

LINUS PAULING (1901-1994) I ELS ORÍGENS DE LA BIOQUÍMICA

ENRIQUE MELÉNDEZ-HEVIA

Universidad de La Laguna, Departamento de Bioquímica,
Facultad de Biología, 38206 Tenerife.

MARTA CASCANTE

Universitat de Barcelona, Departament de Bioquímica,
Facultat de Química, Martí i Franquès, 1, 08028 Barcelona.

Linus Pauling fou el químic del segle XX. La seva història científica és la d'un gran químic que trobà en la biologia el millor camp per a la seva ciència. La seva obra bioquímica és extensa i transcendent, i és, junt amb Pasteur, l'autor més citat en els llibres de text de bioquímica. Pauling fou, a més, un compromès ideòleg polític que defensà el desarmament en els temps més durs de la guerra freda i posà la seva ciència al servei del benestar social i de la lluita contra el patiment humà.

La vida i l'obra científica de Linus Pauling és un ensenyament inesgotable per a tot científic i per a tota persona. Ell va ser un pioner i va obrir molts dels camins de la química i la bioquímica actual. Li devem el coneixement de la primera malaltia molecular, el seu mecanisme i el seu origen: l'anèmia falciforme, el primer model de l'estructura tridimensional de les proteïnes, la primera explicació sobre el mecanisme de catàlisi enzimàtica, tot això sense comptar amb la il·limitada repercussió de les seves aportacions a la química pura, com la mecànica quàntica de l'enllaç covalent, l'escala d'electronegativitat etc., que tant han contribuït en el desenvolupament de la bioquímica estructural i en el coneixement del metabolisme.

Seguir la seva vida científica a partir dels seus principals descobriments és un viatge apassionant en la història de la ciència moderna.

1930: L'ESCALA D'ELECTRONEGATIVITAT

L'electronegativitat d'un àtom és la tendència que té aquest a aparellar els seus electrons de valència, solidaris a un orbital, capturant un electró d'un altre

element. El valor de l'electronegativitat relativa de cada element s'ha arribat a considerar com una de les propietats químiques més importants, i figura en la taula periòdica junt amb el nombre atòmic, l'estructura electrònica i la massa atòmica. Abans de complir trenta anys, Linus Pauling ja havia aconseguit el més alt reconeixement que pot donar la química a una dada: ser inclosa a la taula periòdica dels elements. L'escala d'electronegativitat és imprescindible per comprendre els mecanismes de reacció de la química orgànica i, com a conseqüència, dels mecanismes de les reaccions metabòliques. El jove Linus Pauling, doncs, a més de demostrar que era un gran científic va obrir el camí a una jove i apassionant ciència: la bioquímica.

1939: L'ESTRUCTURA MOLECULAR. L'ENLLAÇ COVALENT

Si hem de definir la química en poques paraules el més adient és dir que la química és la ciència que estudia l'estructura molecular dels materials i els canvis que es poden produir en aquesta estructura. Al cap i a la fi, una reacció química no és altra cosa que una sèrie de canvis en l'estructura molecular dels reactius que hi intervenen. Per definició, dues substàncies es consideren químicament diferents si tenen diferent estructura molecular, independentment que aquesta diferència sigui molt gran o molt petita. Els principals enllaços que mantenen units els àtoms d'una molècula són els enllaços covalents, i aquests van ser l'objectiu de l'estudi de Pauling. Ningú no sabia aleshores què era un enllaç covalent. El model d'estructura atòmica descrit pel físic danès Niels Bohr l'any 1913, pel qual obtingué el Premi Nobel de Física l'any 1922, no explicava satisfactòriament l'estructura i les propietats químiques de substàncies d'una certa complexitat; no podia explicar, per exemple, un doble enllaç.

Un àtom és un material perfecte per a un físic, però són les molècules les entitats que realment interessen els químics. Així, una reacció química entre dues molècules és possible o no segons ho sigui trencar els seus enllaços covalents.

