

PHYSIQUE ET BIOLOGIE



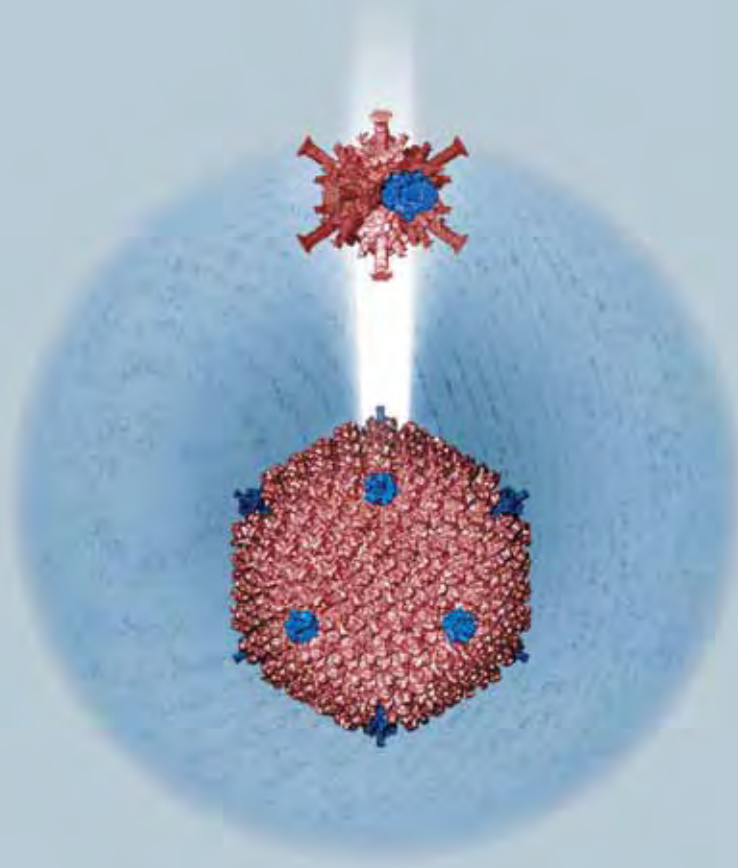
UNE INTERDISCIPLINARITÉ COMPLEXE



Bernard JACROT

avec la participation de

Eva PEBAY-PEYROULA - Régis MACHE - Claude DEBRU



PHYSIQUE ET BIOLOGIE

UNE INTERDISCIPLINARITÉ COMPLEXE

Grenoble Sciences

Grenoble Sciences poursuit un triple objectif :

- réaliser des ouvrages correspondant à un projet clairement défini, sans contrainte de mode ou de programme,
- garantir les qualités scientifique et pédagogique des ouvrages retenus,
- proposer des ouvrages à un prix accessible au public le plus large possible.

Chaque projet est sélectionné au niveau de Grenoble Sciences avec le concours de referees anonymes. Puis les auteurs travaillent pendant une année (en moyenne) avec les membres d'un comité de lecture interactif, dont les noms apparaissent au début de l'ouvrage. Celui-ci est ensuite publié chez l'éditeur le plus adapté.

(Contact : Tél. : (33)4 76 51 46 95 - E-mail : Grenoble.Sciences@ujf-grenoble.fr)

Deux collections existent chez EDP Sciences :

- la **Collection Grenoble Sciences**, connue pour son originalité de projets et sa qualité
- **Grenoble Sciences - Rencontres Scientifiques**, collection présentant des thèmes de recherche d'actualité, traités par des scientifiques de premier plan issus de disciplines différentes.

Directeur scientifique de Grenoble Sciences

Jean BORNAREL, Professeur à l'Université Joseph Fourier, Grenoble 1

Grenoble Sciences bénéficie du soutien du **Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche** et de la **Région Rhône-Alpes**.

Grenoble Sciences est rattaché à l'**Université Joseph Fourier de Grenoble**.

