

Ornicar 27/28, 2979, 282-288.

LE VIVANT ET LA RÉVOLUTION MOLÉCULAIRE

par Jean Petitot

Depuis les travaux pionniers des années soixante, la biologie moléculaire s'est imposée par la compréhension profonde qu'elle offre du vivant, par le raffinement de ses méthodes expérimentales et de ses techniques de modélisation ainsi que par l'efficacité de son *engineering*. A travers cette triple réussite couplant le franchissement de seuils d'observation à la levée d'obstructions conceptuelles, la révolution moléculaire a pris le relais des révolutions relativiste et quantique.

A côté des cours spécialisés d'une part et des vastes réflexions épistémologiques comme celles de Jacob et Monod d'autre part, il était donc devenu urgent de disposer d'une introduction globale à ses problématiques de base. C'est ce que s'est proposé Antoine Danchin, un des meilleurs biochimistes théoriciens de la nouvelle génération.

Réussite pédagogique exceptionnelle due à une maîtrise parfaite du sujet, *Ordre et dynamique du vivant* vise — comme l'indique son sous-titre — à présenter aux non-spécialistes les «chemins» de la biologie moléculaire.

D'une lisibilité toute particulière, l'ouvrage comporte quatre parties. Dans les deux premières, Antoine Danchin reprend à grands traits l'histoire de la biologie pré-moléculaire, depuis l'hypothèse cellulaire de Schleiden et Schwann (1838). On sait que trois perspectives principales la dominent : 1. La théorie du métabolisme et de l'organisation cellulaire ; 2. la théorie (sélective) de l'évolution ; 3. la théorie combinatoire (mendélienne) de l'hérédité. Le problème était de coordonner la troisième à la première (i.e. de trouver les bases biochimiques de l'hérédité) afin de comprendre la seconde.

Le chemin fut assez long. Il fallait d'abord reconnaître les chromosomes comme supports de l'information héréditaire. Il fallait ensuite — et ce fait est souvent laissé dans l'ombre — établir un lien conceptuel entre la statistique mendélienne et la structure des chromosomes. C'est à l'école de Morgan qu'est due la démonstration que les unités — depuis appelées *gènes* — responsables des caractères génétiques étaient organisées en séquences *linéaires*. Le métabolisme cellulaire se réduisant, comme expression phénotypique, à une «usine»

à protéines, il devenait possible à partir de là de formuler l'hypothèse fondamentale «un gène - une protéine», et d'orienter l'ensemble de la recherche vers la découverte du processus génétique codant la synthèse des protéines. C'est ainsi qu'a pris naissance le «destin» de la biologie moléculaire gouverné par la métaphore axiomatique de programme, d'information et de codage.

Dans une troisième partie, constituant le coeur de l'ouvrage, l'auteur décrit l'essentiel de la biologie moléculaire proprement dite, l'enchaînement de ses concepts-clé et de ses tours de force expérimentaux. Le problème crucial était de définir les gènes autrement que par leur expression phénotypique (les protéines). Jusqu'aux années quarante (donc y compris encore à l'époque des Schrödinger) la biologie resta bloquée sur l'hypothèse de la nature *protéique* des gènes. Ce n'est qu'en 1946 que les expérimentations d'Avery conduisirent à reconnaître les acides *nucléiques* comme support de l'hérédité. A partir de là, tout s'enchaîne très vite. En 1948, Grick émet l'hypothèse que les gènes *codent* la séquence des acides aminés des protéines. L'hérédité est un «message», une transformation «linguistique» (une traduction) entre des séquences de nucléotides (ADN et ARN) et des séquences d'acides aminés. En 1952, Pontecorvo distingue entre unité génétique et unité (plus petite) de mutation (les futurs codons). En 1953 à partir des analyses de diffraction X de Wilkin et Franklin, Crik et Watson proposent la structure en double hélice de l'ADN. Cette morphologie très complexe est due à la structure des nucléotides. Les nucléotides de l'acide désoxyribonucléique sont composés d'un sucre (désoxyribose), d'un groupe phosphate permettant leur enchaînement séquentiel et d'un cycle aromatique azoté (dit base) qui les spécifie. Quatre bases interviennent dans l'ADN, deux pyrimidines : la thymine et la cytosine, et deux purines : l'adénine et la guanine. Or ces bases sont *complémentaires*. Elles s'associent deux par deux, l'adénine et la thymine d'une part, la guanine et la cytosine d'autre part. Cette complémentarité est la clé de la *stabilité* de la double hélice. La double hélice est composée de deux brins (de deux séquences de nucléotides), chacun devant sa stabilité à des forces de Van der Waals «d'empilement» des sucres, et chacun étant lié à l'autre par des liaisons hydrogènes entre bases complémentaires. Ce problème global entre stéréochimie est d'autant plus complexe que la structure secondaire de l'ADN est elle-même repliée en super-hélice et en torsades d'ordre supérieur dans les chromosomes. Il ne faut pas en effet oublier que l'ADN d'une cellule humaine comportant environ un milliard de paires de bases, sa dimension linéaire est de l'ordre de trois centimètres.