La mecànica quàntica tal com l'havien deixat Heisenberg i Schrödinger tenia un cos de doctrina ben consistent i explicava moltes coses, com són ara la taula periòdica dels elements, el caràcter inert dels gasos nobles, els espectres d'absorció atòmica etc. Encara que les seves conclusions per descriure àtoms com el ferro o l'oxigen només podien ser aproximades, atès que no hi havia manera de resoldre matemàticament sistemes tan complexos, l'aproximació era molt bona i les dades experimentals s'ajustaven molt bé a les prediccions teòriques. La mecànica quàntica era una bona teoria, però poc pràctica perquè no podia resoldre gaires problemes reals; en realitat no s'havia fet cap pas per millorar el coneixement de les reaccions químiques o l'estructura molecular. La química, doncs, s'havia gaudit ben poc de la mecànica quàntica.

Quedava molt camí per recórrer i fins i tot no estava clar que hi hagués camí; prendre la mecànica quàntica com el camí per esbrinar l'estructura de les molècules era una tasca difícil i sense garantia d'èxit però calia no desviar-se'n ja que la teoria que expliqués l'estructura molecular no podia ser diferent de la que expliqués l'estructura atòmica. Si la teoria no havia pogut explicar analíticament l'estructura d'un àtom amb més de tres partícules, com es podia atrevir amb molècules senzilles com la del CO_2 que té 66 partícules, o el benzè (120), per no dir una proteïna petita, composta de 100 aminoàcids que té prop de 12.500 partícules?

Avui en dia es pot considerar que la mecànica quàntica està prou desenvolupada per explicar amb una aproximació molt raonable (és impossible analíticament) l'estructura molecular i això ho devem a Pauling. Pauling va treure la mecànica quàntica de l'academicisme dels llibres que només interessaven uns quants experts en física de partícules i la va aplicar a la química. El gran pas de Pauling fou el concepte d'orbital molecular. Un orbital molecular és un orbital que té estrictament les mateixes propietats que els orbitals descrits per Schrödinger però que es forma per la unió de dos d'aquests. Pauling descrigué també la forma de calcular els nous orbitals que anomenà com la combinació lineal d'orbitals atòmics; els seus propis càlculs el portaren a deduir la presència d'orbitals antienllaçants i a deduir l'estabilitat de cada enllaç.

El fenomen de la ressonància, els orbitals deslocalitzats, que més tard tindria una importància capital per explicar molts aspectes del metabolisme i de l'estabilitat de les molècules biològiques, fou també descobert i molt ben descrit per Pauling. La ressonància explicava perfectament la paradoxa de l'extraordinària estabilitat del benzè malgrat tenir «tres dobles enllaços». La contribució de Pauling a la formalització de la química estructural fou una labor tan decisiva que ens cal remuntar a Lavoisier (1743-1794) per trobar un altre científic que hagi produït un avenç semblant. Lavoisier convertí la química en una ciència i Pauling la posà al dia dels avenços de la física del segle XX i va evitar que es quedés enrere.

En la ciència no es pot mai dir que un descobriment fou més o menys difícil que un altre, però el pas de Pauling era especialment difícil, atès que la mecànica quàntica només existia sobre el paper i en els espectres d'absorció atòmica. Pauling la va portar als laboratoris per explicar les reaccions químiques i l'estructura química de la matèria. La teoria dels mecanismes de les reaccions orgàniques, amb què avui podem explicar totes les reaccions del metabolisme, està basada en el treball fet per Pauling; el fenomen de l'estabilització per ressonància és el fonament de la majoria dels mecanismes de les reaccions orgàniques en què està basada la moderna indústria química dels derivats del petroli i la majoria de reaccions del metabolisme. Així doncs, tenim que l'estabilització per ressonància del CO_2 i del carboxil explica l'enorme ΔG de l'oxidació completa de la glucosa mitjançant la glicòlisi, el cicle de l'àcid cítric i la cadena respiratòria:



La contribució de Pauling a la química estructural fou tan gran que necessità un llibre sencer per descriure'n els resultats: *The nature of the chemical bond* (1939). Aquest llibre es considera l'obra més important de la química del nostre segle; s'ha reeditat moltes vegades i no hauria de faltar en cap biblioteca. Pauling rebé el Premi Nobel de Química l'any 1954.

1945: L'ANÈMIA FALCIFORME

L'anèmia falciforme és una malaltia en què els eritròcits (els glòbuls vermells de la sang) tenen forma de falç o mitja lluna i no la seva forma arrodonida. Aquests eritròcits tenen una vida mitjana molt més curta que els normals, no transporten bé l'oxigen i es trenquen amb facilitat, fets que provoquen als afectats per aquesta malaltia fortes i persistents anèmies i una mort prematura.