*Réalisation et mise en pages : **Centre technique Grenoble Sciences***

*Illustration de couverture : **Alice GIRAUD***

composée avec des éléments issus des travaux de Céline FABRY et du Dr Guy SCHOEHN (CNRS) : structures du dodécaèdre de l'adénovirus humain (en haut) et de l'adénovirus humain entier (en bas), déterminées par microscopie électronique grâce à une collaboration entre l'Institut de Virologie Moléculaire et Structurale et l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble, et un cliché de diffraction obtenu à l'ESRF.

ISBN 2-86883-892-8

© EDP Sciences, 2006

PHYSIQUE ET BIOLOGIE

UNE INTERDISCIPLINARITÉ COMPLEXE

Bernard JACROT

avec la participation de

Eva PEBAY-PEYROULA

Régis MACHE

Claude DEBRU



17, avenue du Hoggar
Parc d'Activité de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

Ouvrages Grenoble Sciences édités par EDP Sciences

Collection Grenoble Sciences

Chimie. Le minimum à savoir (*J. LeCoarer*) • Electrochimie des solides (*C. Déportes et al.*) • Thermodynamique chimique (*M. Oturan & M. Robert*) • CD de Thermodynamique chimique (*J.P. Damon & M. Vincens*) • Chimie organométallique (*D. Astruc*) • De l'atome à la réaction chimique (*sous la direction de R. Barlet*)

Introduction à la mécanique statistique (*E. Belorizky & W. Gorecki*) • Mécanique statistique. Exercices et problèmes corrigés (*E. Belorizky & W. Gorecki*) • La cavitation. Mécanismes physiques et aspects industriels (*J.P. Franc et al.*) • La turbulence (*M. Lesieur*) • Magnétisme : I Fondements, II Matériaux et applications (*sous la direction d'E. du Trémolet de Lacheisserie*) • Du Soleil à la Terre. Aéronomie et météorologie de l'espace (*J. Liliensten & P.L. Blelly*) • Sous les feux du Soleil. Vers une météorologie de l'espace (*J. Liliensten & J. Bornarel*) • Mécanique. De la formulation lagrangienne au chaos hamiltonien (*C. Gignoux & B. Silvestre-Brac*) • Problèmes corrigés de mécanique et résumés de cours. De Lagrange à Hamilton (*C. Gignoux & B. Silvestre-Brac*) • La mécanique quantique. Problèmes résolus, T. 1 et 2 (*V.M. Galitsky, B.M. Karnakov & V.I. Kogan*) • Description de la symétrie. Des groupes de symétrie aux structures fractales (*J. Sivardière*) • Symétrie et propriétés physiques. Du principe de Curie aux brisures de symétrie (*J. Sivardière*)

Exercices corrigés d'analyse, T. 1 et 2 (*D. Alibert*) • Introduction aux variétés différentielles (*J. Lafontaine*) • Analyse numérique et équations différentielles (*J.P. Demailly*) • Mathématiques pour les sciences de la vie, de la nature et de la santé (*F. & J.P. Bertrandias*) • Approximation hilbertienne. Splines, ondelettes, fractales (*M. Attéia & J. Gaches*) • Mathématiques pour l'étudiant scientifique, T. 1 et 2 (*Ph.J. Haug*) • Analyse statistique des données expérimentales (*K. Protassov*) • Nombres et algèbre (*J.Y. Mérindol*)

Bactéries et environnement. Adaptations physiologiques (*J. Pelmont*) • Enzymes. Catalyseurs du monde vivant (*J. Pelmont*) • Endocrinologie et communications cellulaires (*S. Idelman & J. Verdetti*) • Eléments de biologie à l'usage d'autres disciplines (*P. Tracqui & J. Demongeot*) • Bioénergétique (*B. Guérin*) • Cinétique enzymatique (*A. Cornish-Bowden, M. Jamin & V. Saks*) • Biodégradations et métabolismes. Les bactéries pour les technologies de l'environnement (*J. Pelmont*) • Enzymologie moléculaire et cellulaire, T. 1 et 2 (*J. Yon-Kahn & G. Hervé*)

La plongée sous-marine à l'air. L'adaptation de l'organisme et ses limites (*Ph. Foster*) • L'Asie, source de sciences et de techniques (*M. Soutif*) • La biologie, des origines à nos jours (*P. Vignais*) • Naissance de la physique. De la Sicile à la Chine (*M. Soutif*) • Le régime oméga 3. Le programme alimentaire pour sauver notre santé (*A. Simopoulos, J. Robinson, M. de Lorge-ril & P. Salen*) • Gestes et mouvements justes. Guide de l'ergomotricité pour tous (*M. Gendrier*)

