densities \therefore would have pseudo-cell of side $a \sim b \sim 12 \text{ \AA}$]

Possible structure having chains along a-c diagonal

but fibres can't be built this way - unreasonable

\therefore search for alternative - gives:-

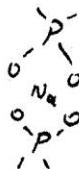
Figure 18 structure (in projection)

Consistent w density data if

1. $\sim 25\%$ H_2O

2. 2 P atoms per peak

i.e. 2 chains "back to back"

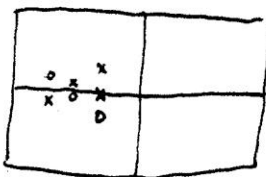


7 peaks on chain in one cell.

2 pairs of chains/primitive cell

(Hairs / full cell)

i.e. 56 nucleotides/full cell



AK

See later, p48, for reflection of the atom hair hairs (with 7 hairs in fibre fibre)

i.e. chains are in pairs, one upside-down w.r.t the other

Patterson peaks representing 2 phosphates

If pairs are all in "orient" and "resol" is poor, maxima will give distances between mid-pt of pairs

i.e. $\begin{array}{cc} \bullet & \bullet \\ \vdots & \vdots \end{array}$ gives $\begin{array}{cc} \bullet & \bullet \\ \circ & \bullet \\ \bullet & \bullet \end{array}$

If pairs \perp one another, no central maxima

i.e. $\begin{array}{cc} \bullet & \bullet \\ \vdots & \vdots \end{array}$ gives $\begin{array}{cc} \bullet & \bullet \\ \circ & \bullet \\ \bullet & \bullet \end{array}$

Does this indicate that pairs at $c=8$ are inclined to other pairs and \therefore give weaker peaks?

Peak at 4.3 \AA on section $c=2$ would then be P-P distance with pair?

but in that case Na is not directly between P-P, or resolution would be destroyed by 2 Na-P peaks

Peak at height 0 lies on axis

\therefore 2 P atoms attached to similar nucleotides

- apart from this, symmetry does not control nucleotide sequence
except that = a "back-to-back" pair of chains top half of
one is similar to bottom half of other



Each chain only peaks in unit cell

can't reconcile nucleotide sequence with Chargaff's analysis

~~if all chains are same, sequence must be~~ A B C D D C B

N.B. Symmetry axis does not offer sequence within one chain

Distance between neighbouring peaks 5.7 Å (= 3 dimensions)

Nearest to agreement with Chargaff analysis would be

4 purines, 3 pyrimidines, with 2 purines + 2 pyrimidines
occupying equivalent positions

- c.f. Broomhead, v circular X-ray structures of adenine + guanine

Construction of models

Scale $\frac{1}{2}'' : 1 \text{ \AA}$ (as - Patterson diagrams)

Backbone chains

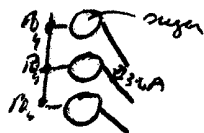
PO_4 tetrahedra - wooden balls, tetrahedrally joined (Frazer) placed in contact.
Sugar ring constructed (wire) on Furberg model

Constructable models using only phosphates & sugar rings

shows that it is possible to construct straight chain model
with $\text{P-P} = 5.7 \text{ \AA}$, & all sugar rings in identical pos^{ns}

Pyrimidines for pos^{ns} of base chain, are then inclined at $25-30^\circ$ to backbone.
this would leave inter-base plane spacing $\sim 5.0 \text{ \AA}$

Base planes can be tilted on this model to give inter-planes
spacing 3.4 \AA but there is then a little overlap, i.e. a little
van der Waals attraction



\therefore if P-P distance 5.7 \AA , not straight chain

- this (among other things) eliminates a-c diagonal structure

Putting Pyrimidine rings in full contact we can have

3 phosphates in straight line, & P-P distance $\sim 5.7 \text{ \AA}$

but 4th must lie well off this line to bring 4th
pyrimidine into contact

(system involves some distortion of N_3 bonds)
[linked to sugar]

If next base is a purine then next P out-of-line could
~~bring~~ bring 6-ring of purine into contact with pyrimidine

This arrangement for 1st 3 P has sugar ring nearly
|| to P chain

Base rings either \perp or inclined to chain

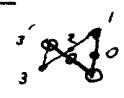
Backbone chain and symmetry at $C=O$

Consider 2 pairs of chains 1, 1' and 2, 2', separated by $b = \frac{1}{3}$

1 is related to 1' and 2 to 2' by diad axis

1 — 2 and 1' to 2' by rotation through 180°

Construct wire model of chain corresponding to Patterson peaks

i.e. 7 steps of each 5.7 Å, with 3 w-line sets of 3 
& measure angles

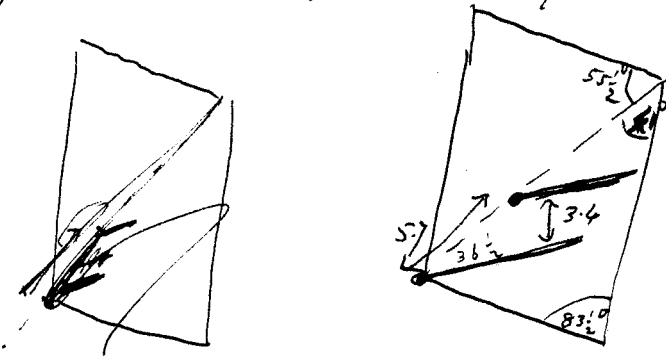
→ angle 0-1-2 $\sim 100^\circ$

angle 2-3-3' $\sim 110^\circ$

For accurate model these angles wd be equal, since 3-3' is || 1-0-1

∴ angles 100-110°

Suppose length of pyrimidine nucleotide is in a-c plane
 Then for a-c diagonal part of structure (i.e. peaks 1'-0-1)



$$\sin^{-1} \frac{3.4}{5.7} = 36 \frac{1}{2}^\circ$$

∴ if ~~the~~ plane of pyrimidine is \perp a-c plane, it makes $\angle 36 \frac{1}{2}^\circ$ with phosphate chain

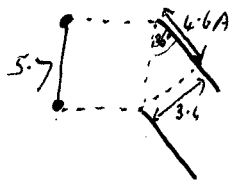
and $36 \frac{1}{2} + 41 = 77 \frac{1}{2}$ with fibre axis

Unlikely the \angle between base & backbone is so small

more probable base is also inclined to a-c plane

- this would make its length more nearly \perp to both backbone chain & fibre axis

In general, if all P-nucl are equidistant, then $C_1-C_1' = 5.7 \text{ \AA}$



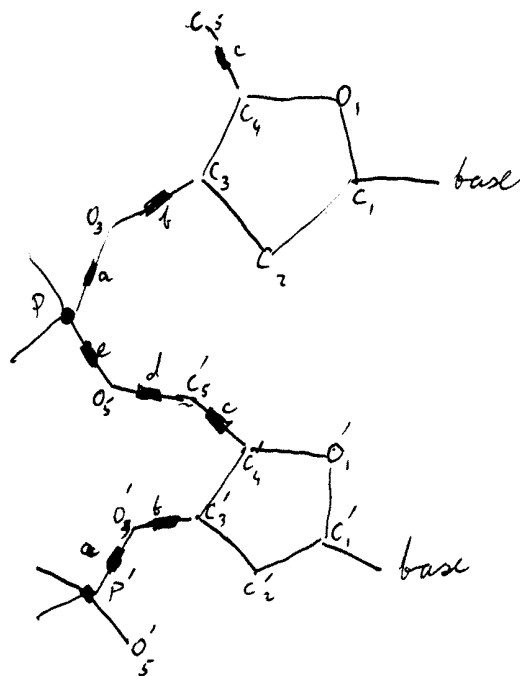
i.e. no overlap of // pyrimidines



∴ sugar rings must be skew to one another,

with \perp distance between bonds C_1N and $C_1'N'$ $\sim 3.4 \text{ \AA}$

- bases then // one another but differently oriented



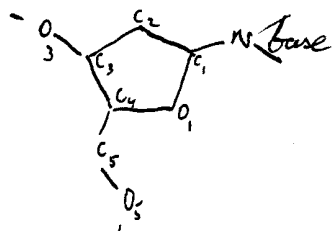
Free rotation at a, b, c, d, e

Wire model of backbone chain and sugar rings

Scale $1'' \equiv 1 \text{ \AA}$

Sugar ring constructed as - Furberg and Beever + Cochran

i.e. 4 atoms coplanar and C_3' $\frac{1}{2} \text{ \AA}$ out of plane, brings O_3 on to plane



All free rotation obtained by making joints with certain rings ~~1980~~

PO_4 tetrahedra

Requirements

1. Neighboring P on chain $5.7''$ apart
2. 2 un-bonded O of PO_4 facing away from sugar
3. $P-O$ - near vertical plane (Fraser, but this was not for structure A)
4. Possibility of placing neighboring bases parallel at $\sim 3.4 \text{ \AA}$ between planes

Observations

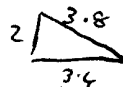
Distance apart of $P-P'$ determined by rotations b, c, d, e.g. c

Distance apart of C_2-C_5' ————— a, b, e
(closest approach $\sim 1.2''$)

Fully extended chain gives $P-P \sim 6.8 \text{ \AA}$

If vdw contact $\sim 3.4 \text{ \AA}$ between bases, since pyrimidines are $\sim 3 \text{ \AA}$ in diameter w/ $C-N$ bonds, seen in projection \perp plane of rings, mustn't be $> \sim 2 \text{ \AA}$ apart

\therefore separation distance between N and N' $\neq 3.8 \text{ \AA}$



29.1.53 13

It doesn't seem to be possible to put 3 P groups in s.c. in spacing
5.7 Å and have C,N bonds in posⁿ for 11 bases at 3.4 Å sepⁿ

Is it possible for 3 P making bend of 110° ?