La malaltia es descobrí l'any 1910 i ben aviat se'n determinà el caràcter hereditari ja que segueix les lleis de Mendel. L'any 1940 George Beadle i Edward Tatum ja havien anunciat la relació un gen = un enzim, determinant la relació entre els gens, que encara no se sabia què eren, i els enzims, o les proteïnes; es desconeixia aleshores si el material genètic eren proteïnes o àcids nucleics. Quatre anys més tard Oswald Avery i el seu grup demostraren que el material genètic responsable del caràcter virulent dels pneumococs era el DNA. Quedava clara la relació entre el DNA i les proteïnes, però els detalls (l'RNA missatger) no es coneixerien fins força després. Segons Pauling, la manifestació molecular del caràcter hereditari de l'anèmia falciforme s'havia de fer palesa en l'estructura d'alguna proteïna de l'eritròcit. L'hemoglobina (HbA) era sens dubte la principal sospitosa. L'any 1945 Pauling formulà la hipòtesi correcta que l'anèmia falciforme, que ja designà com una *malaltia molecular*, era el resultat d'una hemoglobina mutant anomenada HbS (de *Sickle cell*, cèl·lula en forma de falç). El grup de Pauling demostrà més tard, mitjançant estudis electroforètics, que la Hb normal és més aniònica (té més càrrega negativa) que la HbS, cosa que demostrava una alteració en la seva estructura, és a dir, el canvi d'algun aminoàcid. L'any 1956 Vernom Ingram desenvolupà la tècnica dels mapes peptídics i l'aplicà per analitzar les diferències entre la HbA i la HbS. Cada molècula d'hemoglobina d'un adult està formada per dues subunitats proteiques (cadena polipeptídiques) diferents, anomenades, respectivament, *cadenaes* α i *cadenaes* β . Una molècula d'hemoglobina en té dues de cada tipus. L'hemoglobina S és idèntica a la normal en les cadenaes α , però en les cadenaes β difereix en un aminoàcid que ocupa la posició 6 (d'un total de 142): l'àcid glutàmic de la Hb normal està substituït per valina en la Hb patològica (figura 1). Aquesta hemoglobina anormal té una càrrega elèctrica molt diferent, poca capacitat per unir-se a l'oxigen i forma filaments que deformen l'estructura de l'eritròcit.

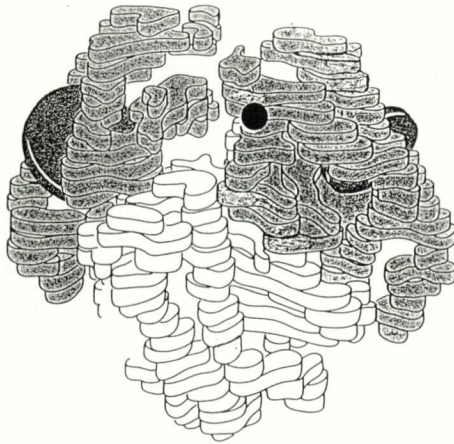


FIGURA 1. Model de l'hemoglobina A. Les cadenes α es mostren en blanc i les cadenes β , en gris. La posició de la substitució de l'àcid glutàmic per valina en l'hemoglobina S s'indica mitjançant un cercle negre.

1948: EL MECANISME CATALÍTIC DELS ENZIMS

El mecanisme catalític dels enzims ha estat des dels primers temps de la bioquímica un dels problemes més difícils de resoldre. Els enzims són els catalitzadors de les reaccions químiques de les cèl·lules, el que anomenem *metabolisme*. Són catalitzadors extraordinàriament específics i altament eficaços. En una cèl·lula hi ha més de mil enzims diferents, que catalitzen, doncs, més de mil reaccions diferents, moltes de les quals es donen simultàniament i al mateix lloc, però una reacció no interfereix en l'altra perquè cada enzim pot discriminar perfectament els substrats sobre els quals ha d'actuar i pot dirigir la reacció amb una absoluta precisió sense donar subproductes no desitjats.