Listening Comprehension for Scientific English (*J. Upjohn*) • Speaking Skills in Scientific English (*J. Upjohn, M.H. Fries & D. Amadis*) • Minimum Competence in Scientific English (*S. Blattes, V. Jans & J. Upjohn*)

Grenoble Sciences - Rencontres Scientifiques

Radiopharmaceutiques. Chimie des radiotraceurs et applications biologiques (*sous la direction de M. Comet & M. Vidal*) • Turbulence et déterminisme (*sous la direction de M. Lesieur*) • Méthodes et techniques de la chimie organique (*sous la direction de D. Astruc*) • L'énergie de demain. Techniques, environnement, économie (*sous la direction de J.L. Bobin, E. Huffer & H. Nifenecker*)

*Je dédie cet essai à Aaron KLUG
et, de façon posthume, à John KENDREW
qui m'ont permis de franchir la barrière
entre la physique et la biologie.*

Bernard JACROT

PRÉSENTATION

Bernard JACROT, physicien, s'est consacré également à la biologie dans une période où cette démarche était loin d'être à la mode. Premier directeur de l'Institut Laue-Langevin, il vécut une expérience unique dont il nous fait bénéficier dans cet essai sur les rapports entre les deux disciplines : physique et biologie.

Il nous a semblé utile d'enrichir son texte d'autres apports : d'une physicienne, d'un biologiste, d'un philosophe. Ainsi le lecteur peut prendre encore mieux conscience des différentes approches philosophiques. L'objectif est avant tout d'alimenter la réflexion de chacun.

Jean BORNAREL

INTRODUCTION

Bernard JACROT

La physique a été la science dominante pendant tout le XIX^e siècle et, plus encore, pendant la première moitié du XX^e siècle, comme l'atteste la première place que lui attribue Auguste COMTE dans sa classification des sciences. Les extraordinaires succès de la discipline, tant dans l'élaboration de nouveaux concepts révolutionnaires que dans les modifications, bonnes ou mauvaises, de la vie quotidienne que ses progrès ont permises, justifiaient certainement ce rang.

Mais au cours de la seconde partie du XX^e siècle on a vu la biologie progressivement revendiquer cette première place. La distribution des crédits (en tous les cas aux États-Unis) tend déjà à favoriser la biologie. Les problèmes qui restent à résoudre en physique sont, apparemment, moins nombreux qu'avant et la physique théorique a un caractère de plus en plus abstrait, ce qui rend les progrès de la discipline difficiles à expliquer à un large public (voir par exemple l'essai de vulgarisation, dans le bon sens du terme, tenté par Stephen HAWKING, 2001, pour expliquer comment les physiciens voient l'univers aujourd'hui). Il résulte de ce dernier point un élargissement du fossé qui sépare la communauté des physiciens de l'homme de la rue. Ce fossé s'élargit d'autant plus que des découvertes récentes en physique ne viennent que rarement bouleverser la vie quotidienne pour l'améliorer. De plus, certaines applications de la physique, qui fréquemment reposent sur une physique élaborée il y a une cinquantaine d'années, sont contestées par une partie importante de l'opinion publique. L'énergie nucléaire en est un exemple typique. Cependant, cette vie quotidienne est profondément affectée (pour le meilleur ou pour le pire) par des progrès récents de la biologie et de ses applications en médecine et en agriculture. Ceci entraîne d'ailleurs, pour la biologie, une contestation analogue à celle dont est victime la physique.

