

WATSON I CRICK, 1953: DOGMA CENTRAL DE LA GENÈTICA MOLECULAR

Antoni Romeu; Antoni Rojas; Teresa Segués

Facultat de Química. Departament de Bioquímica i Biotecnologia.
Universitat Rovira i Virgili. Tarragona

Paraules clau: *ADN, Gen, Watson i Crick, Història de l'ADN*

Watson and Crick, 1953: central dogma of molecular genetics

Abstract: *The studies of O.T. Avery, C.M. MacLeod and M. McCarty (1944) on the chemical nature of the substance inducing transformation in pneumococcal types, as well as the induction of genetic transformations by means of DNA are described. These results in favour of DNA as the molecule responsible for cell transformation, were in direct contrast with the conservatism of the 1940s. The history of DNA started in 1869 with Meischer's discovery. Eighty years later, in 1950 E. Chargaff showed the chemical specificity of DNA. However, The true genetic role of DNA was finally established by R.E. Franklin, M.H. Wilkins, J.D. Watson and F. Crick's structural studies in 1953.*

Key words: *DNA, Gene, Watson and Crick, DNA history*

L'ADN, molècula portadora d'informació genètica

El 1928 comença la història sobre el descobriment de la naturalesa química dels gens. Els treballs de F. Griffith sobre l'infecció de ratolins amb *Streptococcus pneumoniae* van centrar l'àmbit d'estudi. El pneumococ és un dels agents productors de la pneumònia humana i també és molt patògen en el ratolí. Als anys 30, hom era coneixedor de l'existència de dues classes, morfològicament diferents, de pneumococs, el tipus normal S i el tipus mutant rugós R. D'acord amb les característiques bioquímiques del bacteri, la variant R del pneumococ no és patògena ni per a l'home ni per al ratolí. Així doncs, F. Griffith va aïllar una d'aquestes soques de pneumococs mutants R no patògens, i òbviament va observar que no mataven als ratolins que eren sotmesos als seus efectes. Però en el conjunt dels seus estudis també va observar, amb gran sorpresa, que quan tractava un grup de ratolins amb una injecció d'una barreja constituïda per pneumococs de la classe R (no patògens) i per una mostra de l'estirp normal S (patògena) prèviament morta per l'acció del calor, resultava que es morien tots els ratolins del grup experimental. Aleshores, Griffith va aïllar i caracteritzar les bacteries presents a la sang dels ratolins morts i arribà a la conclusió que la presència de les mostres de bacteries de la variant patògena S, mortes per calor, havien produït una transformació permanent a les bacteries vives i no patògenes R, fins al

punt de restaurar la patogenicitat de la variant R. El 1931 es van confirmar aquests resultats experimentals (Hotchkiss, 1949; vegeu també la revisió de Florkin, 1975).

A partir d'aquets treballs esmentats sobre la transformació cel·lular, O.T. Avery i els seus col·laboradors C.M. MacLeod i M.J. McCarty de l'Hòspital de l'Institut Rockefeller de Nova York, es van proposar estudiar l'agent bioquímic responsable de la capacitat de transformar una bactèria no patògena en patògena. Aquests autors van començar fraccionant l'extracte de pneumococ de la variant patògena S, el qual contenia el principi de transformació. Avery, MacLeod i McCarty observaren que podien eliminar proteïnes, lípids, polisacàrids, i àcid ribonucleic de l'extracte infeccios mitjançant un conjunt de mètodes químics, sense minimitzar el poder de transformació dels mutants R en el tipus salvatge S. Mitjançant ulteriors purificacions d'extractes, aquests autors van arribar a la conclusió que el principi transformant era l'ADN i que la quantitat necessària per a produir la transformació era extremament petita. Endemés, l'ADN extret d'un cultiu de bacteris S, descendent d'una bactèria que havia estat transformada anteriorment a partir d'una cèl·lula R, era també capaç de produir una transformació R en S (Avery *et al.*, 1944)

Així doncs, es va demostrar que l'ADN extret de la bactèria donant restaurava de forma permanent la patogenicitat de la bactèria R i per tant que l'ADN havia de ser el portador de l'herència. Arran d'aquests estudis Oswald Theodore Avery és considerat el descobridor del paper de l'ADN en les mutacions experimentals, la qual cosa fou un pas important per arribar a descobrir la funció d'aquest àcid nucleic.