Si un químic pogués entrar en una cèl·lula i observés tot el complex conjunt de reaccions quedaria astorat, però després d'una atenta anàlisi arribaria a la conclusió que allò veritablement interessant de la química cel·lular són els enzims. En realitat la química cel·lular és molt senzilla, el metabolisme està basat en molt pocs mecanismes de reacció però la manera en què es produeixen aquestes reaccions és prou sorprenent. Generalment un enzim accelera la reacció per un factor de 10^9 , la reacció gràcies a l'enzim és mil milions de vegades més ràpida que sense el seu ajut. Algunes reaccions químiques del metabolisme es donen sense necessitar que un enzim les catalitzi. Algunes són molt senzilles de veure al laboratori o fins i tot a la vida quotidiana, així, per exemple, si fem bombollear CO_2 en l'aigua, la reacció entre els dos productes és «instantània» i immediata-

ment l'aigua té un sabor àcid a causa de l'àcid carbònic; aquesta reacció la utilitza la cèl·lula per transportar CO_2 en la sang per fabricar bicarbonat, que és un amortidor del pH sanguini. Malgrat que a nosaltres aquesta reacció ens sembli ràpida, per a la cèl·lula és massa lenta i també té un enzim que la catalitza.

Fins al descobriment dels enzims l'any 1833 per Anselmo Payen i Jean François Persoz, la química no coneixia res semblant. A mesura que hom va anar coneixent millor els enzims quedava clar que el que els feia extraordinaris no era tant el seu poder catalític per accelerar reaccions, ja que es coneixien altres exemples com el platí, sinó la seva enorme especificitat, és a dir, la capacitat per triar els reactius entre milers i fer-los reaccionar. Un catalitzador capaç de distingir, per exemple, la glucosa de l'aldosa o la manosa, que només es diferencien en la configuració d'un carboni, o l'àcid L-làctic de l'àcid D-làctic, era un fet impensable en la química clàssica del segle XIX.

Cinquanta anys després del descobriment dels enzims, l'any 1894, Emil Fischer formulà el model conegut per *el de la clau i el pany* per descriure l'especificitat de l'enzim pel substrat. Es coneixien molts enzims diferents però encara es desconeixia realment com actuaven. Pauling encara no havia nascut però fou ell qui, en plena maduresa científica, formulà la primera teoria consistent sobre el mecanisme d'acció dels enzims.

Una reacció química que transforma el substrat S en el producte P transcorre a través d'un estat de transició que té una energia lliure més gran que S o P. S'anomena *energia lliure d'activació de Gibbs* (ΔG^\ddagger) la diferència en energia lliure entre l'estat de transició i el substrat. Els enzims acceleren les reaccions disminuint ΔG^\ddagger , és a dir, la barrera d'activació. Així, la combinació del substrat amb l'enzim crea una nova via de reacció on l'energia de l'estat de transició és menor que en absència de l'enzim (figura 2).

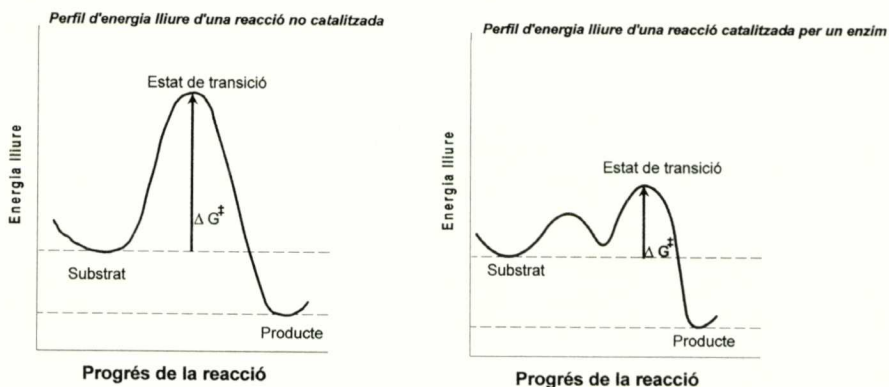


FIGURA 2

En la formulació inicial dels principis bàsics de la catàlisi enzimàtica es va considerar que el lloc actiu d'un enzim tenia una conformació tal que era complementària a la del seu substrat. Al final del 1940, Pauling va suggerir que era complementària de l'estat de transició del substrat i no del substrat mateix. Aquesta hipòtesi porta al fet que un anàleg de l'estat de transició s'hauria d'unir més fortament a l'enzim que aquelles molècules d'estructures semblants a la del substrat en estat fonamental.