Tout cela a eu comme conséquence que de plus en plus de physiciens s'intéressent à la biologie. Tout récemment, une douzaine d'entre eux se sont réunis¹ aux USA, à Snowmass, pour chercher comment les physiciens pourraient aider à résoudre les problèmes de la biologie et, en particulier, à trouver des méthodes

1 *Participaient, entre autres, John HOPFIELD et Hans FRAUENFELDER, des pionniers dans cette interface, et Stanislas LEIBLER un plus nouveau venu.*

pour faire usage de la masse considérable de données provenant des séquences de génomes entiers (voir une réflexion de Jonathan KNIGHT sur cette réunion, dans *Nature* du 19 septembre 2002). Il est important que cet intérêt soit réel et pas qu'un effet de mode soutenu par l'accent mis un peu partout de nos jours sur la pluridisciplinarité. C'est pourquoi il m'a paru utile d'étudier de plus près les liens qui peuvent exister ou se créer entre les deux disciplines et d'essayer d'analyser les analogies et les différences existant entre elles. En d'autres termes, un bon physicien peut-il devenir, automatiquement et sans de grands efforts, un bon biologiste et contribuer à résoudre des problèmes de biologie ? Suffit-il de faire cohabiter des biologistes et des physiciens pour que jaillissent des idées qui permettent une meilleure compréhension des phénomènes de la vie ?

Cet essai est l'aboutissement de 50 ans de vie scientifique, dont une moitié a été consacrée à la physique et l'autre à la biologie. Ce parcours m'a conduit à réfléchir longuement aux rapports entre ces deux disciplines, et la vie quotidienne au laboratoire m'a fait prendre conscience des difficultés que rencontre un physicien quand il essaie de devenir biologiste, difficultés résultant de différences profondes dans le mode de pensée et la méthodologie de ces deux disciplines. La pluridisciplinarité étant un thème à la mode et les financements des recherches privilégiant souvent les collaborations entre chercheurs de champs disciplinaires différents, j'ai tout naturellement eu à participer à des rencontres entre physiciens et biologistes, et même parfois à les organiser. Les difficultés du dialogue au cours de ces réunions sont bien connues. Cependant il est en général facile de convaincre les chercheurs des deux disciplines d'y participer, ce qui montre bien que ce dialogue est souhaité par tous.

Ces difficultés apparaissant entre biologistes et physiciens peuvent, *a priori*, sembler paradoxales en raison d'une certaine unicité de la science. D'ailleurs, depuis ARISTOTE et jusqu'au XVII^e siècle, les scientifiques s'intéressaient à tous les domaines, de la physique aux sciences naturelles. Avec l'accumulation des connaissances, ce ne fut plus possible et les scientifiques durent se spécialiser dans un domaine (physique, chimie ou biologie). La méthode scientifique, faite de rigueur et de confrontation permanente avec la réalité, permet de définir ce qui mérite d'être qualifié de scientifique. Je chercherai plus loin à montrer comment il me semble possible de déterminer, le plus simplement possible, ce qui peut être ainsi qualifié. On pense parfois que les difficultés du dialogue entre physiciens et biologistes sont tout simplement liées au vocabulaire. Certes la nomenclature en biologie est particulièrement complexe. Il est indéniable que, dans certains cas, cela soit une source de problèmes. Mais ce n'est qu'un épiphénomène. Nous verrons que le vrai problème est plus dans la complexité propre à la biologie que dans le vocabulaire qui ne fait que traduire un des aspects les plus élémentaires de cette complexité.

Des physiciens ont contribué de façon importante au développement de la biologie, et cela à diverses époques. PASTEUR, lui-même agrégé de physique, s'est

d'abord intéressé à la physico-chimie² et ses premiers travaux portent sur la dissymétrie des cristaux. Mais c'est surtout au milieu du XX^e siècle que des physiciens professionnels de premier plan se sont intéressés à la biologie (comme je l'exposerai plus loin). De nos jours, le thème de la nouvelle révolution que la physique pourrait apporter à la biologie est souvent exposé (voir par exemple un éditorial de *Nature* **397**, 14 janvier 1999, p. 89). L'idée dominante de cette thèse est que puisque ce sont principalement des physiciens qui auraient apporté la révolution de la biologie moléculaire (une idée très discutable sur laquelle je reviendrai quand je parlerai des révolutions scientifiques), il serait légitime d'espérer que leurs successeurs en apportent une nouvelle.