If so, perhaps structure has groups of 2 or 3 bases in

11 contact, and break of contact when chain turns a corner

5.7 P

P 110°

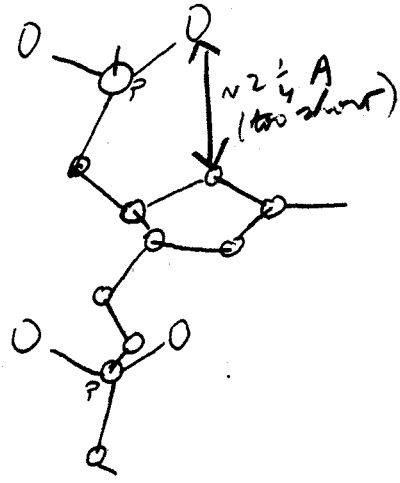
5.7 P

in this configⁿ it is easy to avoid steric hindrance

of sugar rings. Not easy for P $\underline{5'7}$ P $\underline{5'7}$ P

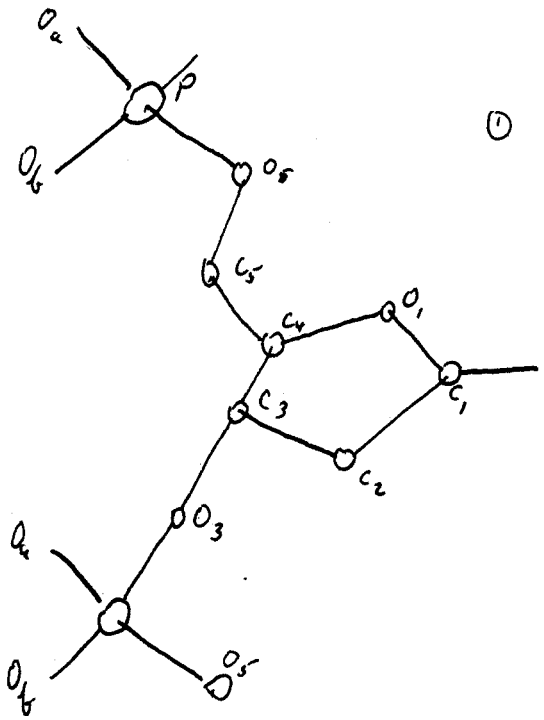
Arrangements of backbone chain with P-P-S>

1 Sugar rips $\sim \perp$ P-P makes it easier to avoid steric hindrance



This leaves $P=O$ directed to one side of sugar rips

2 Sugar rips $\sim \parallel$ P-P - again $P=O$ to one side



Steric factors

- ① Make C_5 equidistant from O_3 and O_5
- ② C_3 tilted away from O_a , but not equidistant between O_a and O_5 \therefore this would make C_2 approach O_5 \therefore compromise
- ③ $P-O_5-C_5-C_4$ coplanar
This keeps O_5 at max. (2 equal) distance from O_1 and C_3

M 9 . B

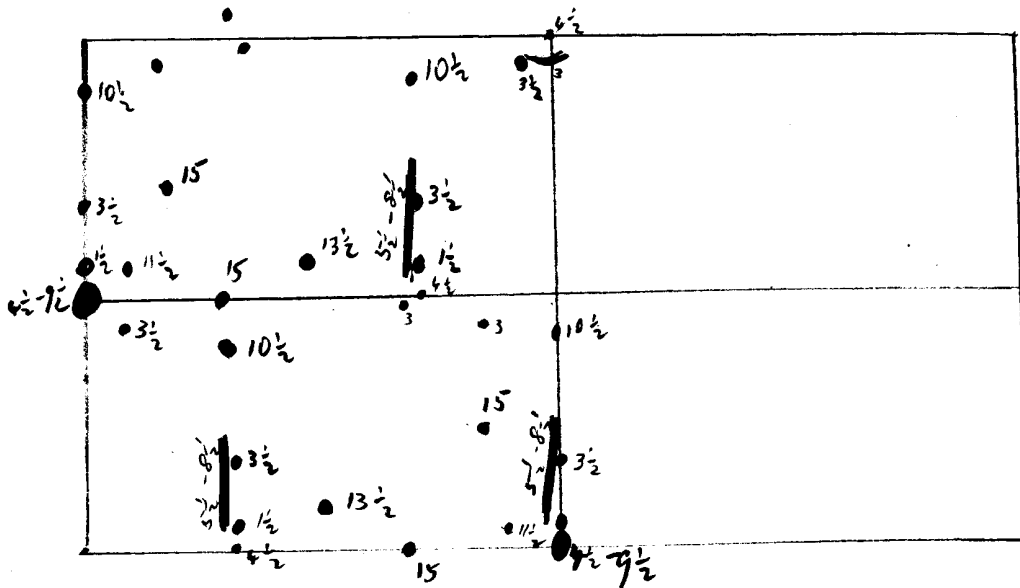


Figure of eight A.K.

2.2.53

17

Objection to Δ structure

Part of chain $-1, 0, 1$ lies along $a-c$ diagonal
P-P of pair at 0 must lie in $a-c$ plane, Δ
Pattern shows that this must be \sim along $a-c$ diagonal
i.e. \sim same direction as chain
 \therefore impossible

Superposition

To obtain further which gives members of atom-pairs
at not their centres, must take account of fact that
 V_9 is not strictly on axial section but on either side of it

Suppose P-P distance in pair $\sim 4.5 \text{ \AA}$
and corresponds to peak on section 3, $a = 5 \text{ cm}$
the axes at $c = 1\frac{1}{2}$, $a = 2\frac{1}{2} \text{ cm}$

This is M9B

3.2.53

M9B doesn't help solve the problem of how
the $a-c$ diagonal streak is related to the $\frac{1}{4}$ -cell
heavy peak, nor does it show pos. alternative form
for chain

M29

Peak at height 13 repeats at $\frac{1}{3}t$ away, \therefore the
~~the~~ combining M2 and M9 by placing V_9 not at
 height 0 but at height 13

i.e. put 0 M9 on 0/13 M2, and giving

M9 displacement -8.3 cm, and M2 $\frac{1}{2}$ shift where necessary

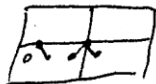
ones are then at ^{height} -13 in M9 (and $a=0$)
 $\hookrightarrow (2.7)$

\therefore draw M9 c derived from M9 with ones at height 17

and M2 B " M2 with ones at 0/17

Principal positions of c:2 vector: Patterson

Sections 0-2 (twice)



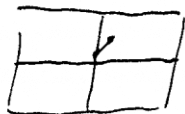
N.B. not at 0

not 11 pairs

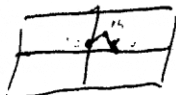
Sections 10-12



Sections 3-5
(or 2-4)



Sections 14-16



Sections 12-14



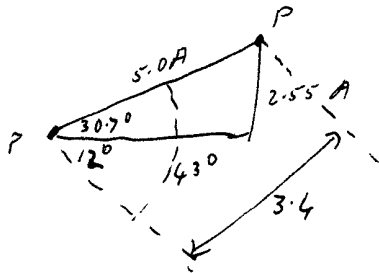
If there are 11 nucleotides per chain

near inter-P spacing along C-axis is 2.55 \AA

If $P-P : 5.0 \text{ \AA}$

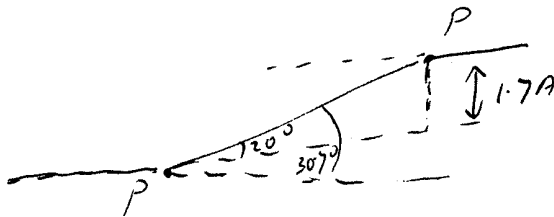
and inter-nucleotide base spacing 3.4 \AA

this makes bases inclined at $\sim 12^\circ$ to \perp fibre axis



but then no contact \therefore bases too small

or if chain is \equiv



bases inclined $\sim 11^\circ$ to fibre axis

but only 20° to P-P chain

\therefore impossible

Possible steps in chain

Predominant near-origin peaks in P are $\sim 5A$

- ① section 2 peak 122 - strongest of all but $c \approx 15$
(\therefore in general no.)

\therefore suppose this is important step in chain

also ② step along a-c diagonal (section 3)

or ③ section 2, peak 75 (similar to ①, with a- γ reversed)

If there are the 3 poss. chain steps, then total number of ②+③
is equal to no. of ①

\therefore total translation in 'a' = 0

There is no horizontal translation of $\sim 5A$

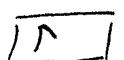

2 consecutive ① can occur (sections 2½ and 15)

or 3 " ①

or ① followed by ③

i.e. a  possible

but not ① followed by ②

but not  or 

N.B. angle of ① in a-b plane is somewhat variable

- probably some peaks lie nearer 'b' axis, to account
for resolution poorer on 'b' axis than 'a' although 'b' axis
is further from main maxima

in by

② can be followed by ③ but not by ①

and ③ can be followed by ① (~~consecutively~~) but not by ②

but ~~not~~ ③ following ① gives peak $c \sim 5$, $b \sim \frac{1}{8}$ which falls in hole

Possible sequences of peaks ① ② and ③

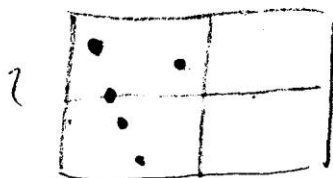
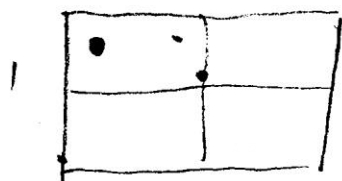
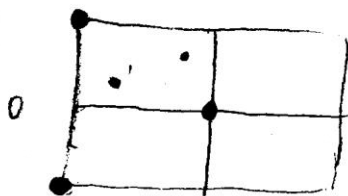
① - ① - ①

② - ② - ②

③ - ③ - ③

① - ① - ③

M12



(cont of previous page.)

This suggests Harber point cob a = 8 bars

M 11

Peak on section 2, $a = -4.8$ cm $b = 3.3$ cm

Possible posⁿ of peaks in -ve region of Patterson marked in, and marks when they coincide with +ve region of 2nd sheet, they were marked with dotted lines on M 11

M 12

Suppose M₁₁ vector occurs twice consecutively. Then M₁₁ is multiple, 2 structures being related by V_{11}

\therefore M 12 is M₁₁ displaced V_{11} on itself

$$a = -5.5 \quad b = \cancel{3.3} 3.5$$

M 12 Axes on section 7, with $a \sim -2.0$ cm?

7.2.53

Try M₁₃, using peak at height 4, $a \sim 3.0$ cm $b = 0$ in M₁₁

distance of this peak from peak in section 1, ?

9.2.53

Possible posⁿ of axes in M₁₁

$c = 4$	$a = 3.5$ cm	$c = 11$	$a = -3.5$ cm
$c = 7$	$a = -0.5$	$c = 8$	$a = +0.5$
$c = 1$	$a = -2.5$	$c = 14$	$a = +2.5$ - <u>no</u> - gives peak on wrong a-c diag. on section 4
$c = 4\frac{1}{2}$	$a = 0$	gives Harker peaks	
		$c = 7$	$a = 4.8$
		$c = 11$	$a = -4.8$

} v good

V_{11} gives 2 Harker peaks differing by $c = 4$, $a = 10$ cm

\therefore superposition of a-c section on itself, with displacement $c = 4$, $a = 10$ gives poss. Harker peaks & leave poss. posⁿ of axes

Structure B

Evidence for 2-chain (or 1-chain helix) ?