Penso que els enzims són molècules estructuralment complementàries als complexos activats de les reaccions que catalitzen, és a dir, de la configuració molecular intermèdia entre les substàncies reactants i els productes de la reacció d'aquests processos catalitzats. L'atracció de la molècula enzimàtica pel complex activat comportaria una disminució de la seva energia i, per tant, una disminució de l'energia d'activació de la reacció i un augment de la velocitat de reacció. Linus Pauling, *Nature*, 161 (1948), p. 707.

Recentment s'ha comprovat que molts inhibidors competitius tenen una major relació estructural amb els intermediaris de transició que amb els substrats i s'ha demostrat que la hipòtesi de Pauling era correcta. Així, s'han utilitzat anàlegs de l'estat de transició (molècules que en l'estat fonamental tenen una estructura molt semblant a l'estructura de l'estat de transició del substrat) per al disseny d'enzims amb una especificitat determinada.

Gràcies a les idees de Pauling tenim avui en dia una teoria per al disseny químic de fàrmacs, basada en el coneixement dels mecanismes de reacció. Molts antibiòtics en són un exemple.

1951: L'ESTRUCTURA DE LES PROTEÏNES

Pauling havia desenvolupat la mecànica quàntica i havia aconseguit una teoria general de l'estructura molecular, i les primeres aplicacions de la seva teoria dels orbitals moleculars les posà ell mateix a la pràctica desxifrant l'estructura de molècules senzilles com el metà, l'aigua, el CO₂, el benzè, etc. Però una ment inquieta com la seva no es podia conformar amb substàncies tan senzilles. La química clàssica ja li anava petita i veïè en la química de la cèl·lula un camp amb enormes possibilitats per a un químic. Pauling fou un dels rars exemples del científic que baixa a un nivell d'abstracció inferior i posa la seva ciència al servei d'un problema més pràctic.

Si en els anys trenta el major problema de la química era l'estructura molecular, al final dels anys quaranta el major problema de la bioquímica era, sens dubte, l'estructura de les proteïnes. Hi havia moltes proteïnes ben caracteritza-

des i purificades, però no se'n coneixia l'estructura. La química de la cèl·lula no podia avançar sense resoldre l'estructura dels seus principals materials.

Pauling resolgué aquest problema la primavera de 1951 formulant el model d'hèlix- α , que explicava l'estructura tridimensional general de la cadena polipeptídica de les proteïnes; exposà per primera vegada els seus resultats en una conferència en el Caltech, a Pasadena, davant professors i alumnes. Poc després publicava un article explicant amb tots els ets i uts les característiques del model.

Els seus resultats eren una combinació de teoria i experiments. Les dades de laboratori venien de la difracció de raigs X, una moderna tècnica cristal·logràfica que s'utilitzaria exhaustivament els anys següents per desxifrar l'estructura de la mioglobina, l'hemoglobina, el DNA i moltes altres macromolècules biològiques. Pauling combinà les dades experimentals amb els seus coneixements teòrics sobre els enllaços covalents. El fenomen de la ressonància (orbitals π deslocalitzats), que ell mateix havia descobert vint-i-dos anys abans, fou decisiu per comprendre l'estructura de l'enllaç peptídic que uneix els aminoàcids en les proteïnes, però potser la novetat més important en el seu model era el paper dels enllaços d'hidrogen que mantenien la seva estructura tridimensional. D'acord amb el model de Pauling, per mantenir estables els enllaços d'hidrogen entre els grups CO i NH de la cadena polipeptídica, la proteïna ha d'estar en un entorn hidrofòbic, lluny de l'aigua, per evitar que aquesta formi enllaços d'hidrogen amb els grups de la proteïna i trenqui l'hèlix- α . Segons Pauling, s'ha de formar el major nombre possible d'enllaços d'hidrogen intervenint els grups CO i NH. Pauling i Corey utilitzaren models de gran precisió per estudiar totes les maneres possibles de doblegar o d'enrotllar una cadena polipeptídica al voltant d'un eix, tenint en compte les restriccions imposades pels enllaços peptídics planaris, i les observacions experimentals de proteïnes com les α -queratines (components principals del cabell o la llana), que mostraven una estructura repetitiva regular en els diagrames de raigs X. Arribaren a la conclusió que l'estructura més simple possible era una estructura helicoidal amb aproximadament 3,6 residus aminoàcids per volta, on el grup CO de cada aminoàcid està enllaçat per hidrogen al grup NH de l'aminoàcid situat 4 residus més endavant en la seqüència lineal. Així, van predir l'estructura en hèlix- α (figura 3a), sis anys abans que realment fos vista en la reconstrucció per raigs X d'una proteïna, la mioglobina. Tots els experiments que s'han fet després han confirmat el model d'estructura de les proteïnes descrit per Pauling.