La publicació de les conclusions d'Avery, MacLeod i McCarty el 1944 provocà una gran sorpresa i força excepcicisme en l'ambient científic de l'època, atès que no hi ha coneixement que ningú hagués considerat prèviament la possibilitat del paper de l'ADN com a responsable directe de la transmissió de la informació. Es pot admetre, però, que feia temps que hom sospitava que l'ADN exercia alguna funció en els processos hereditaris, sobretot després que R. Feulgen demostrés el 1924 que el DNA és el component principal dels cromosomes. Però les opinions que aleshores predominaven sobre la naturalesa molecular de l'ADN feien completament inconcebible que l'ADN pogués ser un portador de la informació hereditària. En primer lloc, perquè els anys trenta es creia que cada molècula d'ADN era un polímer repetitiu d'una classe d'unitat tetranucleotídica (compost per residus d'àcids adenilic, guanidílic, timidílic i citidílic).

També els anys quaranta es creia de manera generalitzada que el tetranucleòtid era la unitat bàsica que es repetia al llarg del polímer d'ADN, en el qual les quatre bases púriques i pirimidiques es repetien en seqüència regular. Per tant, l'ADN era considerat com una macromolècula monòtonament uniforme que, com altres polímers monòtons. La presència universal de l'ADN en els cromosomes era, doncs, generalment explicada en termes purament fisiològics i estructurals. Quant a les molècules portadores de la informació genètica, es pensava que aquestes eren les proteïnes. Les proteïnes, amb molta grandària molecular i compostes per vint aminoàcids, semblaven molècules més adients per a desenvolupar un paper genètic.

El coneixement, des de principis de segle, de les grans diferències en l'especificitat de l'estructura entre proteïnes heteròlogues del mateix organisme o entre proteïnes homòlogues d'organismes diferents, feien d'aquestes molècules les candidates ideals a ser les molècules portadores d'informació, el missatge de les quals estaria format per un "alfabet" de vint aminoàcids. En canvi referent a l'ADN, la teoria del tetranucleòtid feia

pensar que únicament hi podria haver 256 classes de molècules d'ADN, atès que existeixen 256 possibles combinacions de les quatre bases en un tetranucleòtid. Amb aquesta idea de l'ADN, hom es preguntava com es podria aleshores expressar la complexitat dels gens, utilitzant una capacitat d'informació tant limitada.

La dificultat conceptual d'assignar el paper genètic a l'ADN no va passar per alt a l'observació d'Avery, Macleod i McCarty; així, en la conclusió del seu article original contenia l'afirmació: "Si els resultats del present estudi sobre la naturalesa del principi transformant es confirmen, aleshores es pot considerar que els àcids nucleics posseeixen una especificitat biològica amb unes bases químiques que encara no estan determinades" (Avery *et al.*, 1944).

Per tant, la identificació del principi transformant del pneumococ l'any 1944 es va rebre amb total escepticisme conservador i no va conduir a l'acceptació immediata de l'ADN com a material genètic. Una primera i lògica objecció contra aquesta identificació fou que malgrat la puresa de l'ADN transformant utilitzat per Avery, l'extracte d'àcid nucleic afegit podia encara contenir traces de proteïna contaminant, la qual proteïna seria realment el principi actiu, i per tant el factor responsable dels canvis R en S.

Aquesta crítica fou motivada en part pel record d'un famós error comès vint anys abans per Willstätter, que pretenia haver obtingut preparacions d'enzims lliures de proteïna (vegeu Haldane, 1965). Willstätter va arribar a la conclusió que els enzims no són proteïnes i, donada la seva excel·lent reputació de bon bioquímic, l'estudi sobre els enzims es va retardar uns deu anys. El 1944 el fantasma de l'error de Willstätter va contribuir també a retardar l'estudi dels gens uns altres deu anys.

