

Génétique classique et génétique moléculaire : un cas de réduction ?

Qu'est-ce que la vie ?

Cours 5

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 β -D-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 rods 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^{4,5} 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**, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **39**, 84 (1953).

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

³ Chargaff, E., for references see Zamehof, S., Braverman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).

⁴ Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

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

La réduction théorique

La conception de la réduction théorique d'Ernest NAGEL (1961) :

Réduction homogène : la théorie à réduire ne contient pas de termes qui ne figurent également dans la théorie réduisante (ex. la loi de la chute libre de GALILEI et la mécanique de NEWTON)

Réduction hétérogène : la théorie à réduire contient des termes qui ne figurent pas dans la théorie réduisante (ex. thermodynamique et mécanique statistique : température, entropie)

Les conditions de NAGEL

(1) **Connectabilité** : Il doit être possible de connecter les termes théoriques des deux théories. Ex. la redéfinition de la température et de l'entropie dans la mécanique statistique $\langle E \rangle = 3kT/2$, $S = k \ln \Omega$

Principes pont (bridge principles) :

$$\forall x (Bx \Leftrightarrow Px)$$

\Leftrightarrow : connexion biconditionnelle (si et seulement si)

B : terme de la théorie à réduire

P : terme de la théorie réduisante

Les conditions de NAGEL

(2) Dérivabilité

Il doit être possible de **déduire** les lois de la théorie à réduire à partir de la théorie réduisante (en utilisant les principes ponts)

Ex. Il est possible de déduire (approximativement) la loi de Boyle-Mariotte $pV = nRT$ à partir des lois de NEWTON à l'aide du principe pont $\langle E \rangle = 3kT/2$

La réduction et la génétique

Soit la théorie à réduire = la génétique classique

Les lois de MENDEL : **la première loi : ségrégation**

Trait dominant : B (p. ex. yeux bruns)

Trait récessif : b (p. ex. yeux bleus)

$BB \times bb$ (croisement des lignes pures)

F_1 : seulement Bb

F_2 : $BB : Bb : bb = 1 : 2 : 1$ (génotypes)

F_2 : $B : b = 3 : 1$ (phénotypes)

La réduction et la génétique

Les lois de MENDEL : **la deuxième loi : assortiment indépendant**

Traits dominants : A, B

Traits récessifs : a, b

AA BB x *aa bb* (croisement des lignes pures)

(F1) phénotypes : seulement AB

(F2) phénotypes : AB : Ab : aB : ab = 9 : 3 : 3 : 1

Deux problèmes

(1) Inexistence de principes ponts dû à la réalisabilité multiple

Ex. dominance (D) est réalisable par de nombreux mécanismes moléculaires (M_i)

$$\forall x (Dx \Leftrightarrow M_1x \vee M_2x \vee \dots M_nx)$$

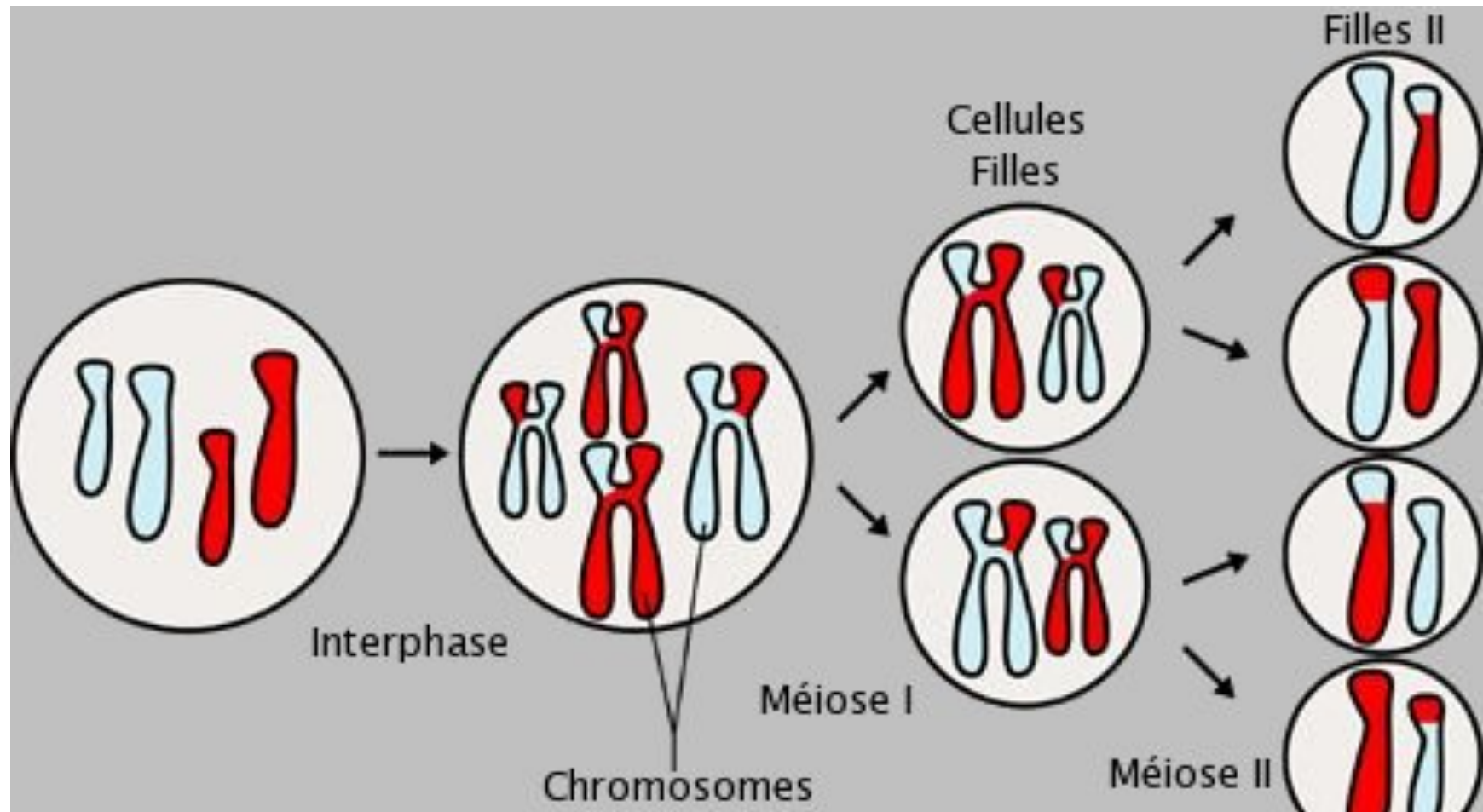
Même s'il était possible de spécifier un tel principe pont, on ne pourrait au mieux dériver qu'une **loi disjonctive** (qui ne sont pas des bonnes lois naturelles)