La difficulté théorique que résoud la double hélice est évidente. A partir du moment où l'ADN est constitué de deux brins complémentaires, il devient tout à fait imaginable et plausible de faire

l'hypothèse que sa *réplication* lors de la mitose s'effectue par séparation des brins et reconstitution automatique des brins complémentaires. Le processus réel est évidemment plus complexe. Partant d'une super-hélice circulaire, il exige d'abord un complexe enzymatique reconnaissant le site de la coupure initiale, ensuite une enzyme (l'ADN-polymérase) recopiant pas à pas chaque brin (le premier de façon continue et le second en sens inverse de façon discontinue), enfin une autre enzyme (ligase) recollant les fragments de réplication du second brin et refermant les brins sur eux-mêmes en fin de parcours. Ce processus s'effectue à environ 1.000 tours d'hélice par seconde.

Une fois élucidée la structure spatiale de l'ADN, il reste à comprendre comment il peut servir de base à la synthèse de protéines spécifiques. L'ADN contient *l'ensemble* de l'information génétique. S'il code pour la synthèse de protéines spécifiques, ce ne peut donc être qu'à partir d'une sélection des informations. D'où l'existence d'un second niveau, celui de la *transcription* où des messagers diffusibles transportent sur les sites opératoires (les ribosomes) des instructions « lues » simultanément en plusieurs points de l'ADN. C'est à Jacob et Monod qu'il revient d'avoir démontré l'hypothèse d'un ARN-messager entre l'ADN et les protéines. La transcription de l'ADN en ARN-messager (théorie des opérons) s'effectue à travers une ARN-polymérase, fixée sur le promoteur de l'opéron, dont l'action est inhibée par un répresseur. En présence d'un inducteur se fixant au répresseur et annulant son rôle inhibiteur, la transcription se trouve déclenchée. L'ARN jouit de la même structure et de la même complémentarité que l'ADN, sauf que le sucre y est le ribose (et non plus le désoxyribose) et que la thymine y est remplacée par une autre pyrimidine, l'uracile.

Le troisième niveau de l'« usine » moléculaire est celui de la *traduction* des messagers en effecteurs, c'est-à-dire celui du code génétique proprement dit. La base en est l'ARN de transfert porteur à la fois de nucléotides (anticodeurs) et d'acides aminés. Sa découverte a dérivé de la possibilité expérimentale d'introduire ou de déléter une base dans une séquence d'ARN-messager. Une telle « mutation » transforme *le cadre de la lecture* et rend la traduction non fonctionnelle. Les expériences décisives de Brenner et Crick montrèrent que l'introduction ou la délétion de *trois* bases rendait à nouveau la traduction fonctionnelle et restaurait un phénotype normal. D'où l'hypothèse que le code de lecture se trouvait rétabli, et que c'était donc un codon de trois nucléotides qui codait pour un acide aminé. Cette hypothèse fut confirmée en 1961 par les expériences de Nirenberg et Matthaei puis, ensuite, par de nombreux autres.

Cette succession de processus de réplication, de transcription et de traduction fait intervenir une « machinerie » enzymatique, cataly-

tique et régulatrice, très sophistiquée et posant des problèmes redoutables de stéréo-chimie, en particulier en ce qui concerne la régulation allostérique (c'est-à-dire par changement de conformation) introduite par Jacob, Monod et Changeux en 1963. Antoine Danchin la présente relativement en détails avec un grand sens de la mesure.

Dans une dernière et quatrième partie, il aborde alors des questions plus générales et montre comment les succès de la biologie moléculaire permettent d'y répondre de façon appropriée. Il revient sur les synthèses artificielles (en particulier des virus) prouvant qu'il n'existe aucune frontière entre la matière inerte et la matière vivante. A partir de l'exemple des antibiotiques et des vaccins anticipés, il indique les stratégies nouvelles de la biologie moderne, ses immenses possibilités thérapeutiques, mais aussi ses risques (en particulier dans le domaine des manipulations génétiques). Mais le chapitre épistémologiquement le plus intéressant est celui où il aborde l'organisation du vivant : stade prébiotique, phylogénèse, ontogénèse et épigénèse.