Com a prova de l'existència de l'esmentat escepticisme conservador del pensament dels contemporanis estudiosos de la genètica, un assaig escrit per A.E.Mirsky el 1950 (sis anys després de la publicació del descobriment d'Avery), encara feia esment dels dubtes sobre si l'ADN és el agent actiu responsable de la transformació cel·lular. En anys posteriors el grup d'Avery va corroborar experimentalment el resultat que veritablement l'ADN era l'agent transformant dels pneumococs. El 1949 H. Taylor també va aportar dades experimentals a favor dels resultats d'Avery. Finalment, però, els estudis estructurals sobre l'ADN dels anys cinquanta, van fer possible poder comprendre el paper informatiu de l'ADN; aleshores ja no van ser necessàries més proves químiques per tal de d'evidenciar que l'ADN és una molècula portadora d'informació (Clark, 1945).

Origen històric del descobriment de l'estructura de l'ADN

La història del descobriment de l'ADN, comença amb la identificació d'un compost fosfòric orgànic en cèl·lules riques en matèria nuclear. El descobriment fou realitzat fa més d'un segle per Friedrich Miescher, metge suís que es trobava treballant al laboratori del químic i fisiòleg alemany Felix Hoppe-Seyler a la Universitat de Tübingen. El 1869, F. Miescher va començar l'estudi en leucòcits obtinguts del pus dels embenats de pacients en postoperatori, tractant-los amb àcid clorhídric i obtenint així el nucli cel·lular. En afegir una solució alcalina als nuclis purificats es formava un precipitat i l'anàlisi química del qual demostrava que contenia carboni, hidrogen, oxigen, nitrogen i un alt percentatge de fòsfor.

Miescher va anomenar aquesta substància nucleïna i després cromatina (vegeu Kornberg, 1978).

El progrés en la determinació de l'estructura de la nucleïna va ser molt lent i fou els anys trenta, més de seixanta anys després del seu descobriment, quan Albrech Kossel i Phoebus Levene realitzaren els estudis químics que establirien el caràcter àcid de la nucleïna, i canviaren el seu nom pel d'àcid nucleic, concretament àcid desoxiribonucleic (ADN). Aquestes anàlisis químiques van servir per a determinar que la subunitat repetitiva de l'ADN és un nucleòtid que conté un sucre (2'-desoxi-D-ribose), un grup fosfat i una base nitrogenada heterocíclica. Posteriorment P. Levene també va determinar l'estructura del nucleòtid, formada per la unió d'un sucre, d'un fosfat i d'una base. De fet, però, la composició de les bases de l'ADN no es va determinar fins vuitanta anys després del seu descobriment, a finals dels anys quaranta, quan s'inventà la tècnica de cromatografia en paper (vegeu Davison, 1980). Erwin Chargaff emprant aquesta tècnica cromatogràfica va determinar el tipus de bases constituents de l'ADN. Dues d'aquestes bases, l'adenina (A) i la guanina (G) són púriques, mentre que les altres dues, la citosina (C) i la timina (T), són pirimidíniques. En aquell moment no es va poder comprendre el significat de la composició de l'ADN (Chargaff, 1950), i malgrat haver-hi raons per creure que l'ADN podria ser el material genètic, hi havia encara més raons per assignar aquest paper a les proteïnes.

Chargaff va publicar les dades dels seus estudis sobre la composició de l'ADN el 1950 (Chargaff, 1950) en un article en el qual hom pot trobar la següent frase: "Els resultats ajuden a refutar la hipòtesi del tetranucleòtid. No obstant això, és notable —si és més que accidental, encara no es pot dir— que en tots els àcids nucleics examinats fins a la data les raons molars del total de purines al total de pirimidines i també d'adenina a timina, i de guanina a citosina, eren properes a la unitat". Aquesta frase fou el primer anunci d'un aspecte estructural important de l'ADN: malgrat les àmplies variacions de composició en el percentatge de les quatre bases entre els diferents tipus d'ADN, la proporció molar d'adenina és sempre quasi igual a la de timina i la proporció molar de guanina és sempre quasi igual a la de citosina.

La notable equivalència de bases nucleotídiques que Chargaff va fer notar, suggereix que aquest autor ja sospitava que era un reflex d'algun aspecte significatiu de l'estructura de l'ADN. Però la seva prudència en dir que l'esmentada regla d'equivalència era més que accidental, avui fa pensar que Chargaff no sospitava la naturalesa dels condicionants estructurals de l'ADN.