49c - general trend is as for single continuous helix
 (which differs from single discontinuous chain in integrated no. residues/turn
 only in contribⁿ of high order J_n to the latter)

and this is indistinguishable from double helix with residues on
 each having same z -value, since 2-chain has opp. signs in
 ξ & η terms (eq 1-2), and eqⁿ 2 contains only

$$R^2 = \xi^2 + \eta^2 \text{ and } \tan \psi = \eta/\xi$$

13.3.53.
 Axes derived
 from

Other possible positions of V_{11} derived from V_{11}

$\frac{1}{2}(a-5)$	$\frac{1}{2}(c+2)$	$a-10$	$c+4$	Harker peaks
-4.7	6	-14.4	14	VA VJ
-4.0	$6\frac{1}{2}$	-13.0	15	VA $2\frac{1}{2}$ ✓
7.0	$6\frac{1}{2}$	9.0	15	VA $2\frac{1}{2}$
4.8	7	4.6	16	VA $3\frac{1}{2}$
6.0	3	7.0	8	X
0	3	-5	8	X

Possible pos's of Harbor peaks of V_{II} and axes in M_{II}

Harbor peaks are a, c

at $a-10, c+4$

then axis is at $\frac{1}{2}(a-5)$ and $\frac{1}{2}(c+2)$

Observation	$a-10$ (ax)	$c+4$	$\frac{1}{2}(a-5)$	$\frac{1}{2}(c+2)$	
V' good (orig data) 1.4		$4\frac{1}{2} +$	3.2	$(1\frac{1}{4}) 1\frac{1}{2}$	$a=5.5?$
no V' X 21.0		$6\frac{1}{2} -$	13.0	$(2\frac{1}{4}) 2$	
	11.6	$9\frac{1}{2} +$	8.3	$(3\frac{3}{4}) 4$	11D this $a=8.0$ $c=4$
X 23.0		$10\frac{1}{2} -$	14.0	$(4\frac{1}{4}) 4$	11C try $4\frac{1}{2}?$
V' good but axis better 12.8		$13\frac{1}{2} -$	8.9	$(5\frac{3}{4}) 5\frac{1}{2}$	11E no good orig peaks are lost
V good (25.0)		$13\frac{1}{2} +$	15.5	$(5\frac{3}{4}) 6$	
V good 19.8		20	12.4	9	11B
		5.2	15.0	$5\frac{1}{2}$	

M9 shows a vector V_{II} having one end in common with end of V_9

\therefore put M9 on M11 with origin at $a=2.4$ as 6.6.8

at OM911 is OM9 on 29 M11

i.e. axes on M11 at $a=2.4$ $c=1$

if true axes are M9 axes

M911 blue for axes on M9 axes

M. Wt

Vol. primitive unit cell 11.2×10^3

Vol. " " " 12230 \AA^3

Suppose partial sp. vol. DNA is 0.55 (as did Riles)

$$\text{Vol. of 22 nucleotides is } \frac{0.55 \times 330 \times 22 \times 10^{24}}{6.03 \times 10^{23}} = 6620 \text{ \AA}^3$$

$$\therefore \text{vol. assoc. water} = 12230 - 6620 = 5610 \text{ \AA}^3$$

$\approx 45.8\%$ of volume

$$\therefore \text{Wt \% of water is } \frac{45.8}{45.8 + 54.2 \times \frac{1}{0.55}} = \frac{45.8}{45.8 + 98.7} = \frac{45.8}{144.5} = 31\%$$

Density of water in Na DNA

Dry density 1.63 sp. vol. .615

Density + 35% (mass) of water = 1.52 (mass) \therefore i.e. sp. vol. .658

vol. 1.35 g of mixture wet DNA : .889 cc

\therefore vol. of .35 g water : .274 cc if vol. DNA is unch.

i.e. density of water : 1.28 g/cc

Suppose density of water : 1.00 g/cc

Vol of 1.35 g wet Na DNA: .615 + 0.35 = .965 cc

Suppose density of water 1.00 density = $\frac{1.35}{.965} = 1.40$ g/cc
 vol of mixture 1.52 i.e. vol 1.35 g : $\frac{1.35}{1.52} = 0.89$ cc
 sp. vol. DNA = 0.89 - 0.35 = 0.54

Suppose partial sp. vol. DNA 0.55

or ————— H₂O 1.00

Then for 40% H₂O, 1.4 g mixture occupies 0.55 + 0.40 = 0.95 cc

$$d = \frac{1.4}{.95} = 1.475$$

$$35\% \text{ H}_2\text{O} \quad d = \frac{1.35}{0.90} = 1.50$$

$$30\% \text{ H}_2\text{O} \quad d = \frac{1.30}{0.85} = 1.53$$

a-c diagonal

All Patterson peaks streak along forward a-c diagonal



- this suggest possibility of disorder in direction of diagonal

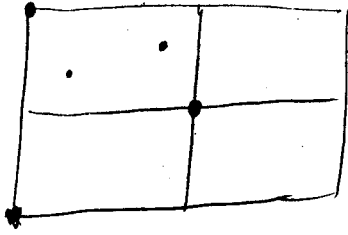
MHC

No good

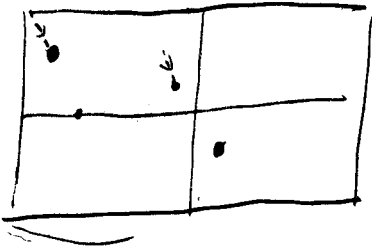
- heats 1-4 almost nothing

M12 (first 15 states only)

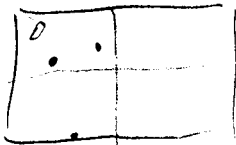
0



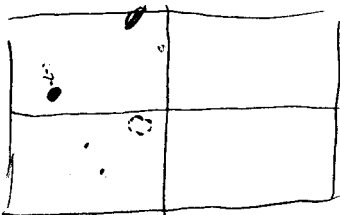
2



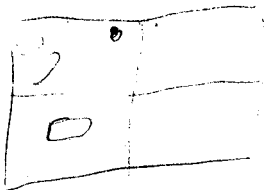
3



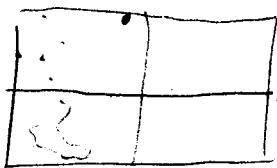
4



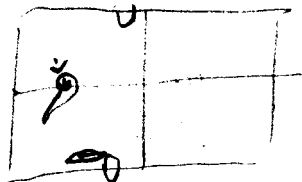
5



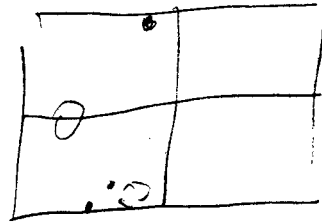
6



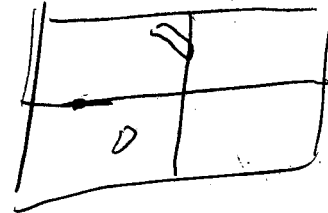
7



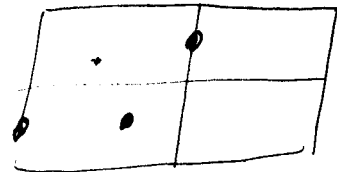
8



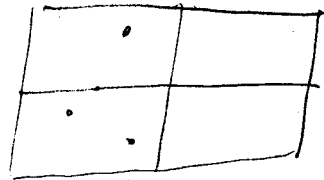
9



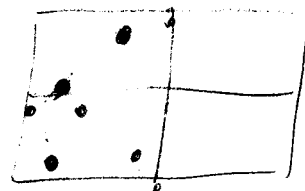
10



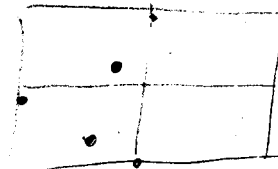
11



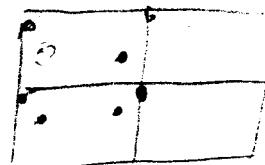
12



13



14

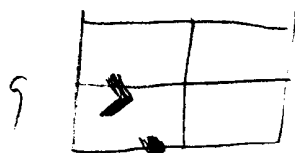
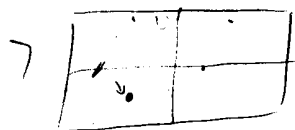
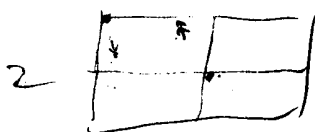
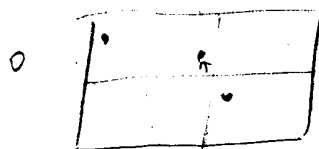


15



MA 13.11

0 M 13 on 1711, with MA reflected across ~~the~~ ^{B plane} axis
(i.e. turned over short axis)



peaks used are 2 on section 0
and 1 on section 28
(marked with red crosses)

M 13.11

Possible positions of axes

Search for V_{13}' , with respect to position. Then axis lies $\frac{1}{2}$ way between this and sheet 0

Section 16 - no \therefore 7 & 8 not axial.

Section 13 \rightarrow bad axial sections

25 "

26 "

5 less bad axial sections 2/3, 17/18

See preliminary mention
of Structure B on
19-2-53 P. 28

23.2.53

Structure B

A.K.

Photograph 51 C

3.4 Å arc - 158.5 mm on projection

$\therefore 158.5 = 2R \tan 2\theta$ where R is effective

specimen-film distance for projection

For $d = 3.40 \text{ Å}$, $\theta = 13^\circ 4'$ $\tan 2\theta = 0.491$
CuK α

$$R = \frac{158.5}{2 \times 0.491} = 161.4 \text{ mm}$$

$$2R = 322.8$$

<u>Equator</u> mm	$\tan 2\theta$	θ	$d (\text{Å})$	$\frac{1}{d}$	$\frac{\lambda}{d}$	$\frac{d}{\lambda}$ nm on Barrel chart	Conversion factor
20.2	0.625	$1^\circ 48'$	24.5	.041	.0629	12.6	(.624)
54.7	.1695	$4^\circ 49'$	9.16	.109	.168	33.6	.614
82	.254	$7^\circ 8'$	6.19	.162	.249	50.7	.618
to 100	to .310	$8^\circ 37'$	to 5.13	.195	.300	61.7	.617
120	372	$10^\circ 12'$	4.34	.230	.355		<u>near</u> .616
to 152	to 470	$12^\circ 36'$	3.52	.284	.438		

These equatorial maxima do not correspond to maxima in $J_0^2(x)$,
which are approximately at $0, a, 2a, 3a$ | min. $J_0(x)$ for x 3.83 10.18
| max. $J_0(x)$ for x 7.02 13.32

Best fit, assume 1st max. is missing (9.16 Å reflection is v weak)