Il me semble qu'il y a une certaine naïveté à voir la physique comme une panacée permettant à la biologie de faire de grands progrès. J'ai mentionné plus haut les difficultés du dialogue entre biologistes et physiciens. Il m'a paru utile de tenter de comprendre les causes profondes de ces difficultés. Un certain nombre de biologistes ont déjà mis en évidence des différences fondamentales entre la physique et la biologie. C'est par exemple le cas d'Ernst MAYR dans son excellent livre *This is biology* (1997). La motivation de MAYR me semble avant tout de démontrer clairement que la biologie n'est pas réductible à la physico-chimie. Je reviendrai plus loin sur cette notion de réduction. Mon ambition est un peu différente puisque je veux en particulier essayer de mettre en évidence les différences méthodologiques et épistémologiques pouvant exister entre physique et biologie. Cependant, ce texte est écrit par un chercheur de terrain qui veut laisser les considérations proprement philosophiques à d'autres, plus compétents ; il tente d'analyser comment la vie du chercheur, sa méthodologie et sa façon de poser les problèmes diffèrent entre les deux disciplines.

Ceci est indispensable si l'on veut qu'un jour s'établisse et se développe un dialogue fructueux entre les chercheurs des deux disciplines, dialogue qui suppose une compréhension mutuelle, au moins des méthodologies et des modes de pensée, à défaut de connaissances approfondies dans les deux champs. Il faut garder à l'esprit que la physique et la biologie couvrent chacune des domaines très vastes. J'y reviendrai quand je parlerai du réductionnisme, en abordant les problèmes que posent d'une part les rapports entre les diverses branches de la physique, d'autre part ceux existant entre les divers secteurs de la biologie.

2 Ce qu'à l'époque on qualifiait de cristallographie. On étudiait la forme des cristaux (à l'aide de goniomètres) et leur action sur la lumière.

UN PEU D'HISTOIRE

Bernard JACROT

Quelques rappels historiques sur les rapports entre physiciens et biologistes

Les deux derniers siècles ont vu un développement considérable de la physique. Au XIX^e siècle, la physique classique, élaborée au cours des siècles précédents (en particulier par GALILÉE et NEWTON), a atteint, notamment grâce à MAXWELL, une sorte de perfection : celle-ci pouvait laisser penser à certains que cette discipline était arrivée au bout de ce qu'elle pouvait avoir à dire car elle expliquait la quasi-totalité des phénomènes connus relevant de sa compétence. La découverte des rayons X (1895), puis celle de la radioactivité (1896) démontrèrent à la fin du XIX^e siècle qu'il n'en était rien et qu'il existait des phénomènes jusqu'alors inconnus et non-prévus par la théorie telle qu'elle avait été développée précédemment.

Ces découvertes furent bientôt suivies par des bouleversements théoriques qui ne découlaient pas directement de ces deux nouveaux phénomènes. En 1900, Max PLANCK proposa, pour rendre compte des propriétés jusqu'alors incomprises du rayonnement à l'intérieur d'une cavité chauffée, l'hypothèse révolutionnaire que le rayonnement était quantifié et que les énergies émises étaient des multiples d'une quantité très petite qu'il calcula. En 1905, Albert EINSTEIN, pour rendre compte des expériences faites par MICHELSON sur la vitesse de la lumière, remit en cause les relations utilisées jusqu'alors entre l'espace et le temps, et proposa la théorie de la relativité qui fut aussi une révolution scientifique majeure, puisque selon elle il n'était pas possible de définir la simultanéité de deux événements séparés dans l'espace.

Le défi, résultant en particulier de ces découvertes et de ces révolutions conceptuelles, a conduit à un formidable développement de la physique qui devint de ce fait la science dominante au XX^e siècle, attirant une partie considérable des meilleurs étudiants en sciences. Il n'y avait pas, durant la première moitié du siècle, de rapports entre physiciens et biologistes. Cette aura de la physique s'est étendue au-delà du cercle des chercheurs. Les concepts, cependant très abstraits, de

relativité et de relations d'incertitude devinrent, sous une forme très simplifiée et le plus souvent considérablement déformés, familiers au grand public. L'utilisation au cours de la dernière guerre de bombes atomiques a contribué à démontrer à l'humanité le pouvoir de la physique, entraînant de ce fait une peur devant cette domination. Cette peur entraîna, entre autres conséquences, la réduction progressive de son attrait auprès des jeunes. Parallèlement, un petit nombre de physiciens de premier plan commencèrent à s'intéresser activement à la biologie³.