Model d'estructura de l'ADN de Watson i Crick

Un desenvolupament clau que conduí al descobriment de l'estructura de l'ADN fou l'aplicació amb èxit de la cristal·lografia de raigs X a les macromolècules biològiques. Aquesta tècnica havia començat el 1912 amb l'estudi de sals inorgàniques simples i fou aplicada gradualment a molècules orgàniques cada vegada més complexes.

Un dels primers autors que van donar una idea de l'estructura tridimensional de l'ADN fou W.T. Astbury (Kornberg, 1978), que també va ser un pioner en els estudis cristal·logràfics de proteïnes. Durant els anys quaranta, Astbury va pendre algunes fotografies de difracció de raigs X de l'ADN, que li van permetre confirmar la seva hipòtesi

que el polinucleòtid és una pila de nucleòtids plans amb una distància internucleòtida de 3,4 amstrongs.

Tres equips investigadors van agafar el fil de les anàlisis cristal·logràfiques de l'ADN d'Astbury. Un equip estava format per L. Pauling i els seus col·laboradors, que acabaven de resoldre amb èxit l'estructura secundària de proteïnes, la qual cosa els va animar a aplicar les mateixes tècniques a l'ADN. Els esforços de Pauling no assoliren l'èxit, car el 1953 proposà una estructura de l'ADN que es va demostrar errònia tan aviat com va ser publicada. El segon equip, treballant sota la direcció de M.H. Wilkins, va assolir un important avenç tècnic: preparant fibres d'ADN molt orientades, per tal d'obtenir una fotografia de difracció de raigs X que mostrava una riquesa de detalls no vistos anteriorment (vegeu Watson, 1969). En una fotografia presa per Rosalind Franklin, hi havia aspectes que confirmaven les dades cristal·logràfiques publicades anteriorment per Astbury (Franklin, 1953).

Durant l'hivern de 1952-1953 Wilkins i els seus col·laboradors estaven encara tractant de convertir les seves dades en una estructura molecular raonable quan l'esmentada fotografia de R. Franklin fou vista per James Watson i Francis Crick, el tercer equip que estava aleshores buscant l'estructura de l'ADN. Watson i Crick, treballant amb fotografies de raigs X de molt baixa qualitat, havien considerat una diversitat d'estructures possibles, però havien estat incapaços d'arribar a conclusions definitives. Va ser la fotografia de raigs X de Rosalind Franklin la que els va donar la clau. Poques setmanes després havien establert l'estructura de l'ADN. L'abril de 1953 Watson i Crick publiquen les seves conclusions sobre l'estructura de l'ADN en el mateix número de *Nature* (Watson i Crick, 1953) en què Wilkins i els seus col·legues presentaven dades de raigs X d'aquesta estructura.

El model de la doble hèlix de l'ADN de Watson i Crick permet explicar les lleis de Chargaff i dona les claus de la replicació. En la publicació de la revista *Nature* (figura 1), Watson i Crick van acabar descrivint la doble hèlix mitjançant una de les frases que hom podria considerar de les més suggerents de la literatura científica: "No s'ha escapat a la nostra observació que l'aparellament específic que hem postulat suggereix immediatament un mecanisme per a copiar el material genètic".

A partir de la fotografia de raigs X de Franklin, Watson i Crick van arribar directament a les següents conclusions: 1) la cadena polinucleòtida de l'ADN té la forma d'una hèlix regular; 2) l'hèlix té un diàmetre d'aproximadament 20 amstrongs; 3) l'hèlix dona una volta completa cada 34 amstrongs al llarg de la seva cadena, la qual cosa està d'acord amb la distància de 3,4 amstrongs d'Astbury, i 4) l'estructura helicoidal de l'ADN presenta dues cadenes polinucleòtides.