Le code génétique est à la fois très particulier et universel. Cela pose donc le problème de son émergence à partir des éléments chimiques simples et des conditions (en particulier de rayonnement) existant sur la Terre à l'origine. Cette complexification sélective de l'évolution moléculaire prébiotique soulève des questions passionnantes. Par exemple, celle du rôle de l'eau comme solvant. Ou celle de l'intermédiaire entre les petites molécules organiques disséminées dans la «soupe» prébiotique et la polymérisation cellulaire des macromolécules (théorie des coacervats suivant les expériences historiques d'Oparine). Ou encore celle du cataclysme écologique correspondant à l'apparition d'oxygène atmosphérique et de la couche d'ozone à partir des premiers processus de photosynthèse. Antoine Danchin aurait peut-être pu développer ce point-charnière. Le lecteur pourra trouver un complément d'information dans l'excellent numéro de *Pour la Science* consacré à l'évolution.

Quant à la phylogénèse et à la théorie de l'évolution, il est clair que la biologie moléculaire y apporte une réponse adéquate et sans doute irréversible. Ayant réussi à écrire le support moléculaire de l'hérédité elle permet ipso facto de définir les mutations comme fluctuations des opérations de codage et de lecture, comme un «bruit» informationnel dont l'influence est contrôlée par la redondance du code (il existe $4^3 = 64$ codons pour vingt acides aminés) et dont l'expression phénotypique fera l'objet de la sélection naturelle. Cette explication atteint une telle précision qu'il est désormais possible de retrouver les arbres d'évolution phylogénétique en mesurant les substitutions nécessaires à la transformation de la séquence d'une protéine propre à une espèce à celle de la protéine fonctionnellement équivalente propre à une autre espèce.

Sur l'ontogénèse et en particulier sur l'embryogénèse, Antoine

Danchin est plus discret, sans doute pour des raisons essentielles (cf. plus bas). Il se borne à invalider *a priori* toute approche *directe* de la morphogénèse et à remarquer les expériences (comme celle de Wolpert sur les embryons de poulet) qui montrent que l'on peut réduire les gradients morphogénétiques à des gradients chimiques.

Enfin en ce qui concerne l'épigénèse, et en particulier celle du système nerveux chez les mammifères supérieurs, la modestie l'a empêché de s'étendre sur ses remarquables travaux, obtenus en collaboration avec J.P. Changeux et P. Courrège. Pour plus de précisions, on pourra se référer à son article dans *l'Identité* (séminaire Claude Lévi-Strauss, Grasset, 1976).

Ce survol thématique atteste la richesse de *Ordre et Dynamique du vivant*, livre destiné à faire référence pour l'interdiscipline.

*

* *

Pour conclure, quelques questions qui ont trait aux stratégies épistémologiques. L'option réductionniste d'Antoine Danchin est claire. Elle traverse l'ouvrage. «Selon les aboutissements de la recherche biologique contemporaine, le phénomène qui suffit à rendre compte des propriétés de la vie, aussi complexes soient-elles, est l'évolution par sauts discontinus d'un système moléculaire hautement organisé» (p. 7).

«Nous comprenons donc l'intérêt d'une attitude qui consiste à *réduire* le système que l'on étudie en des composants plus simples, dont la structure et le fonctionnement permettent de comprendre dans le détail le système global sans se contenter d'en faire une description extérieure» (p. 34). «Qu'est-ce qu'un gène ? Et quelle relation y a-t-il entre un gène et le phénotype correspondant ? — Qu'est-ce qu'une mutation ? — Comment se fait la reproduction conforme des structures chromosomiques ? — Comment les propriétés des structures locales que sont les constituants cellulaires permettent-elles de comprendre les propriétés globales de la cellule ou même de l'organisme ? C'est à ces questions que répond l'étude de la vie à un niveau de réduction encore plus fin, le niveau moléculaire, ou les propriétés physico-chimiques de la matière qui constitue les êtres vivants décrivent des processus dont l'organisation suffit à expliquer les phénomènes que l'on observe au niveau plus global de la cellule ou de l'organisme tout entier» (p. 103-104).

«Le niveau de réduction que nous avons considéré tout au long de ces pages est adéquat, c'est-à-dire que la description du système à ce niveau (réplication, transcription, traduction et régulations portant sur ces règles de réécriture du programme génétique et sur le

métabolisme) permet de répondre aux questions sur l'architecture, l'organisation et les processus qui donnent à la matière que l'on qualifie (à tort) d'inerte les propriétés de la vie» (p. 261).

