

Les inattendus de la double hélice

JEAN ROSSIER

Nul ne pouvait prévoir, ni l'extraordinaire pouvoir explicatif de la découverte de l'ADN, ni l'étendue de ses applications théoriques et pratiques.

Francis Crick et James Watson ont précisé, en 1953, la structure de l'ADN : le prix Nobel de médecine et de physiologie a couronné leurs travaux en 1962, un délai normal entre la publication et l'attribution du prix.

Il n'y a pas d'article en biologie moderne plus important que celui de l'ADN : son immense impact est un premier inattendu. Dans leur plus folle mégalomanie, et même si la modestie n'était pas leur qualité première, J. Watson et F. Crick n'imaginaient pas l'impact et les prolongements de leur découverte en biologie.

On peut imaginer les mathématiques actuelles sans démonstration du théorème de Fermat. On peut penser que la physique continue à se développer sans que les quatre forces (l'électromagnétisme, la gravitation, les interactions faibles et fortes) soient unifiées en une seule et même loi. On peut étudier les propriétés des étoiles sans connaître les détails du Big Bang, mais on ne peut pas imaginer la biologie actuelle sans l'ADN. Toute la biologie est fondée sur le processus qui transforme les informations du génome en protéines, les éléments des organes qui nous constituent.

LA MIRACULEUSE STRUCTURE DE L'ADN

La structure de la double hélice est merveilleusement adaptée à la reproduction de l'information qu'elle renferme. Ses deux brins s'enroulent l'un autour de l'autre, et si l'on tire un brin d'un côté et l'autre brin de l'autre, en ouvrant la double hélice comme une fermeture éclair, on obtient deux brins, et ces deux brins sont copiés dans l'organisme pour donner deux fois deux brins ; ce processus se répète des milliards de fois.

Les deux brins d'ADN sont constitués de bases empiilées : l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C) et la guanine (G). Ces bases sont appariées dans

les deux brins complémentaires : en face d'une adénine (A) d'un brin est associée une thymine (T) de l'autre brin, en face d'une guanine (G) se trouve une cytosine (C). Cette complémentarité explique la bonne duplication de la double hélice.

Autour du mécanisme de copiage, un grand nombre de systèmes s'assurent que la copie est «conforme», et qu'elle conserve intacte l'information.

LE CHEMINEMENT VERS LA DÉCOUVERTE

Le véhicule transmettant l'information était baptisé gène, mais les biologistes ignoraient sa structure. Ils savaient, depuis Mendel, que certains caractères passaient d'une génération à l'autre, que si les parents avaient les yeux bleus, les enfants avaient une meilleure chance d'avoir les yeux bleus. Au début des années 1920, les biologistes pensaient que ces gènes étaient des protéines, qui, par recopie de leurs formes, induisaient des protéines filles ressemblantes.

Dans les années 1940, une idée apparaissait : les acides désoxyribonucléiques (en abrégé, ADN) constituent l'échafaudage portant les gènes. Un microbiologiste américain, Avery, qui travaille à l'Université Rockefeller, observe que lorsque l'on injecte à des souris un pneumocoque (la bactérie qui provoque une pneumonie), celui-ci tue toutes les souris ainsi infectées. Quand il injecte un autre type de pneumocoque, bénin, les souris sont un peu malades, mais ne meurent pas. Quand il tue par chauffage le pneumocoque virulent et le réinjecte à des souris, elles ne sont pas affectées. Le pneumocoque virulent est bien détruit par la chaleur.

Dans un second temps, Avery mélange les pneumocoques bénins vivants aux pneumocoques toxiques tués. À sa grande surprise, le mélange est dangereux. Quel facteur est-il passé du pneumocoque virulent au pneumocoque

bénin ? Après de multiples purifications chimiques, Avery conclut que l'acide désoxyribonucléique, est le responsable : l'ADN passe d'un pneumocoque à l'autre. C'est la première démonstration, en 1944, que l'ADN contient une information qui, transférée, rend dangereux le pneumocoque bénin.

Les travaux d'Avery n'ont pas un très grand retentissement, d'abord parce qu'il n'y croit pas tellement lui-même et de plus, parce que, dans sa préparation d'ADN, il subsiste des protéines qui peuvent, pense-t-on, transférer l'infection.