D'altra banda, Watson i Crick partien de la hipòtesi de treball que l'ADN és el material genètic; així, van imposar alguns condicionants estructurals al seu model. Van pensar que si l'ADN ha de contenir la informació hereditària, aquesta ha d'estar inscrita com una seqüència específica de quatre bases al llarg de la cadena polinucleòtida, aleshores l'estructura molecular de l'ADN ha de ser capaç d'acomodar-se a qualsevol seqüència arbitrària de bases al llarg de les seves cadenes de polinucleòtids. En cas contrari, la capacitat de l'ADN com a portador d'informació estaria seriosament limitada.

Aquest plantejament els va portar a la idea que l'hèlix de dues cadenes podria tenir un diàmetre constant si existís una relació complementària entre les dues piles de nucleòtids, i que juntament amb una sèrie de ponts d'hidrogen entre les bases púriques i pirimidiques

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

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

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

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

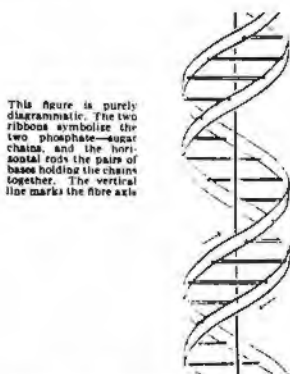
We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate di-ester groups joining 5-n-deoxyribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 Å, in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

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

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

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

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for



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

guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

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

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

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

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

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

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

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

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

¹ Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, 171, 369 (1952); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, 39, 84 (1953).

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

³ Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Jitoseman, G., and Chargaff, E., *Biochem. Biophys. Acta*, 9, 492 (1952).

⁴ Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, 28, 201 (1955).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1, Nucleic Acids, 86 (Camb. Univ. Press, 1947).

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

Figura 1. Article original de Watson i Crick. WATSON, J.D.; CRICK, F.H.C. (1953), "A structure for deoxyribonucleic acid", *Nature*, 171, 737

l'estructura assoleix una estabilitat termodinàmica. Tot plegat es pot assolir amb un plantejament de dues cadenes antiparal·leles (vegeu Watson, 1969).

James Watson va presentar l'estructura de Watson i Crick de l'ADN en el Simposi de Cold Spring Harbor de 1953. Ningú dels qui escoltaven la conferència de Watson en aquella reunió va necessitar massa imaginació per a adonar-se que començava la nova era de la genètica. La hipòtesi de Watson i Crick aviat fou desenvolupada i estesa fins a desembocar en el que Crick denominà el dogma central de la genètica molecular, que estableix que la informació genètica flueix de l'ADN a l'ARN i d'aquest a la proteïna.

El 1962, Watson, Crick i Walkins compartiren el Premi Nobel pel descobriment de l'estructura de l'ADN. Rosalind Franklin va morir víctima de càncer abans de la concessió de l'esmentat premi; si hagués viscut, probablement a ella també l'hi hauria correspost la seva part d'honor pel descobriment de l'estructura de l'ADN.

Bibliografia

- AVERY, O.T.; MACLEOD, C.M.; McCARTY, M. (1944), "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus types III", *J. Exp. Med.*, 79, 137-152.
- CHARGAFF, E. (1950), "Chemical specificity of the nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation" *Experientia*, 6, 201.
- CLARK, L.; MEDAWAR, P.B. (1945), *Essays in Growth and Form*, Oxford, Oxford Univ. Press.
- DAVISON, J.N. (1980), *Bioquímica de los ácidos nucleicos*. 8a ed., Barcelona, Reverté.
- FLORKIN, M. (1975), *A history of biochemistry*. Amsterdam, Elsevier.
- FRANKLIN, R.E.; GOSLING, R. (1953) "R-X, DNA", *Nature*, 171, 740.
- HALDANE, J.B.S. (1965), *The Enzymes*. Cambridge, MIT Press.
- HOTCHKISS, R.D. (1949), "Cyclical behavior in pneumococcal growth and transformability occasioned by environmental changes", *Proc. Natl. Acad. Sci. Wash.*, 40, 49-54.
- KORNBERG, A. (1978), *Síntesi del DNA*, Madrid, H. Blume.
- WATSON, J.D.; CRICK, F.H.C. (1953), "A structure for deoxyribonucleic acid", *Nature*, 171, 737.
- WATSON, J.D. (1969), *The double helix*. Nova York, Mentor Books.