Pauling també descobrí l'estructura en full- β (full plegat) (figura 3b) i el paper dels enllaços d'hidrogen en aquesta estructura. També foren els estudis sobre les queratines la clau d'aquest descobriment. Així, s'observà que quan el cabell o la llana se sotmeten a la acció del vapor, l'estructura de les queratines canvia passant del que s'anomena α -queratines a β -queratines. L'anàlisi per raigs X de les β -queratines mostra una periodicitat d'estructura repetida totalment

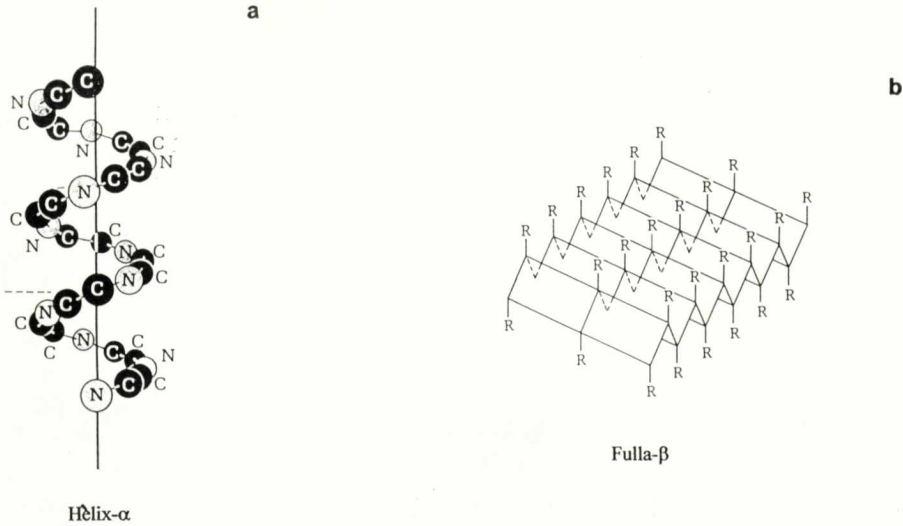


FIGURA 3

diferent de les α -queratines. Pauling i Corey van arribar a la conclusió que, en exposar la llana o el cabell a l'acció del vapor, es produeix la ruptura dels enllaços d'hidrogen intracatenaris que normalment estableixen l'hèlix- α i, com a conseqüència, la cadena polipeptídica queda quasi completament estesa i adopta una conformació en ziga-zaga. Una altra de les característiques d'aquesta estructura és que s'estabilitza per enllaços d'hidrogen entre els grups NH i CO de cadenes polipeptídiques diferents, mentre que en l'hèlix- α l'enllaç d'hidrogen s'estableix entre els grups NH i CO de la mateixa cadena polipeptídica. Posteriorment, Pauling estengué els seus estudis a altres proteïnes de les quals cal destacar la triple hèlix especial de l'estructura del col·lagen. Pauling fou un científic complet perquè era igual de bo en la teoria com en el laboratori.

L'any 1952, quan es disposava a anar a Europa per assistir a un congrés sobre estructura de proteïnes, organitzat per la Royal Society a Londres, les autoritats del seu país li retiraren el passaport. Aleshores Pauling ja era un famós pacifista i la Secretaria d'Estat dels Estats Units no es volia arriscar que pogués fer una gira per Europa donant conferències de premsa sobre el desarmament. Pauling fou guardonat amb el Premi Nobel de Química l'any 1954 i amb el Premi Nobel de la Pau el 1962. Compartia junt amb Marie Curie l'honor de ser les dues úniques persones guardonades amb dos premis Nobel. Frederick Sanger se'ls uní l'any 1980. El 1970 els russos li concediren també el Premi Lenin de la Pau.