Quelques dix ans plus tard, un groupe, dirigé par deux physiciens, Max Delbrück et Salvador Luria, étudie ce qu'on appelle le phage. Le phage est un virus, et comme tout virus, incapable de se développer tout seul : il doit, pour vivre et se reproduire, infecter une cellule hôte, une bactérie par exemple. Les bactéries infectées par les phages meurent et les phages se reproduisent. La question est posée : où réside l'information qui permet au virus de se reproduire et de tuer une bactérie ? Est-ce la coque du virus (formée de protéines) ou est-ce cet acide désoxyribonucléique, situé à l'intérieur du virus, dans la capsule ? En utilisant des produits marqués, les biologistes suivent l'ADN à la trace et montrent, en 1952, que l'acide désoxyribonucléique est responsable de la transformation des bactéries. On est alors sûr que, comme le pressentait Avery, c'est l'ADN qui porte l'information.

Dès lors, le monde biologique traque le support de l'information génétique. À Cambridge, le physicien Lawrence Bragg, au Laboratoire Cavendish, pense à utiliser la cristallographie pour avoir la structure à trois dimensions des molécules biologiques. Dans ce laboratoire de physiciens, travaille un jeune Anglais, arrogant, brillant, buveur, parleur, coureur : Francis Crick. Lawrence Bragg, exaspéré par ce comportement, pense que F. Crick parle trop, et songe à s'en débarrasser. À 36 ans, il aurait dû avoir fini sa thèse depuis plusieurs années.

F. Crick s'intéresse plus aux protéines qu'à l'ADN. Dans ce laboratoire, Max Perutz et John Kendrew ont été les premiers à déterminer la structure tridimensionnelle de deux protéines vitales, l'hémoglobine et la myoglobine. L'hémoglobine, la protéine de nos globules rouges et la myoglobine, celle qui constitue nos fibres musculaires. F. Crick travaille avec M. Perutz sur la structure de l'hémoglobine, mais ce n'est pas un expérimentateur assidu, et il préfère discuter. Dans ce microcosme, arrive James Watson, jeune postdoc américain envoyé par Delbrück et Luria, ambitieux, excentrique, et plus mauvais expérimentateur que F. Crick, si c'est possible. À Cambridge,

il se persuade de l'importance biologique du transfert de l'information génétique et se lie d'amitié avec F. Crick. J. Watson a toujours besoin de discuter et F. Crick, de parler. Les premières images aux rayons X de l'ADN ont été faites par Rosalind Franklin et Maurice Wilkins, à Londres. Nos deux bravados se les procurent, cherchent à les interpréter, et pensent que ce doit être une hélice. Durant deux ans, ils s'évertuent à en imaginer la structure.

L'hélice est une structure biologique connue, en particulier par Linus Pauling, car elle s'accommode des liaisons faibles qui sont la règle en biologie. De nombreuses protéines ont cette structure. Il est étonnant que Pauling n'ait pas découvert la structure de l'ADN. Les raisons sont, pour une part politiques. Pauling ne peut communiquer avec la communauté biologique européenne parce qu'il est cloî-tré aux États-Unis : en plein maccarthysme, Linus Pauling, contre la guerre froide et la course aux armements, subit les foudres du FBI, et son passeport lui est confisqué.

On pense alors que l'ADN est une sorte de polymère, analogue au nylon, avec les bases A, T, C, G, qui se répètent de façon monotone, sans qu'information spécifique à l'individu soit contenue dans la répétition. J. Watson et F. Crick cherchent «à tâtons» la bonne structure et réussissent : ils placent les deux hélices l'une en face de l'autre, avec, au contraire de Pauling, les phosphates à l'extérieur (les phosphates, chargés, peuvent inter-agir avec l'eau, avec les sels, ce qui neutralise leur répulsion) et les bases, qui elles ne sont pas chargées, sont appa-riées, A en face de T et C en face de G. Après de multiples discussions dans les bars de Cambridge et des essais avec des boîtes de cornflakes et des fils de fer, nos comparses sont certains, à juste titre, d'avoir la bonne configuration.