Then max. at $\frac{1}{d} = .27, .405, .391, \text{ and } .149$

gives $2\pi Rr = \frac{7.0}{.27}$ for $R = \frac{2\pi \theta}{\lambda} \therefore \frac{1}{d} = \frac{\lambda}{2\theta} \therefore .175$

$$\therefore r = \frac{13.4 \times 7.0}{2\pi \times .175} = 226.36$$

5th layer - line

1st diffuse spot

$$2l: 88 \pm 100 \text{ nm} \quad \tan 2\theta: .2725 \pm .310 \quad \theta: 7^\circ 37' \pm 8^\circ 37'$$

$$d: 5.80 \pm 5.10 \quad \frac{1}{d^2}: .0298 \pm .0385$$

$$C^2: \frac{1}{\left(\frac{5}{34}\right)^2} = .02165$$

$$\left(\frac{g}{\lambda}\right)^2: .0082 \pm .0169$$

$$g/\lambda: .0905 \pm .130$$

$$g: .139 \pm .200$$

1st max. for $J_5^2(x)$ has $x \sim 6.5$

$$\therefore \text{if } r = 6.36 \text{ \AA}, R \cdot \frac{g}{\lambda} = \frac{6.5}{2\pi \times 6.36} = .163$$

- fits better with max. $\therefore J_3^2(x)$

$$\text{on } J_5, \text{ at } r = 9.4 \text{ \AA}, \text{ giving } g/\lambda = .113$$

3rd layer line

1st streak of spots

$$2l: 49 \pm 65 \text{ nm} \quad \tan 2\theta: .152 \pm .201 \quad \theta: 4^\circ 19' \pm 5^\circ 41'$$

$$d: 10.24 \pm 7.76 \quad \frac{1}{d^2}: .00953 \pm .01665$$

$$C^2: \left(\frac{3}{34}\right)^2 = .00780$$

$$\therefore \left(\frac{g}{\lambda}\right)^2: .00153 \pm .00885, \quad g/\lambda: .0391 \pm .0940$$

1st max. for $J_3^2(x)$ has $x \sim 4.2$

$$\therefore R = g/\lambda = \frac{4.2}{2\pi \times 6.36} = .105$$

$$\text{for } r = 9.4 \text{ \AA}, R = g/\lambda = .071$$

but equation, taking $r = 9.4 \text{ \AA}$

should have maxima at $\frac{1}{9.4 \times 2\pi} (3.83, 7.02, 10.18, 13.32) = g/\lambda$
 i.e. at .065, .119, .172, .226 and zero at .0406

$$\text{or } g: .100, .183, .265, .348$$

and zero at $g: .0625$ i.e. exactly on observed strong peak

2 helices of different radii for single case of whole number of residues per turn.

Following Cochran Crick & Vand (Acta Cryst. 5 581 1952)

term $J_n(2\pi Rr)e^{in(\psi + \frac{1}{2}\pi)}$ becomes $J_n(2\pi Rr)e^{i(n\psi - n\phi + \frac{1}{2}\pi + 2\pi lz/c)}$
(in present case, $l=n$)

For equator $I = [J_0(2\pi Rr_1) + J_0(2\pi Rr_2)]^2 = J_0^2(2\pi Rr_1) + J_0^2(2\pi Rr_2) + 2J_0(2\pi Rr_1)J_0(2\pi Rr_2)$

for n^{th} layer line, $I = FF^* = J_n^2(2\pi Rr_1) + J_n^2(2\pi Rr_2) + J_n(2\pi Rr_1)J_n(2\pi Rr_2) \left(e^{in(\phi - 2\pi z/c)} + e^{-in(\phi - 2\pi z/c)} \right)$
 $= J_n^2(2\pi Rr_1) + J_n^2(2\pi Rr_2) + 2J_n(2\pi Rr_1)J_n(2\pi Rr_2) \cos[n(\phi - 2\pi z/c)]$

Here terms in $J_n J'_n$ may give negative contribution to intensity

but on any layer-line, moving out from the meridian, when the first maximum appears in a J_n contribution (i.e. for the J_n term corresponding to largest value of r) there is no negative term in I , since all other J_n terms are small and +ve

\therefore even for complex helical structures, first maxima should give maximum diameter.

On equator, first max. (in J_0^2), excluding central max., involves -ve J_0 , \therefore max. diameter can't necessarily be got from equator

In general

$$F_n = e^{in(\psi + \frac{\pi}{2})} \left[\sqrt{\frac{1}{2}} J_n(x_1) e^{i\alpha_1} + \sqrt{\frac{1}{2}} J_n(x_2) e^{i\alpha_2} + \dots + \sqrt{\frac{1}{2}} J_n(x_p) e^{i\alpha_p} \right]$$

$$\text{where } \alpha_q = \phi_q - 2\pi z_q / c$$

$$\text{and } x_q = 2\pi R r_q$$

$$\text{and } I = FF^* = \sum_p \left| J_n(x_p) \right|^2 + \sum_{p \neq q} \left| J_n(x_p) J_n(x_q) \cos(\alpha_p - \alpha_q) \right|$$

and same argument applies

i.e. first max. give outside radius

but later max. and equatorial non-central max. complicated

2-strand helix with pairs of groups at opp. ends of diameter

$$\cancel{J_n(x_p)} \cancel{J_n(x_q)} \quad x_1 = x_2, \quad \alpha_1 = -\alpha_2 \text{ if } n \text{ is odd}$$

\therefore layer-lines absent for n odd

$$\text{and } I = 4 J_n^2(x) \text{ for } n \text{ even}$$

Conclusion

Structure B does not fit right helical theory, even for low layer-lines. g -values of first maxima are too small for right-strand helix, and even more so for multi-strand.

Choosing radius of helix so that layer-line maxima fit for single-strand (i.e. $r = 9.4 \text{ \AA}$) gives a bad fit for equation

Outer layer $\left(\begin{array}{c} / \backslash \\ \backslash / \end{array} \right)$ emanating from 3.4 reflection indicates repeat at 3.4 \AA is important - i.e. inner $\left(\begin{array}{c} \backslash / \\ / \backslash \end{array} \right)$ represents structure factor of smooth figure, which exists only for $c: a \times 3.4$, and figure repeats for 3.4 \AA spot as for helix

Structure B if helix is single-strand helix

is 2-strand, fitting 5th layer-line max. to $J_{10}(x)$, not require $r \sim 17 \text{ \AA}$, which is much too big

ie. J_5 on 5th l.l. 43
(In P.E.F.'s terminology, there could still be two chains, unrelated by the symmetry,)
See P. 46 Q.K.

Suppose ~~diameter~~ ^{radius} of outer helix 8.5 \AA

This gives 3rd layer-line max. at $s/\lambda = +22.0805$
at 5th $s/\lambda = .122$

- these values are reasonable, because max. $\approx J_3$ and J_5 is near outer edge of peak

For equator, we then have max. at $s/\lambda = .072, .132, .190, .250$
and 1 zero for $s/\lambda = .045$

- this still has zero rather near the 2.5 \AA equator spot


Length of helix of diameter radius 8.5 \AA & pitch 34 \AA

$$l^2 = 34^2 + (8.5 \times 2\pi)^2 = 1156 + 2850 = 4006$$

$$l = 63.3$$

$$\therefore \text{distance between atoms on } 8.5 \text{ \AA radius helix} = \frac{63.3}{10}$$

$$= 6.3 \text{ \AA}$$

Intensity of inner  compared with rest of photograph suggests that outer helix ($\sim 8.5 \text{ \AA}$) is heavy part of structure, i.e. P

For radius 10 \AA

$$l^2 = 1156 + 3950 = 5106 \quad l = 7.15 \text{ \AA}$$

$$\text{For radius } 9.4 \text{ \AA} \quad l^2 = 1156 + 3490 = 4646 \quad l = 6.82 \text{ \AA}$$

If nile strand helix as above is basis of structure B,
the structure A is probably similar, with P-P distance
along fibre axis $< 3.4 \text{ \AA}$, probably 2-2.5A

(c.f. 2A indicated by posⁿ of P-P peaks in Pattern
at 2.5A ~ ~ 11th layer line reflection)

Wardlaw a.k.

Single strand helix for structure B rules out atom pair theory for structure A (with 7 pairs in fibre period)

∴ single strand has 3.4 A in c between neighbouring P

∴ structure A has less

This is correct

A.K.

Suppose important translation in Patterson is

$$c = \frac{1}{11} \quad b = \pm \frac{1}{11} \quad a = \pm \frac{2}{11} \quad (\text{conseq. approx. to Patterson peak})$$

Then important reflections are those for which

$$h(-\frac{2}{11}) + k(\pm \frac{1}{11}) + l(\frac{1}{11}) = 1$$

$$-2h \pm k + l = 11$$

$$-2h \pm k = 11 - l$$

i.e. on 11th layer line and expect only 0,0,11

and mass of reflections on layer lines 6, 7, 8, without (00l)'s
does not indicate steps of $\sim \frac{1}{5}$ in c

These reflections
due to the bases.
R.E.F. missed this.
A.K.

Structure B

7th layer-line

$$2l = 122 - 138 \text{ mm}$$

$$\tan 2\theta = 378 \pm 427$$

$$\theta = 10^\circ 21' \pm 11^\circ 34'$$

$$d = \frac{4.28}{3.91} \pm 3.84 \text{ \AA}$$

$$\frac{1}{d^2} = .0546 \pm .0678$$

$$\left(\frac{g}{c^2}\right) = \left(\frac{1}{\frac{3.91}{2}}\right)^2 = .0424$$

$$\therefore \left(\frac{g}{\lambda}\right)^2 = .0122 \pm .0254$$

$$g/\lambda = .110 \pm .159$$

1st max. for $J_7(x)$ has $x \sim 9.0$

\therefore for $r = 8.5$,

$$R = \frac{g}{\lambda} = \frac{9}{2\pi \times 8.5} = .168$$

$$\text{for } r = 9.4 \quad g/\lambda = .152$$

N.B. Here we expect observed max. to be displaced inwards \therefore Lorentz etc

7th layer-line should also have max. at same value as 3rd

$$\text{i.e. } g/\lambda = .039 \pm .094$$

- this is apparently absent

3-chain or 2-chain helix?

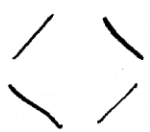

Chains are not equally spaced, \therefore this would mean n^{th} layer-line contains $52n$

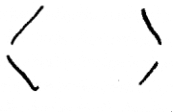
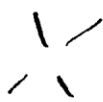
\therefore 3-chain helix is highly improbable

\therefore chains would be non-equivalent (2 chains ~~should~~ be equivalent)

Also \therefore structure A believed to have 2 chains/unit cell

REF. is at least making the
correct correction A.K.
between the A and B.