La démarche de ces physiciens semble avoir eu à l'époque deux motivations. La première était le sentiment qu'à ce moment-là (vers 1940-1945), l'époque des grands bouleversements en physique semblait révolue. La biologie, de son côté, était alors en attente des idées qui puissent la faire passer du statut de science d'observation, qui était encore largement le sien malgré les grands progrès conceptuels apportés par la théorie cellulaire, à celui d'une science fondée sur des explications totalement rationnelles.

Quelques noms de physiciens sont à citer : d'abord celui de SCHRÖDINGER (1887-1961), l'un des principaux fondateurs de la mécanique quantique, dont le petit livre *What is life*, paru en 1944, a eu une influence considérable, en tous les cas parmi les physiciens. François JACOB⁴ écrit à propos de ce livre : « *Après la guerre, beaucoup de jeunes physiciens sont révoltés par l'utilisation qui est faite de l'énergie atomique. De plus, certains sont lassés du tour que prend l'expérimentation en physique nucléaire, de sa lenteur, de la complexité qu'impose l'emploi de grosses machines. Ils y voient la fin d'une science et se cherchent d'autres activités. Quelques-uns regardent vers la biologie avec un mélange d'inquiétude et d'espoir. Espoir parce que les plus fameux parmi leurs aînés leur désignent la biologie comme chargée de promesse. Niels BOHR y voit la source de nouvelles lois physiques à trouver. SCHRÖDINGER aussi qui prophétise pour la biologie des heures de renouveau et d'exaltation, tout particulièrement dans le domaine de l'hérédité. Entendre l'un des pères de la mécanique quantique se demander : "Qu'est-ce que la vie" et décrire l'hérédité en terme de structure moléculaire, de liaison interatomique, de stabilité thermodynamique, suffit pour drainer vers la biologie l'enthousiasme de certains jeunes physiciens.* » Dans cet ouvrage, SCHRÖDINGER s'intéresse à des problèmes posés par la biologie, en particulier à ce que peut être la nature physique des gènes et à leur transmission, et cela à la seule lumière de la physique théorique, en particulier de la mécanique statistique et de la mécanique quantique. Sans doute, certaines idées développées dans son livre paraissent maintenant naïves, par exemple quand il considère les mutations comme découlant directement de la physique des quanta, et plus généralement dans toute son analyse des mutations. Mais l'essentiel fut de montrer que dans la biologie se posaient des

3 *Au XVII^e siècle, la séparation entre disciplines n'était pas encore ce qu'elle est devenue avec leur complexification, et les physiciens comme PASCAL et DESCARTES s'intéressaient aux sciences naturelles.*

4 *Dans La Logique du vivant, Gallimard, 1970, p. 280.*

problèmes importants qui méritaient d'intéresser des physiciens, constituant alors la majorité de l'élite des chercheurs et pouvant dans ce domaine découvrir de nouvelles lois (voir l'encart sur la biologie en mécanique quantique).

SCHRÖDINGER insiste beaucoup sur l'intérêt qu'il y aurait à connaître la structure microscopique des chromosomes porteurs de l'information génétique (qu'il appelle malencontreusement code génétique, créant une confusion en ne distinguant pas le message génétique du langage dans lequel il est écrit), transmise de génération en génération. Ces remarques contribuèrent à convaincre Jim WATSON et Francis CRICK de l'importance d'essayer de déterminer la structure de l'ADN. En effet, avant la parution du livre de SCHRÖDINGER, AVERY avait montré que c'était l'ADN⁵ qui était porteur des caractères héréditaires, et non pas des protéines comme on le pensait à l'époque où SCHRÖDINGER écrivit son livre en ignorant ce résultat. En 1987, au cours d'un colloque organisé à l'occasion du centenaire de la naissance de SCHRÖDINGER, Max PERUTZ (1914-2002), dans le laboratoire duquel avaient travaillé CRICK et WATSON, publia une critique (PERUTZ, 1987) très sévère de ce livre, disant que dans ce texte ce qui y était vrai n'était pas original et que ce qui était original n'était pas vrai. Il attribuait dans une large mesure cette faiblesse à l'ignorance de SCHRÖDINGER vis-à-vis de la chimie.