Les travaux de Chargaff ont aussi inspiré nos deux héros. Chargaff, chimiste sérieux (pléonasme) avait remarqué que le rapport AT/CG , donc l'ensemble $A + T$ divisé par l'ensemble $C + G$, était varié suivant les espèces, mais que les concentrations en adénine et en thymine, comme celles de cytosine et de guanine, étaient toujours égales. Le modèle de J. Watson et F. Crick explique ces proportions.

J. Watson décrit alors, par lettre, à Delbruck et Luria, ce qu'il a découvert en une nuit et proclame à ses conquêtes féminines : «Je vais avoir le prix Nobel.» L'article sur la structure de l'ADN est écrit et envoyé à *Nature* en avril 1953, avec un article de M. Wilkins expliquant les structures, et un de R. Franklin qui décrit les images aux rayons X. Il est inat-tendu, de publier un article sans une seule



Francis Crick, à gauche, et James Watson sourient d'aise devant leur montage de l'ADN.

expérience, les seules expériences étant prises dans les deux articles qui suivent... J. Watson n'en est pas à une incon-gruité près.

Le grand mérite de J. Watson et F. Crick est d'avoir dissocié la molécule d'ADN portant l'information, des molécules produits de l'information, les protéines. Cette idée d'une dissociation de la nature des molécules portant et produisant l'in-formation avait déjà été émise, en 1942, par un autre physicien, Schrödinger. On trouve ici un autre inattendu : ce ne sont pas toujours les biologistes qui font les découvertes en biologie, ce sont souvent des scientifiques d'une autre discipline qui apportent de nouvelles idées. Les bio-logistes n'ont pas toujours un recul suf-fisant pour découvrir le fondement des choses. Cette découverte montre aussi l'importance des techniques physiques pour étudier le vivant. Le siècle pro-chain sera certainement le siècle de la biologie, et les biologistes continueront à tirer profit des approches physiques.

LA CRÉATION DE L'ADN

Le mystère de la vie n'en reste pas moins entier. Connaissant la première molécule d'ADN, il serait possible d'imaginer tout l'ensemble de la vie ; le problème est de savoir comment est apparue cette molé-cule. La Terre s'est constituée il y a quatre milliards et demi d'années : elle est alors trop chaude pour permettre la vie. Elle se refroidit et, il y a trois milliards et demi d'années, apparaît la vie. Au départ, pense-t-on, il y a des protéines, des acides ribonucléiques qui se sont associés pour élaborer la première molécule d'ADN. Comme celle-ci peut se recopier auto-

matiquement et sans erreurs, la vie peut évoluer. Sans la molécule d'ADN, il n'y a pas d'évolution possible, pas de vie. L'as-trophysicien Fred Hoyle et F. Crick pré-tendent, faute d'un mécanisme de génération endogène, que l'ADN est issu d'une autre planète, voire d'un autre Système solaire. La question reste ouverte, et elle est importante.

Après F. Crick et J. Watson, F. Jacob, J. Monod et A. Lwoff, à l'Institut Pasteur, élucident, vers 1960, le «grand passage» de l'information génique au produit du gène. L'ADN utilise, pour transmettre son information, l'ARN messager, et la tra-duction de cet ARN messager donne les protéines. Pour cette découverte, le prix Nobel leur est décerné en 1965. C'est un grand moment pour la France qui est dans une situation scientifique désas-treuse : entre les deux guerres, la recherche a été étouffée par le conven-tionalisme.

LES PROLONGEMENTS INATTENDUS

F. Crick et J. Watson ont pressenti l'ap-port de la découverte de l'ADN au méca-nisme de l'évolution darwinienne. Il était clair que le produit de l'information, les protéines, ne pouvait modifier le support de l'information, le génome. Cette vision lamarckienne dévoyée, le lissenkisme stalinien contre lequel s'est courageu-sément battu Jacques Monod n'a été éra-diquée que grâce aux apports de la biologie moléculaire. Ce n'est pas la fonc-tion qui crée l'organe, c'est la sélection d'un petit avantage qui est apparu avec de nouveaux gènes où une, deux ou trois bases ont été changées.