1953: LA DOBLE HÈLIX

Aquest fou, sens dubte, l'episodi més frustrant de la vida de Pauling. L'estructura del DNA, el material genètic, fou descoberta, com és ben sabut, per James Watson i Francis Crick, que treballaven en el Cavendish Laboratory, de Cambridge, Anglaterra, basant el seu estudi en les dades experimentals que els subministraven Maurice Wilkins i Rosalind Franklin, del King's College de Londres. Pauling ho intentà, però potser li mancà un punt d'intuïció. Watson i Crick anaven sempre al davant de la cursa, però Pauling va ser decisiu en molts aspectes, com així ho reconeix el mateix Watson en el seu relat *The double helix*. L'obra de Pauling *The Nature of the Chemical Bond* era el llibre de capçalera de Watson i Crick, que estudiaven i consultaven contínuament per armar el seu model. El descobriment de l'hèlix- α de proteïna, fet dos anys abans per Pauling, posà Watson i Crick en la pista que el DNA podia tenir una estructura helicoidal. Això s'afegia l'experiència directa de Watson per interpretar les imatges de difracció de raigs X després de treballar amb l'àcid nucleic (RNA) del virus del mosaic del tabac. Pauling reconegué l'estructura helicoidal del DNA, però Watson i Crick tingueren més intuïció per armar les peces correctament i postular el model de la doble hèlix.

LA BIOQUÍMICA APLICADA A LA MEDICINA

Dedicar la ciència a combatre el patiment humà fou una preocupació constant de Pauling. Els darrers vint anys de la seva vida els dedicà completament a aplicar la bioquímica a la medicina preventiva insistint especialment en la necessitat d'incrementar les dosis diàries de vitamines ja que, segons ell, havien de ser més altes que les recomanades per l'OMS. Això provocà una de les més grans controvèrsies, d'actualitat encara avui en dia, sobre la nutrició. Tota la seva doctrina en aquest camp està molt ben relatada en els seus dos llibres (traduïts) *Vitamina C, resfriado común y gripe* (Madrid: AC 1980) i *Cómo vivir bien y sentirse mejor* (Barcelona: Planeta, 1987).

Pauling fou l'iniciador d'una escola de pensament que creu que els requeriments de vitamina C de l'ésser humà són molt més alts que els que normalment ingerim en la dieta. D'acord amb la seva teoria, consumim tan sols un 1-2 % de les quantitats òptimes de vitamina C, la qual cosa dona una hipoascorbèmia crònica que és la causa de moltes malalties. En paraules del propi Pauling la seva teoria es podria resumir en:

...la majoria de gent en el món té una malaltia relacionada amb una ingesta deficient d'àcid ascòrbic (vitamina C), una malaltia que s'ha anomenat

hipoascorbèmia. Aquesta malaltia sembla que ha aparegut a causa d'un accident en l'evolució que va tenir lloc fa molts milions d'anys. Els avantpassats de molts éssers humans [...] vivien en una àrea on els aliments assequibles proporcionaven quantitats molt grans d'àcid ascòrbic (molt grans en comparació amb les quantitats usualment ingerides actualment i molt més grans que les quantitats usualment recomanades pels metges i d'altres autoritats en nutrició.