Tout autre est le cas de Max DELBRÜCK (1906-1981), un physicien théoricien allemand émigré aux États-Unis, dont les travaux avaient inspiré SCHRÖDINGER. Celui-ci avait en effet travaillé, dès 1935, dans le laboratoire de Lise MEISNER à Berlin, à essayer de comprendre, en collaboration avec des biologistes, la nature des gènes. Il proposa (TIMOFEEFF *et al.*, 1935), à partir d'arguments essentiellement physiques, l'idée que ces gènes, pour avoir la stabilité nécessaire à une bonne transmission des caractères, devaient être des macromolécules (composées d'environ 1000 atomes). Cette idée paraît évidente maintenant que l'on connaît la structure de ces gènes, mais à l'époque ce n'était pas le cas⁶. Dépassant ce stade de réflexion théorique, DELBRÜCK travailla, dès 1937, sur les bactériophages, virus infectant les bactéries, choisis très judicieusement comme étant des organismes porteurs de gènes particulièrement simples. Il créa un peu plus tard, avec le biologiste LURIA (1923-1992), en Californie, un groupe de recherche sur ces virus. Ce groupe, appelé le groupe du phage, peut être considéré comme le fondateur de la biologie moléculaire. Il est à noter (JUDSON, 1979, p. 67) que Max DELBRÜCK s'attacha à créer un esprit de libre discussion tel qu'il l'avait connu en physique, à

5 *On sait qu'il existe deux macromolécules principales dans la cellule : l'acide désoxyribonucléique (ADN), polymère constitué à partir d'un enchaînement de nucléotides et les protéines polymères constituées par un enchaînement d'acides aminés. Pendant longtemps on a considéré l'ADN comme une molécule ennuyeuse ne jouant pas de rôle essentiel dans la cellule.*

6 *Un raisonnement fondé sur la taille du spermatozoïde et le nombre estimé des gènes aboutissait à la conclusion que les gènes devaient être très petits, de la taille d'une grosse molécule chimique. Voir l'ouvrage de CRICK, *What made pursuit*, p. 31-32.*

Copenhague, avec Niels BOHR⁷ (1885-1962). Ce comportement est resté longtemps et reste encore largement une caractéristique des meilleurs laboratoires de la discipline. Max DELBRÜCK est, selon moi, un très bon exemple de ce que doit faire un physicien pour contribuer utilement à la biologie. Alors que j'avais terminé une première version de cet essai, j'ai découvert que Max DELBRÜCK, qui était plus qualifié que moi pour le faire, avait publié en 1949 un article intitulé « A physicist looks at biology ». Dans sa conférence prononcée en 1969, lors de sa réception du prix Nobel de médecine, il revint sur ce texte (voir l'encart consacré à Max DELBRÜCK).

La deuxième motivation qui poussa, à l'époque, des physiciens reconnus à s'intéresser à la biologie est liée aux problèmes moraux que se posèrent certains d'entre eux, travaillant aux États-Unis, après l'utilisation sur Hiroshima de la bombe atomique, à la fabrication de laquelle ils avaient, pour la plupart, contribué. À cette époque, la biologie apparaissait comme ne posant pas de problèmes éthiques. Un exemple très significatif est le cas de Leo SZILARD (1898-1964), le premier physicien qui eut l'idée de la réaction en chaîne. Il inspira et même rédigea la célèbre lettre au président ROOSEVELT, signée par EINSTEIN, lettre qui conduisit les États-Unis à engager un programme aboutissant à la fabrication de la bombe atomique. Dès 1947, il rejoignit le groupe du phage et devint biologiste. Si les contributions personnelles de SZILARD en biologie (il a travaillé sur les mécanismes d'induction et de répression de la synthèse d'acides aminés⁸) ne sont peut-être pas aussi importantes que celles qu'il a apportées à la physique, son impact comme catalyseur du mouvement de physiciens vers la biologie est important. Ce mouvement n'a fait que s'amplifier dans la deuxième moitié du xx^e siècle.