W. B. 47
 Outer Pattern  emanating from 3.4 just is not repeat
 of pattern  from origin. if it were they would
 cross on 5th layer-line

Inner  meets  on 5th layer-line

$J_{10}(x)$ has first max. for $x \sim 11.8 = 2\pi Rr$

Observed max. in equator, $R: .162$ to $.195$

$$\therefore r = 11.6 \text{ to } 9.6$$

Have observed max. is displaced inwards \therefore 3rd max. of J_0 for $r = 9.4A$
 has $R = .172$

Density

Volume of cylinder radius $10A$, height $34A = \pi \times 100 \times 34 = \frac{10700}{336} A^3$

Vol. dry nucleotide (density 1.63) = $336 A^3$

$$\therefore \text{no. nucleotides/cylinder} = \frac{10700}{336} = \underline{\underline{32}}$$

Since some fairly dry fibres give structure B, density of cylinder
 is prob. near density of dry Na DNA, water lying mainly outside cylinder.
 \therefore this suggests 3 chains

but not easy to reconcile w structure A

For helix of radius $8.5A$

Vol. cylinder: $\pi \times 8.5^2 \times 34 \approx 7700 A^3$

$$\text{no. nucleotides} = \frac{7700}{336} = 23$$

M 11

Uses peaks on section 2 which, it seems, must be a P-P peak. Other negotiations may be fruitless

∴ used part of Patterson not due to P-P

V 11 is clearly multiple - or, more probably, peak is due to agglomeration of near-equal vectors. ∴ should be several valid positions for axes (as described 9.2.53)

∴ take M11B and M11D and look for possible chain common to each - allowing shift in b-direction of one relative to other

To find ~~the~~ correct posⁿ of M11B wrt M11D, look for the 4 origin peaks in each

- these are at heights 8 & 110 in M11B and 3, 5 in M11D

(M11C no good, as shown by fact that origin peaks are lost)

∴ M11B can be put on M11D in 4 ways

1, axes 50 on 11B may corresp. height 15 on 11D

∴ ~~rotate through 90°~~ and put 0-7 on 15-82
i.e. on 15-8 upside-down

2, 11B and 11D may give different orientations

- this corresponds to 0-7 ~ 0-7 rotated and upside-down

i.e. possⁿs are

- i) 0-7 on 0-7
- ii) 0-7 on 0-7 rotated and upside-down
- iii) 0-7 on 15-8 upside-down

M11D 0-7 on M11B 15-8 upside-down

M11D 0-7 at ~~~11 cm~~ gives good fit for 3-5, quite good for 10,
 - 16.3 3, 5, 8, 10 all fit, and general fit good ~~but bad for 8~~
 . Impossible \therefore peaks at 5 not consistent w peaks at 0

M11D 0-7 on M11B 15-8 rotated w/rotated

M11D 0-7 at ~~~~~ +3.5 cm - gives 5-10 nearly coincident, 3 & 8 quite good
 (2.7 cm given)
 M11D 8-15 on 11B 0-7 rot. , general fit good

M11D 0-7 on M11B 0-7

M11D 0-7 at -15.7 cm \rightarrow good fit for 3, 5, 8, 10 but using v small peaks
 general fit good in 0-7, bad on 15-8

M11D at -8.7 cm.

M11D 0-7 on M11B 0-7 rotated and upside-down

~~M11D 0-7 at -21.5 cm gives 3 & 5 good~~
~~general fit poor~~

Presumably during the period REF was
preparing no. ~~correct~~ on the B form.

"Rough draft"

dated 17 March 1953

M11

~~M11 B and M11 E both have origin peaks at heights 8 & 10~~~~They have different 'a' values, \therefore must relate to different chains~~~~How can M11 E 8-15 be fitted to M11 B?~~

M11 B has origin peaks at 8 & 10, M11 E at 5, 7

They have different 'a' values, \therefore either belong to diff. chainsor to diff parts of same chain

A. Diff. chains, same heights

M11 E 0-7 on M11 B 8-15 upside-down $a: 0$ $b: +7.9 \text{ cm}$

general fit - other peaks less good

M11 E 0-7 on M11 B 8-15 rotated $a: \frac{1}{2}$, $b: 11.8 \text{ cm}$

good in both directions

M11 E 0-7 on M11 B 0-7 $a: \frac{1}{2}$ $b: -1.0 \text{ cm}$ $a: 0$ $b: -8.2 \text{ cm}$ $a: 0$ $b: +8.5$ ~~orig~~ 0 peaks goodM11 E 0-7 on M11 B 0-7 rotated and upside-down

Is structure A triclinic?

2-axis can't pass through DNA chain \therefore asymmetric sequence
 but superpositions always show peak on axes

If peaks are P, axis can only be pseudo-axis
 i.e. array of P monoclinic, but true symmetry triclinic

In this case, whole Patterson is wrong

each reflection is unresolved pair, (hkl) and $h\bar{k}l$

[If structure is triclinic & P's ~ monoclinic will
 Patterson give ~ correct P-P vectors?]

If structure truly monoclinic

either axes don't go through axes

i.e. no peaks on axes

or sequence of phospho-ester links is 3 3 5 5 3 3... etc

- this is symmetric about phosphorus atom

but unsuitable a) \therefore evidence for enzymatic degradation

b) : prob. impossible to get 5' & 3' equally spaced
 bases, distance $\approx 3.4 \text{ \AA}$

21. 4. 53

Intuition of structure A suggests equally spaced chains
(pseudo-holding of cell)

Then unit has true dead $\frac{1}{2}$ -way between planes

+ pseudo-dead through chain, relating phosphates only

- can we arrange units so that pseudo-dead applies to
whole structure and true dead does not?

Pseudo-dead passing through P is only possible if
chains are equally spaced.

Vertical distance between 2 chains would then be \approx same
as shorter vertical distance in brick model.

Shapes of Pattern peaks

All peaks are stacked along a-c axis

- can this be due to $P \cdots Na$ in that direction?

- well-resolved ~~peak~~ peaks on $C:2$ suggests that

Na does not lie half-way between 2 P 's

Shapes of $P-P$, $Na-Na$, and $P-Na$ peaks were calculated by approximating f^2 curve (or $f_p f_{Na}$) by $e^{-a^2 s^2}$ and taking account of artificial temperature factor used

Results

$P-P$	$r(A)$	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
$P-P$	$P(-)$	115.2	108.0	88.8	66.0	40.4	22.6	10.9
$Na-Na$		66.3	59.4	42.6	24.1	11.4	4.3	1.3
$P-Na$		85.2	78.5	61.8	41.3	23.5	11.4	4.7
$P-P + Na-Na$		181.5	167.4	131.4	88.1	51.8	26.9	12.2
$2(P-Na)$		170.4	157.0	123.6	82.6	47.0	22.8	9.4

Shape of peaks for $P-Na$ distance 3.0A

	190.9	190.2	178.4	170.7	175.4	183.9	182.6
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Shape of peaks for $P-Na$ 2.5A

	204.3	214.4	213.0	211.7	208.8	197.3	169.2
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Shape of peaks for $P-Na$ 2.0A

	228.5	250.0	255.0	245.1	222.2	183.9	135.8
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Isolated Patterson peaks mostly have max. dimension
approx. twice min. dimension

$$\frac{1}{2} \text{-peak width of P-P + Na-Na (Patterson)} \sim 1.5 \times 2 \text{ \AA}$$

In this is min. dimension.

$$\therefore \frac{1}{2} \text{-peak width of P-Na combination must be } \sim 3.0 \times 2 \text{ \AA}$$

$$\text{At this requires P-Na distance } \sim 2.0 \text{ \AA}$$

Attempts to ^{adapt} fit Watson and Crick model to structure A

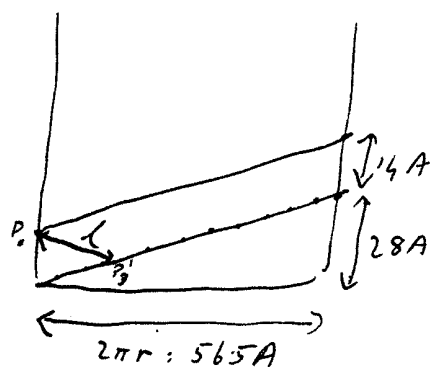
Modifications introduced

1. P-P distance decreased from 7.0 Å to 5.3 Å
(as suggested by peaks on sections 2-3)
2. 11 nucleotides per turn instead of 10
(as suggested by residual peak on 11th layer-line)
3. 2 chains of helix ~ equally spaced
(as suggested by pseudo- β -halving of cell
and indication on Patterson that only part of structure
repeats at half-cell height)
4. P on radius 9 Å instead of 10 Å
(as indicated by cylindrical Patterson)

Suppose chains equally spaced

and P's vertically above one another in chain

Draw schematically un-wrapped helix



Suppose P_0, P_3' are linked through
their C_3' 's to same purine-pyrimidine
complex. Then, on $W \perp C$ model,
 $P_0 - P_3' = 15.2 \text{ \AA}$

To obtain length of arc (on un-wrapped helix, consider helix of
same radius, of which P_3', P_0 are in a part
Then this helix makes $3/11$ of a turn \therefore height $(\frac{1}{2} - \frac{3}{11}) \times 28 \text{ \AA} = \frac{5}{22} \times 28 \text{ \AA}$

i.e. whole turn \therefore height $\frac{5}{22} \times \frac{11}{3} \times 28 = \frac{5}{6} \times 28 = 23.4 \text{ \AA}$

\therefore length of whole turn $= \sqrt{56.5^2 + 23.4^2} = \sqrt{3192 + 548} = \sqrt{3740} = 61.2 \text{ \AA}$

\therefore length of arc $l = \frac{3}{11} \times 61.2 = 16.8 \text{ \AA}$

Length of $P-P'$ bracket through C_3 's to same P_0-P_3 complex

Crick says $15.2 A$

but this is inconsistent w other data of his ~~old~~ model - too small

$$C_1 - C_1' = 11 A$$

$$C_1 - P \sim 3.5 A \quad (\text{from wire model})$$

and these are fairly nearly co-linear

$$\therefore P-P' \sim 18 A$$

- this is consistent with other W & C data

When chain contracts to form structure A, $P-C_3$ can't decrease much - contraction must occur between C_3 and P on other side

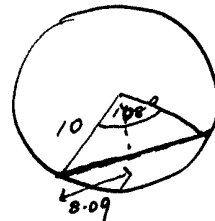
$$\therefore P-P' \text{ still } \sim 18 A$$

If P_0, P_3' are vertically above one another, distance $15 A$

$$\text{23 yr of } P_0 P_3' \text{ is } 16.18$$

$$3 \text{ yr } (15.0 - 3 \times 3.4) = 4.8 A$$

$$\therefore P_0 P_3' = \sqrt{16.18^2 + 4.8^2} = \sqrt{261.8 + 23.0} = 16.8 A$$



If P_0 rotated $\sim 1 A$ behind P_3' on helix

$$P_0 P_3' \sim 17.6 A$$

11-residue helix : structure A

Difficulties

Can ~~do~~ have one helix / primitive cell

∴ how account for 13 Å vector in C plane?

and how account for pseudo-leaves

Density

Vol. dry nucleotide, density 1.63 g/cc , is 336 \AA^3

Partial sp. vol. 0.55 (Kahle, J. Phys. Coll. Chem. 52 1948 676)