Deux problèmes

(2) La meilleure explication est fournie par la **cytologie**, plus précisément par la mécanique des chromosomes lors de la méiose, pas par la structure de l'ADN ou les mécanisme de l'expression des gènes etc.

Philip KITCHER (1984). 1953 and All That: A Tale of Two Sciences. *The Philosophical Review*, Vol. 93, No. 3. (Jul., 1984), pp. 335-373

La méiose



Explications non-réductives

Une explication réductive n'est pas toujours la meilleure explication. Parfois, elle ne nous donne que des détails non-pertinents (KITCHER: "gory details")

Une analogie d'Hilary PUTNAM : Il y a une explication parfaitement satisfaisante du fait qu'on ne peut pas pousser un bâton rond dans un trou carré. Cette explication n'exige aucune théorie physique, seulement la géométrie

Dans de tels cas, l'explication non-réductive est **plus générale** qu'aucune explication réductive parce que la première est applicable aux **différentes sortes de système**, quelle que soit leur composition matérielle

Explications non-réductives

Donc l'explication non-réductive atteint une meilleure **unification des phénomènes** que l'explication réductive
KITCHER pense, avec d'autres philosophes des sciences, que l'unification des phénomènes constitue la nature même de l'explication scientifique

Selon cette position, des explications non-réductive peuvent être préférables par rapport aux explications réductives parce qu'elles sont plus unifiées (Elles abstraient de la composition matérielles et par conséquence sont applicables à davantage de différentes sortes de système)

Récapitulation

La réduction de la génétique classique à la biologie moléculaire échoue donc pour des raisons qui sont similaires au cas de la théorie de la sélection (ou au cas des propriétés mentales) : la **réalisabilité multiple** des propriétés biologiques (fitness, dominance) empêche la réduction par des **principes ponts**, parce que ces derniers ont une forme **disjonctive**.

Mais même si l'on abandonne la théorie de la réduction de NAGEL il y a toujours des raisons de croire que nombre de théories dans les sciences spéciales ont une **valeur explicative** qui est **autonome** par rapport à la physique.

Récapitulation

La source de cette autonomie est le fait que typiquement les théories des sciences spéciales **abstraient** de nombreux détails moléculaires ou physiques et exposent une **unité des phénomènes naturelles** qui ne se manifeste qu'à un niveau élevé et qui est différente par rapport à l'unité physique de ces phénomènes. Souvent, des phénomènes qui apparaissent d'une façon homogène du point de vue de la biologie sont très hétérogène du point de vue physique ou moléculaire (e.g. la dominance dans la génétique ou la fitness dans la théorie de l'évolution).

Récapitulation

Mais cette **autonomie** n'est **pas** une autonomie **causale**, comme l'ont pensé de nombreux biologistes et philosophes. Il n'y pas de bons exemples de **propriétés émergentes** où l'émergence a un caractère ontologique (comme l'a envisagé C.D. BROAD, par exemple).

De plus, il n'y a pas de raison de croire qu'il existe une **macro-détermination causale**, c.à.d. une détermination des propriétés des parties d'un système par le système entier.

Autant que nous sachions, la **survenance** des propriétés biologiques sur les propriétés physiques est un fait. La survenance n'est pas consistante avec la macro-détermination (mais elle est consistante avec l'anti-réductionnisme !)

Récapitulation

Finalement, il faut se rappeler que tous ces arguments ne portent que sur le **réductionnisme épistémologique version 1** qui concerne la **réduction des faits biologiques**, y compris des faits universaux. L'argumentation considérée démontre qu'il existe de nombreux **faits** biologiques qui sont mieux expliqués par des principes biologiques non-réductibles à la physique.

Mais cette argumentation ne touche pas le **réductionnisme épistémologique version 2** selon lequel toutes les **propriétés** d'un système complexe (individuel) sont explicables (en principe) à l'aide des parties du système et de leurs interactions !