Pauling l'any 1970 determinà la ingesta de vitamina C dels goril·les en captivitat assumint que aquesta era la mateixa que en estat salvatge (on mengen molts menys fruits que en captivitat) i assumí que la quantitat de vitamina C que ingereixen en la seva dieta en captivitat era equivalent al requeriment de vitamina C d'aquests animals. A partir d'aquesta mesura i creient que els nostres requeriments de vitamina C són iguals que els dels goril·les, extrapola que el requeriment de vitamina C d'un home de 70 Kg és de 2 g/dia. Segons Pauling, hi ha moltes raons per assumir que l'alt requeriment de vitamina C prové principalment del sistema immunològic. La dieta dels nostres avantpassats, que eren bàsicament caçadors, contenia quantitats de vitamina C molt més altes que les recomanades per l'OMS. A més, els animals, com per exemple les rates, que poden sintetitzar la seva pròpia vitamina C freqüentment ho fan en quantitats de l'ordre de grams/dia. També s'ha observat un increment en les necessitats de vitamina C en les rates en situació de tensió (estrès), i un augment en diverses vegades la seva producció normal de vitamina C, en aquestes condicions. Hi ha un bon nombre d'estudis que permeten concloure que la vitamina C és efectiva per combatre algunes infeccions bacterianes i que té activitat antiviral i antitumoral. Per tal de prevenir o combatre constipats, Linus Pauling recomanà dosis de vitamina C de l'ordre de grams/dia. D'acord amb la seva teoria, la vitamina C reforça les defenses naturals de l'organisme humà (el sistema immunològic) i a més estimula la formació de col·lagen que impedeix la infiltració de la infecció. Pel que fa al càncer, els experiments duts a terme per Pauling amb pacients terminals mostraren que dosis de 10 g/dia incrementaven la supervivència d'aquests malalts. Els mecanismes proposats per explicar aquest efecte antitumoral són: *a*) La vitamina pot destruir algunes cèl·lules tumorals (per exemple, per acumulació de vitamina i formació de H_2O_2 en el tumor); *b*) pot incrementar l'eficàcia d'altres agents antitumorals; *c*) pot estimular el sistema immunològic; *d*) pot inhibir la infiltració del tumor per increment de la síntesi de col·lagen; *e*) pot inhibir les glicosidases lisosomals que són les responsables de la propagació dels tumors. A més, s'ha comprovat que els malalts de càncer tenen un nivell molt baix de reserva de vitamina C, la qual cosa indica que tenen un requeriment més elevat d'aquesta vitamina. Molts estudis clínics posteriors semblen confirmar l'efecte anticancerígen de la vitamina C.

Avui en dia tot i que es recomanen dosis d'1 g/dia de vitamina C per combatre els constipats, es considera que no hi ha suficient justificació per recomanar-ne dosis tan altes com a suplement de la dieta en l'individu sa. A més, estudis posteriors fets per altres autors han demostrat que si la ingesta de vitamina C és superior a 80-100 mg/dia, l'excés s'excreta quantitativament a través de l'orina, la qual cosa indica que les reserves de vitamina C als diferents teixits estan saturades.

La vitamina C està involucrada en un nombre sorprenentment gran de mecanismes biològics. Majoritàriament les reaccions on s'ha vist que la vitamina C té un paper important com a transportador d'electrons són les hidroxilacions. Especialment el seu paper està clarament establert en les reaccions d'hidroxilació catalitzades per enzims que contenen coure o ferro, com per exemple les reaccions d'hidroxilació necessàries per a la síntesi del col·lagen. A més, en estudis *in vitro*, s'ha vist que augmenta l'activitat d'un gran nombre d'altres enzims, tot i que es creu que és degut a un efecte reductor no específic més que no pas a una funció metabòlica ben definida.

LA DIVULGACIÓ DE LA SEVA CIÈNCIA I EL SEU PENSAMENT

Són pocs els científics que es decideixen a explicar la seva ciència de manera que es pugui entendre, Pauling n'és un. La seva principal contribució a la química és l'obra *The Nature of the Chemical Bond*, un llibre molt complet, molt ben documentat i molt ordenat; també va escriure llibres de text per a estudiants: *Introduction to Quantum Mechanics* (amb E. B. Wilson, Jr.), *General Chemistry, College Chemistry* i *The Architecture of Molecules* (amb R. Hayward). Escrigué llibres sobre medicina preventiva i els dos ja esmentats referits a la vitamina C. Les seves idees polítiques, les expressà brillantment en el llibre *No More War!*

Pauling morí a noranta-tres anys gaudint d'unes facultats envejables per la seva edat. Com ell deia, viure molt és important, però ho és molt més morir sa. Pauling fou un home del seu temps, sempre compromès amb la ciència i la història de la seva època. Nasqué amb el segle i morí l'última dècada, però no fou un espectador del segle XX, li devem molts dels grans avenços científics d'aquest segle.

La seva obra ocupa moltes pàgines en la història de la ciència, però en transcendeix perquè totes les seves aportacions estan vigents i s'estudien en tots els llibres de química, bioquímica i medicina.