Suppose partial sp. vol. in structure A is 0.55

th 330 g occupies $0.55 \times 330 = 181.5 \text{ cc}$

$$1 \text{ nucleotide occupies } \frac{181.5 \times 10^{24}}{6.03 \times 10^{23}} \text{ \AA}^3 = 296 \text{ \AA}^3$$

$$1 \text{ molecule } \text{H}_2\text{O} \text{ occupies } \frac{18 \times 10^{24}}{6.03 \times 10^{23}} = 29.85 \text{ \AA}^3$$

Vol. of complete unit cell 24650 \AA^3

1 nucleotide + 4 H_2O	415 \AA^3	giving 59 nucleotides / unit cell
.. 5 ..	445	55
6	475	51.5
7	505	48.5
8	535	45.7
9	565	43.3

Structure B. Suppose 24.5 \AA reflect is (100) of hexag. close packed rods

$$\text{Then vol. unit cell: } \frac{2}{\sqrt{3}} \times 24.5^2 = 694 \text{ \AA}^2 \times 34 = 694 \times 34 \text{ \AA}^3$$

Suppose this contains 20 nucleotides, i.e. M.W. $20 \times 330 = 6600$

~~then~~ then density due to nucleotides only is

$$\frac{6600}{6.03 \times 10^{23} \times 694 \times 10^{-24} \times 34} = \del{263.7} 0.465 \text{ g/cc}$$

\therefore if true density is 1.52 g/cc

$$\text{water content must be } \frac{1.52 - 0.465}{0.465} \times 100 = 227\% \text{ of dry weight!}$$

If 40 nucleotides in unit cell

$$\text{water content is } \frac{1.52 - 0.93}{0.93} = 63.5\% \text{ of dry weight}$$

Equatorial reflections in structure B

Main reflect: $\sim 24.5 \text{ \AA}$

If this is inter-helical distance, density is much too low

Some inter-penetration of helices in one dimension might be possible, the spacing in other direction being 24.5 \AA

but nuclear-protein gives \sim same spacing, 24.5 \AA ,

and in this case, on W & C model, inter-penetration quite impossible.

spacing measured on R & W's published photo

Distance in mm

	① R & W	② Structure B	Ratio ②/①
equatorial	15.4	7.5	2.05
2nd layer line	21.7	10.3	2.1
3.4 Å reflex	111	57	1.95

Density calculations (see above) suggest packing is such that there are 2 helices per unit cell

(i.e. not hexag. close-packing)

- reasonable \therefore helix hasn't got hexag. symmetry

M. wt. of 20 nucleotides 6600

+ 50% H₂O 9900

\therefore X-section of unit cell, for density 1.50 is

$$\frac{9900 \times 10^{16}}{6.03 \times 10^{23} \times 1.50 \times 34 \times 10^{-8}} \text{ \AA}^2 = 322 \text{ \AA}^2$$

If hexag. close-packing, $\frac{\sqrt{3}}{2} a^2 = 322$ $a^2 = 372$
 $a = 19.3$

If distorted, a b ring = 322
 c b ring = 24.5 (\therefore strong reflection)

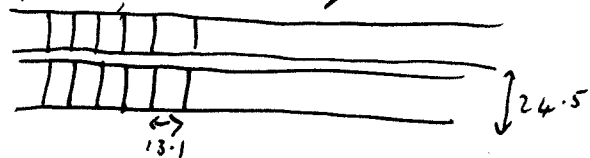
$\therefore a = 13.1 \text{ \AA}$ - impossible for W & C model

or Unit cell contains 2 helices

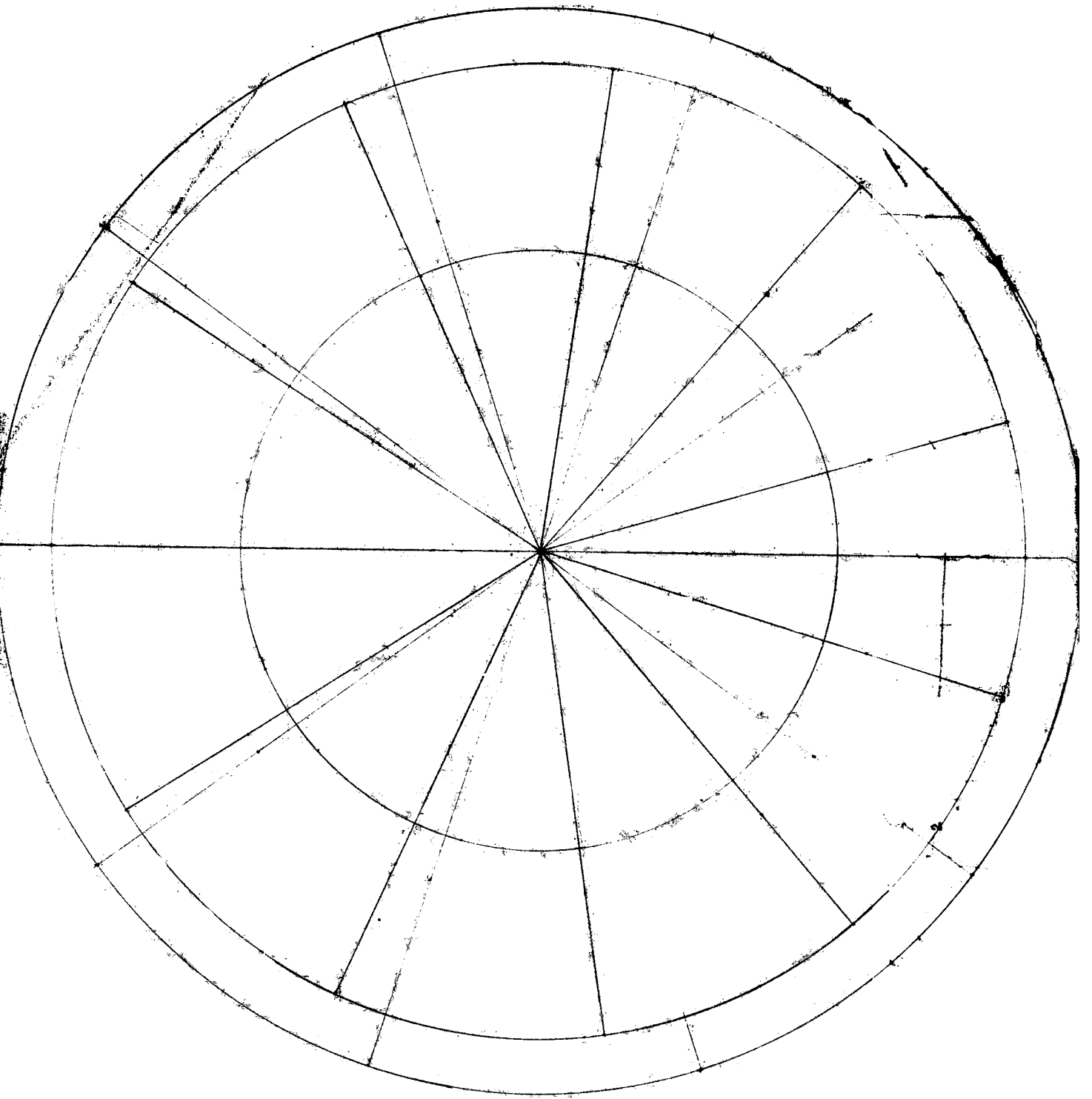
$a = 26.2 \text{ \AA}$

This is only slightly distorted from graphite-like structure,
 giving inter-helical distance $\sim 16 \text{ \AA}$

\Rightarrow Helices in sheets, with inter-sheet sep 24.5 \AA, and inter-penetrates
 giving other dimension $\frac{322}{24.5} = 13.1 \text{ \AA}$



In nucleosome, then 13.1 \AA not have to expand, and 24.5 \AA stays constant.



1cm = 1Å

W & C modified for structure A

Cylindrical Patterson ~~helix~~ suggests helix of diameter 18 \AA

\therefore suppose P on helix of radius 9.0 \AA

at 11 residues per chain (\therefore 11th layer-line reflection)

Horizontal opt of $P-P$ on 10 \AA , 10-residue helix: $20 \sin 18^\circ = 6.18 \text{ \AA}$
 9 \AA 11-residue helix: $18 \sin \frac{32.73^\circ}{2} = 5.07 \text{ \AA}$

$P-P$ for B: $\sqrt{6.18^2 + 3.4^2} = \sqrt{38.19 + 11.56} = \sqrt{49.65} = 7.05 \text{ \AA}$

$A: \sqrt{5.07^2 + 2.55^2} = \sqrt{25.70 + 6.53} = \sqrt{32.23} = 5.68 \text{ \AA}$

If mean inter-base distance is const. \angle of tilt $\sim 40^\circ$

Suppose \angle of tilt 40° at $C_1' - C_1'$ const. at 11 \AA

then horiz. opt of $C_1' - C_1' = 11 \cos 40^\circ = 8.4 \text{ \AA}$

~~$\therefore C_1'$ lies on O of radius 4.2 \AA~~

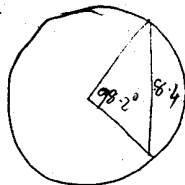
Suppose P_n and P_n' lies vertically above one another

(i -height peak suggests this is approx. true)

Then on O containing all C_1' , ~~then chord subtending~~ $\frac{3 \times 360^\circ}{11}$

at centre is of length 8.4 \AA

radius: $\frac{4.2}{\sin 49.1^\circ} = 5.55 \text{ \AA}$ $\frac{4.29}{\sin 49.1^\circ} = 5.67 \text{ \AA}$



[for structure B, equivalent radius is $\frac{5.5}{\sin 54^\circ} = 6.8 \text{ \AA}$

\therefore radial extension of sugar + phosphate \sim same in both cases]

Horizontal opt of $C_1' - C_1'$ is then $5.55 \times 2 \sin \frac{360}{2 \times 11} = 3.12 \text{ \AA}$

Total $C_1' - C_1' = \sqrt{3.12^2 + 2.55^2} = \sqrt{9.73 + 6.53} = \sqrt{16.26} = 4.03 \text{ \AA}$

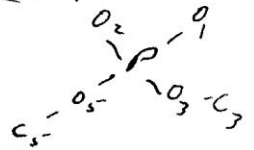
Model giving approx right distances & reasonable v d w

C_2 equidistant for O_1, O_5

~~$P-O_3-C_3-C_2$ coplanar, ~ in vertical plane.~~

~~Also coplanar with O_1~~

giving max. v d w distances for $C_2 O_2 \neq C_2 O_5$



$P-O_5-C_5-C_4$ ~ planar

$P-P$ 5.7 Å

$C_1'-C_1'$ 4.0 Å

C_1' N points ~ 4.0° upwards (when O_3-C_3 is below P)