Que le réductionnisme moléculaire soit adéquat est clair. L'aboutissement de la biologie moléculaire en est une preuve factuelle. Cela signifie qu'en devenant moléculaire, la biologie est devenue partie intégrante de la radicalisation méthodologique propre aux sciences «dures». Cette radicalisation — condition sine qua non de l'efficacité de toute pratique théorique — signifie à son tour que l'intelligibilité s'identifie dès lors à l'immanence du moment pratique (technique) au moment théorique, c'est-à-dire à sa capacité de devenir — comme l'a remarqué P. Roqueplo — structurellement instrumentalisable, et par là même subordonnable au jeu du capital. En termes plus classiques, on pourrait dire que le réductionnisme physico-chimique de la biologie moléculaire exprime la réduction réussie de l'«intérieurité» organisationnelle du vivant à l'espace-temps comme extériorité à soi de la nature et condition a priori de l'objet d'expérience. Mais la question est de savoir si cette réduction méthodologiquement nécessaire est aussi *suffisante* comme l'affirme Antoine Danchin, en particulier en ce qui concerne le passage des structures cellulaires locales aux régulations globales. Certes la matière comme telle ne possède aucune propriété «vitale». Si la biologie est une science, elle doit dans un premier temps soumettre sa «topographie» aux contraintes de l'objectivation et donc à la réduction à un niveau fondamental de description. Mais son histoire même indique que, dans un second temps, elle est destinée à devenir le lieu d'un «retournement» de l'objectivité et des contrôles épistémologiques en assurant l'universalité. Or un tel retournement ne peut se situer qu'au niveau théorique, celui de la résolution non pas expérimentale, mais *formelle* des problèmes légués par la philosophie naturelle. Parmi ceux-ci, l'un est particulièrement crucial, précisément celui de la morphogénèse. Que l'embryogénèse soit génétiquement programmée ne suffit pas en effet à considérer comme réglée la question de sa *causalité*. D'une façon générale, elle renvoie en effet à l'incompatibilité qui existe dans les descriptions réductionnistes entre la réversibilité dynamique des processus sous-jacents et l'irréversibilité des processus morphogènes. Si l'on veut faire usage ici de la thermodynamique, il faudrait au moins disposer d'une théorie *morphologique* des transitions de phase et relier (ne serait-ce qu'en principe) la thermodynamique à des phénomènes morphogènes de *bifurcation* dynamique. Ces dernières années, deux percées spectaculaires se sont fait jour dans cette direction. D'une part, la théorie des structures dissipatives d'I. Prigogine, et d'autre part, la théorie des catastrophes de R. Thom. Toutes deux sont «généalogiques» relativement aux formalismes contrôlant l'apodicticité à laquelle fait constam-

ment recours la biologie moléculaire, et pourtant toutes deux remettent radicalement en cause l'hypothèse réductionniste de l'existence d'un niveau fondamental de description. Antoine Danchin est connu pour sa suspicion envers leur frayage qu'il reconduit aux vieux démons vitalistes. Mais sa position semble quelque peu contradictoire. Dans sa préface, il distingue pour la science la question de l'enfance Pourquoi? (Antiquité), la question de l'adolescence Comment? (Newton) et la question de l'adulte Quoi? : «L'homme n'est plus spectateur, mais *acteur* du monde, car aucune de ses descriptions ne peut se faire indépendamment de lui et donc de sa constitution en objet matériel de ce monde». Or il y a quelque paralysisme à «tenter de faire comprendre au lecteur sa position d'acteur du monde qu'il perçoit» en réduisant drastiquement son action sur les descriptions rationnelles à un avatar de la question *Comment?*. Le réductionnisme moléculaire est précisément la réduction de l'intimité organisationnelle à une description indépendante du sujet, c'est-à-dire à une réalité pré-existante observable.. Il est précisément le refus d'admettre que la biologie peut être *de droit* le lieu d'une subversion du type d'idéalité propre à la physico-chimie à condition qu'elle relève le défi de la *formalisation*. Car si l'homme est acteur, c'est qu'il fait acte. Et cela non pas tant en s'asservissant les phénomènes ou en manipulant les fantômes totalitaires de quelque subjectivisme transcendantal ou désirant, mais en transformant généalogiquement les *a priori* — historiques en dernière instance même si cela semble paradoxal — contrôlant l'objectivité. Cela dépend d'une autre évolution — transcendantale et sans sujet — celle de l'imagination théorique, c'est-à-dire du rapport entre mathématiques et réel.

Il s'agit là d'un vaste débat, encore à peine amorcé, pour lequel *Ordre et dynamique du vivant* sera une référence essentielle.

Antoine Danchin, *Ordre et dynamique du vivant*, Seuil, 1978.