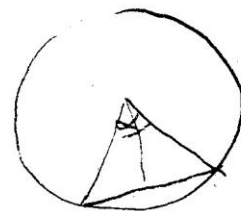
Helix of radius 9.0 Å

Pitch 28.1 Å

$$\begin{aligned} \text{Length of one turn} &= \sqrt{(2 \times 9.17)^2 + 28.1^2} = \sqrt{56.55^2 + 28.1^2} = \sqrt{3198 + 790} \\ &= \sqrt{3988} = 63.15 \text{ Å} \end{aligned}$$

x - get of sector on cylindrical pattern

$$= 2 \times 9 \sin \frac{360 \times n}{11 \times 2} = 18 \sin 16.35^\circ n$$



$$\alpha = \frac{360}{11} \times n$$

$$x_1 = 18 \times 2815 = 5.07$$

$$x_2 = 18 \times 5407 = 9.74$$

$$x_3 = 18 \times 7559 = 13.60$$

$$x_4 = 18 \times 9098 = 16.37$$

$$x_5 = 18 \times 9898 = 17.80$$

Distances of stars from axis in project

with base tilt $\angle 0^\circ$

^① <u>r</u>	^② <u>$2\pi r$</u>	^③ <u>$2\pi r \times 0.88$</u>	<u>$J_0(3)$</u>
0.78	4.9	0.43	.95
1.31	8.2	0.72	.87
1.88	11.8	1.04	.75
2.28	14.3	1.26	.65
2.63	16.5	1.45	.55
2.73	17.2	1.51	.51
2.88	18.1	1.59	.46
3.06	19.2	1.69	.40
3.11	19.5	1.72	.39
($\frac{1}{2}$) 3.35	21.0	1.85	(.31) .16
3.86	24.3	2.14	.14
3.92	24.6	2.16	.13
4.09	25.7	2.26	.08
4.10	25.8	2.27	.07
4.12	25.8	2.27	.07
4.44	27.9	2.45	.02
4.54	28.5	2.51	.05
4.55	28.6	2.51	.05
($\frac{1}{2}$) 4.90	30.8	2.71	(.15) .08
5.10	32.1	2.82	.19
5.67	35.6	3.13	.21 .21
5.67	35.6	3.13	.21

Total 21

Intensities in structure A

If one helix per lattice pair, then, ~~equation~~, intensities depend only on structure factor of helix

\therefore can't explain large diff. I for (130) and (200)
is this wrong, \rightarrow large error in Patterson?

To calculate equatorial intensities, only require radial distance of each atom.

Suppose base complex tilted 40° .

Drawing ($1'' = 1\text{\AA}$) gives $C_1' - C_2' = 11.2\text{\AA}$

\therefore (see 2 pages back) these lie on helix of radius 5.67\AA

Suppose tilt is about "diad" of complex. Then draw foreshortened complex by reducing distance of each atom from diad by factor $\cos 40^\circ = 0.766$. This gives projection

Then measure distance of each atom from axis

Intensities & position of 1st equatorial reflection

Continuous transition from $\sim 17 \text{ \AA}$ in ^{near-}dry DNA through 19 \AA for structure A $\rightarrow > 24 \text{ \AA}$

This suggests that reflection has same significance in 2 places
i.e. related to inter-unit distance in both cases

Intensity appears to have min. at $\sim 19 \text{ \AA}$

- cf. ~~dry~~ rather dry photo 34 in which reflect $\sim 17-18 \text{ \AA}$
is stronger than normal 19 \AA in structure A

{ Dry photo 34 has meridional arc & larger spacing than structure B (at $\sim 36 \text{ \AA}$) }

Spacing on photos showing A+B (e.g. 75, 51) $\sim 20 \text{ \AA}$ intensity high

52 & 53 are same specimen as 51, & higher RH (92%)
- they have same equatorial spacing

4.6.53

Tilt of bases in structure A

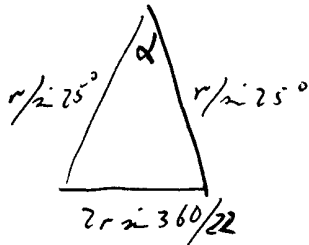
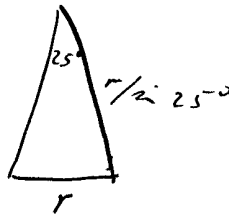
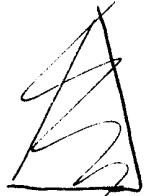
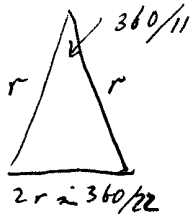
75

6, 7, and 8 layer-lines suggest $\sim 25^\circ$

\therefore ~~3/5~~ $\frac{3}{5}$ mean values are 0.56, 0.48, .44 for these layer-lines
 i.e. $\tan^{-1} 29^\circ, 26^\circ, 24^\circ$

Suppose tilt 25° , find \angle between planes of neighbouring bases
 i.e. \angle between \perp 's to planes of bases

Then lie on cone of semi-vertical angle 25°

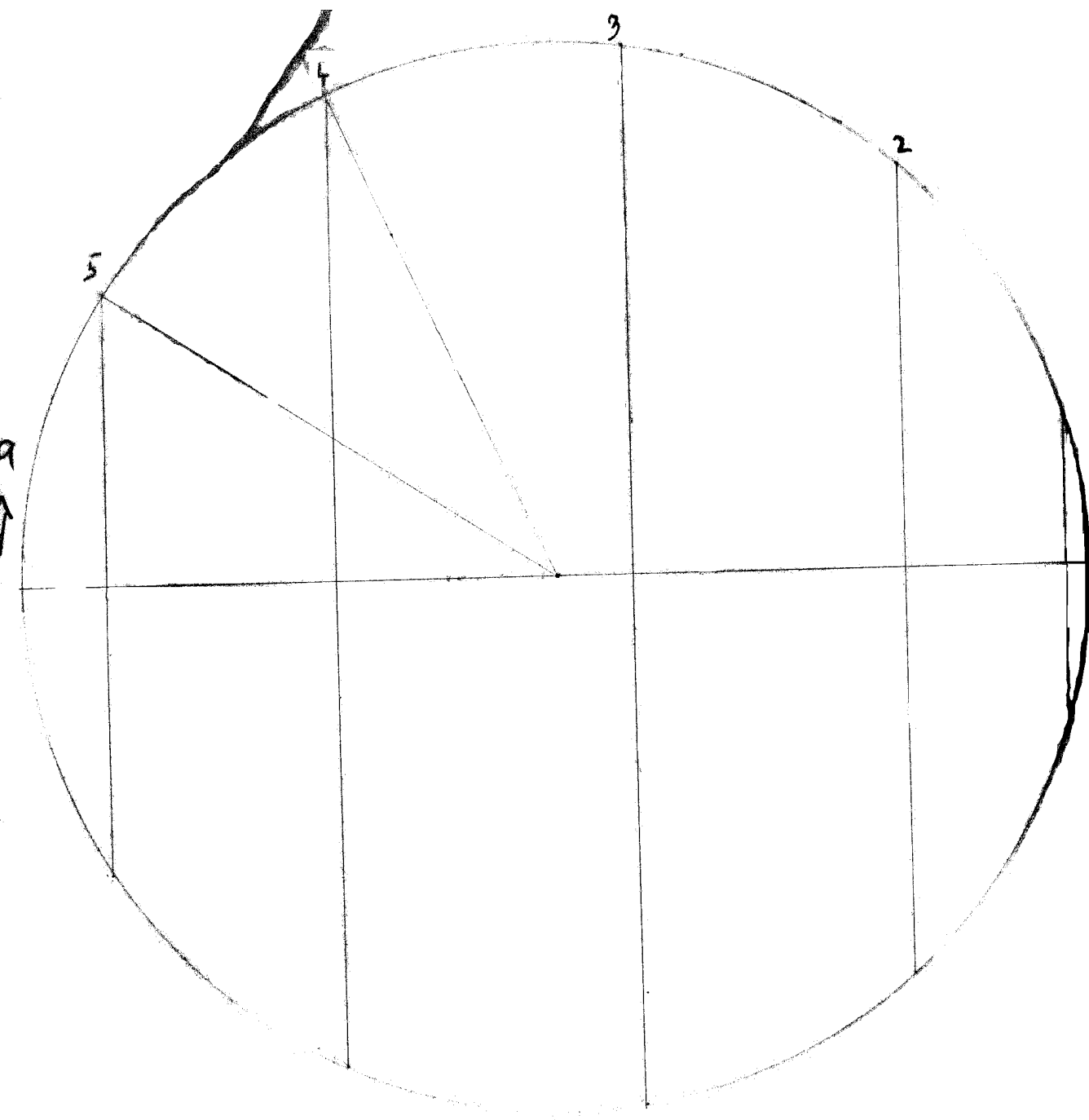


$$\alpha = 2 \sin^{-1} \left(\sin \frac{360}{22} \sin 25^\circ \right)$$

$$= 2 \sin^{-1} .2818 \times .4226 = 2 \sin^{-1} .119$$

$$= 2 \times 6^\circ 50'$$

$$\approx 13 \frac{1}{2}^\circ$$



Harker peaks for helix gradient GA (structure A)

'a'		'c'	δ $= \frac{1}{22} \times 254$	C	C
				corrected A	section
1. $18 \sin \frac{360}{22}$	$= 18 \sin 16.36^\circ : 18 \times .2818 = 5.07$	$\frac{c}{11}$	0.6	3.2	17.2
2. $18 \sin 360 \times \frac{3}{22}$	$: 18 \sin 49.1^\circ : 18 \times .7559 = 13.6$	$\frac{3c}{11}$	1.6	9.3	23.2
3. $18 \sin 360 \times \frac{5}{22}$	$: 18 \sin 81.85^\circ : 18 \times .9899 = 17.8$	$\frac{5c}{11}$	2.1	14.9	0.8
4. $18 \sin 360 \times \frac{7}{22}$	$: 18 \sin 65.5^\circ : 18 \times .9100 = 16.4$	$\frac{7c}{11}$	1.9	19.8	5.8
5. $18 \sin 360 \times \frac{1}{11}$	$: 18 \sin 32.72^\circ : 18 \times .5404 = 9.74$	$\frac{9c}{11}$	1.2	24.2	10.1

δ is \therefore a-b sections are not \perp to fibre axis.

$\pm \delta$ depending on orientation (or hand) of helix

Examination of intra-helical vectors on 3-dimensional shows
 orientⁿ & hand to be as indicated opposite, & this gives $\pm \delta$

Suppose the 2 helices on which P atoms lie are related by vector V_1

and suppose a vector v on Patterson is a

P-X interaction, where X is ^{any} atom ~~other than P~~ (e.g. W_2)

then there is a similar vector $V_1 - v$

Suppose V_1 has

$$\begin{aligned} x &= -1A \\ y &= 0 \\ z &= 13A \end{aligned} \quad (\sim \text{section 14})$$

then find which Patterson peaks, un-accounted for by P-P vectors, occur in pairs v and $V_1 - v$. These will be P-X vectors

e.g. ~~v section 10, $x=6A$ $y=0$~~
 ~~$V_1 - v$ section 4~~

v section 12 $x \sim 8A, y \sim 7A$
 gives section 2 $x \sim -9A, y \sim -7$

INFORME ANUAL DE ROSALIND FRANKLIN, 1953⁽⁴⁾

ANNUAL REPORT

1st JANUARY, 1953 - 1st JANUARY, 1954

ROSALIND E. FRANKLIN,

Birkbeck College Crystallographic
Laboratory,

21 Torrington Square, W.C.1.

The work carried out during the past year may be divided into three periods:

1. 1st January to 16th March. King's College.

During this period I continued to work in King's College on the structure desoxyribonucleic acid. Two papers entitled:

"Fibre Diagrams of Sodium Thymonucleate:

I. The Influence of Water Content

II. The Cylindrically Symmetrical Patterson Function."

were written (in collaboration with R.G. Gosling) and sent to Acta Crystallographica in March 1953. These have now been published, and copies are attached to this report.

Further work on the 3-dimensional Patterson function was carried out, but no quantitative results were obtained in this way.

Measurements on the X-ray fibre-diagrams of Structure B (the less ordered form of sodium desoxyribonucleate, and that which we believe to exist more or less unmodified both in solution and in natural nucleo-protein) yielded a considerable amount of information. This is summarised in a note to Nature written in collabora-

-tion with R.G. Gosling (25th April, 1953) and entitled: "Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate". A copy is enclosed with this report.

It is shown that the molecule of sodium thymonucleate in Structure B must consist of a two-strand helix, rather similar to that proposed by Watson and Crick (Nature, 25th April, 1953) but of smaller radius.

Since Structure B (NaDNA) has a 2-strand helical molecule, and since the change $A \rightleftharpoons B$ is, in general, readily reversible, it follows that a 2-strand helical molecule must also exist in Structure A. Evidence for a 2-strand helix in structure A was obtained from a study of the cylindrically averaged Patterson function.

2. March 1953 - November 1953. Birkbeck College.

Owing to unexpected delays in obtaining the necessary apparatus for carrying out a programme of X-ray crystallographic research on viruses, a substantial part of this period was spent in continuing the interpretation of the X-ray diagrams of nucleic acid and their Patterson functions. At the same time, a literature survey was carried out of previous work on the molecular structure of viruses.

The evidence for a two-strand helical molecule of the Structure A form of DNA was presented in a note to Nature, 25th July, 1953, written in collaboration with R.G. Gosling. A copy is enclosed. The helix is of radius 9A and has 11 residues per turn. The evidence is based mainly on a study of the cylindrically symmetrical Patterson function of Structure A. It has also been

shown that the proposed structure accounts for many of the strongest features of the 3-dimensional Patterson function.

3. November - December 1953. Birkbeck College.

During this period X-ray diffraction studies of tobacco mosaic virus were started. For this purpose an Ehrenberg-Spear fine-focus X-ray tube is used, with nickel-filtered copper $K\alpha$ radiation. The X-ray camera is the Phillips micro-camera modified to take a specimen-film distance of 30 mm. or 60 mm. as well as the usual distances of 10 mm. and 15 mm. It is filled with hydrogen during all exposures.

The virus solution was kindly given to this laboratory by Dr. R. Markham.

The research is a continuation of the earlier studies of Bernal and Fankuchen (1942) and of Watson (1953).

Highly detailed diffraction diagrams of orientated virus specimens (prepared by the method of Bernal and Fankuchen) containing varying amounts of water have already been obtained. While the greater part of the high-angle pattern is substantially independent of water content, the reflections corresponding to distances of about 20 Å vary strikingly. This suggests that the water most closely associated with the virus may lie on either side of some structural component having at least one dimension of about 20 Å.

A detailed study of the small differences in the intra-particle pattern for wet and dry viruses should make it possible to calculate the Patterson function of the difference, and hence to locate the water.

Further, intensity measurements of the equatorial reflections,

which are related to inter-particle, should make it possible to decide whether or not the ribonucleic acid forms a central core in the rod-like particle, as has been suggested by several authors. Preliminary measurements indicate the presence of a heavy core (presumably RNA) in the rod.

4. Miscellaneous.

(a) In April 1954³ I was invited to the "Steinkohlentagung" at Aachen, Germany. There I read a paper on "The Mechanism of Crystallite Growth in Carbons" which is to be published (in German) in Brennstoff-Chemie in December 1954³. Reprints are not yet available.

The new part this work consisted in a kinetic explanation of the sharpness of the separation of carbonaceous solids into two classes, the graphitising and non-graphitising, and an explanation of the apparent elongated shape of the crystallites in graphitising carbons.

(b) In June 1953 I read a short paper on "Le rôle de l'eau dans l'acide graphitique" to an international colloquium in Paris on "Water in Solids". In this paper a new type of structure for graphitic acid is proposed. A reprint is enclosed.

(5 reprints enclosed)

7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- **Referències de les il·lustracions utilitzades**

- (1) Rosalind Franklin amb la seva germana Jenifer. Disponible a: <https://www.madrimasd.org/blogs/microbiologia/2008/08/10/98464> Accedit el 3/06/2022
- (2) Rosalind Franklin als 3 anys. Disponible a: <https://twitter.com/fedkukso/status/1154452657945350144> Accedit el 5/06/2022
- (3)
- (4) Rosalind Franklin Autoretrar. Disponible a: <https://rosalind-franklin47.webnode.es/album/fotogaleria/pequena-jpeg/> Accedit el 6/06/2022
- (5) Rosalind Franklin. Disponible a: <https://mujeresconciencia.com/2014/05/09/el-caso-de-rosalind-franklin/> Accedit el 6/06/2022
- (6) Rosalind Franklin amb els seus germans. Disponible a: <https://twitter.com/fedkukso/status/1154453400160890880?lang=fr> Accedit el 8/06/2022
- (7) Rosalind Franklin a la Universitat. Disponible a: <https://medium.com/sci-illustrate-stories/rosalind-franklin-96c05a94f826> Accedit el 9/06/2022
- (8) Rosalind Franklin amb el seus amics. Disponible a: <https://medium.com/sci-illustrate-stories/rosalind-franklin-96c05a94f826> Accedit el 10/06/2022
- (9) John Randall. Disponible a: https://www.researchgate.net/figure/H-A-H-Boot-I-and-J-T-Randall-in-their-laboratory-after-WW-II-Boot-has-in-his_fig1_260521102 Accedit el 20/06/2022
- (10) Watson i Crick amb els seus companys. Disponible a: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2003/bc033j.pdf> Accedit el 8/07/2022
- (11) Watson i Crick investigant vers l'estructura de l'ADN. Disponible a: <https://dnascience.plos.org/2021/12/09/how-watson-and-crick-predicted-the-origin-of-omicron-and-laid-the-groundwork-for-covid-19-vaccines/> Accedit el 12/07/2022
- (12) Publicació Rosalind a "Nature": <https://www.pbagalleries.com/view-auctions/catalog/id/384/lot/119212/The-first-papers-on-DNA-in-two-issues-of-Nature-magazine-signed-twice-by-Watson-amp-Crick> Accedit el 12/07/2022

- (13)Publicacions. Disponible a: <https://www.pbagalleries.com/view-auctions/catalog/id/384/lot/119212/The-first-papers-on-DNA-in-two-issues-of-Nature-magazine-signed-twice-by-Watson-amp-Crick> Accedit el 13/08/2022
- (14)Publicacions. Disponible a: <https://www.pbagalleries.com/view-auctions/catalog/id/384/lot/119212/The-first-papers-on-DNA-in-two-issues-of-Nature-magazine-signed-twice-by-Watson-amp-Crick> Accedit el 13/08/2022
- (15)Watson amb la estructura de maqueta de l'ADN. Disponible a: <https://achievement.org/achiever/james-d-watson/> Accedit el 14/08/2022
- (16)Francis Crick. Disponible a: https://ca.wikipedia.org/wiki/Francis_Crick#/media/Fitxer:Francis_Crick_1995.jpg Accedit el 14/08/2022
- (17)Francis Crick i la seva família. Disponible a: <https://hipertextual.com/2018/05/odile-crick-adn-doble-helice> Accedit el 18/08/2022
- (18)Watson i Crick. Disponible a: <https://www.theguardian.com/science/2010/sep/29/letters-dna-double-helix-francis-crick> Accedit el 19/08/2022
- (19)Reconeixement Nobel Watson i Crick. Disponible a: https://news.cgtn.com/news/3d3d414e7867544f31457a6333566d54/share_p.html Accedit el 20/08/2022
- (20)Reconeixement Nobel Watson i Crick. Disponible a: https://news.cgtn.com/news/3d3d414e7867544f31457a6333566d54/share_p.html Accedit el 28/08/2022
- (21)Crick i el seu fill. Disponible a: <https://www.elmundo.es/elmundo/2013/04/11/ciencia/1365671213.html> Accedit el 1/09/2022
- (22)Francis Crick. Disponible a: https://en.wikipedia.org/wiki/Francis_Crick Accedit el 3/11/2022
- (23)Francis i Odile Crickl. Disponible a: <https://www.npg.org.uk/collections/search/portrait/mw216112/Francis-Harry-Compton-Crick-Odile-Crick-ne-Speed> Accedit el 4/11/2022
- (24)Matilda Joslyn Gage. Disponible a: <https://matildajoslyngage.org/about-gage> Accedit el 18/11/2022
- (25)Moviment Matilda. Disponible a: <https://stecyl.net/stecyl-i-apoya-la-campana-nomorematilidas-que-quiere-visibilizar-a-las-mujeres-en-la-ciencia/> Accedit el 1/12/2022

- (26) Rosalind Franklin a París. Disponible a <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rosalind-franklin-in-paris.jpg> Accedit el 1/1/2023
- (27) Libro Maurice Wilkins. Disponible a: <https://www.amazon.es/Maurice-Wilkins-Autobiography-Popular-Science-ebook/dp/B000SHG9IW> Accedit el 2/1/2023
- (28) Publicació Ann Sayre. Disponible a: <https://www.amazon.es/Rosalind-Franklin-DNA-Anne-Sayre/dp/0393320448> Accedit el 12/1/2023
- (29) Maurice Wilkins. Disponible a: <https://www.nzgeo.com/stories/maurice-wilkins/> Accedit el 12/01/2023
- (30) Publicació Pauling vers l'ADN. Disponible a: <https://es.slideshare.net/lupergon1/estructura-molecular-del-adn-watson-y-crick> Accedit el 12/01/2023

- **Referències de pàgines web consultades**

- (1) “La dama ausente: Rosalind Franklin i la doble hèlix” publicat per Miguel Vicente
- (2) Breve hisotria del ADN, su estructura y función publicat per Oscar E.Piro
- (3) “Jaque a la dama: Rosalind Franklin en King’s College” publicat per Miguel Vicente l’11 d’agost del 2008
- (4) “Jaque a la dama: Rosalind Franklin en King’s College” publicat per Miguel Vicente l’11 d’agost del 2008