Notons aussi que Francis CRICK, l'un des deux chercheurs qui élucidèrent la structure de l'ADN, avait reçu à l'université une formation de physicien. De plus, ce travail fut réalisé dans un laboratoire consacré à la biologie structurale créé par Lawrence BRAGG à l'intérieur du Cavendish Laboratory, alors le plus prestigieux laboratoire de physique d'Angleterre. Plus tard, ce laboratoire de biologie structurale se développa dans ses propres murs, sous la direction de Max PERUTZ, et les structuralistes furent rejoints par de purs biologistes. Il devint le non moins prestigieux laboratoire du Medical Research Council⁹ à Cambridge. GAMOW (1904-1968), un éminent physicien théoricien, qui proposa en cosmologie l'idée du big-bang, est

7 BOHR considérait, dès 1928, que la physique était presque finie et qu'il fallait s'intéresser à la biologie, et il animait un séminaire de réflexion regroupant physiciens et biologistes. Il a donc tout naturellement encouragé DELBRÜCK.

8 Dans ce domaine, il a eu une contribution indirecte importante car en effet c'est lui qui, lors d'un passage à Paris, suggéra à Jacques MONOD (1910-1976) que le contrôle d'une réaction de synthèse pouvait résulter d'un mécanisme de répression plutôt que d'un mécanisme d'induction. MONOD reprit cette suggestion dans la conférence prononcée lorsqu'il reçut le prix Nobel pour des travaux en partie inspirés par cette hypothèse, qualifiée par MONOD d'intuition pénétrante.

9 Laboratoire dans lequel des travaux ont permis à une dizaine de chercheurs d'obtenir un prix Nobel (de médecine ou de chimie).

aussi celui qui, dans une lettre à Francis CRICK, est à l'origine du concept de code génétique, langage permettant de traduire une séquence de nucléotides en une séquence d'acides aminés.

Un autre physicien qui a joué, par sa compétence mais aussi son charisme, un grand rôle dans la création puis le développement de la cristallographie des protéines est John BERNAL (1901-1971). C'est sous sa direction que PERUTZ fit sa thèse à Cambridge. C'est lui qui a découvert que l'on pouvait obtenir de beaux clichés de diffraction aux rayons X avec des cristaux de protéines, si ces cristaux étaient hydratés (voir l'encart consacré à BERNAL).

Remarquons que parmi ces physiciens certains sont franchement devenus des biologistes (DELBRÜCK, CRICK), alors que d'autres sont restés des physiciens (SCHRÖDINGER, GAMOW). La contribution de ces derniers à la biologie est restée ponctuelle et porte essentiellement sur une réflexion théorique concernant les propriétés que doivent posséder les molécules biologiques. Les succès, indiscutables, de cette dernière approche ont été un peu trompeurs car cette réflexion théorique a une portée limitée dans une science qui reste essentiellement expérimentale. La suggestion de GAMOW sur l'existence d'un code génétique n'a été retenue par l'histoire que parce que des travaux expérimentaux, inspirés par cette suggestion, ont permis de déterminer ce code.

Les exemples que je viens de citer de physiciens essayant de comprendre les problèmes auxquels s'intéresse la biologie sont rares. Beaucoup plus courante est l'attitude de physiciens ignorant les spécificités de la démarche des biologistes, attitude parfois teintée de mépris ou maintenant d'envie depuis que les crédits affluent plutôt en biologie. Cette attitude arrogante fut déjà celle de Lord KELVIN (1824-1907) qui détermina un âge de la Terre de 100 millions d'années, à partir de calculs sur son refroidissement, en désaccord avec les estimations des géologues. Cet âge est incompatible avec la théorie de DARWIN sur l'évolution qui nécessite un temps beaucoup plus long ; c'est pourquoi KELVIN la déclara fausse. Mais son calcul est inexact car il ne tient pas compte d'un apport d'énergie qui ralentit ce refroidissement, apport lié à la radioactivité, alors (vers 1860) encore inconnue.

Il ne faut pas oublier que l'un des objectifs fondamentaux des physiciens est de trouver des schémas unificateurs permettant de mettre de l'ordre et de rassembler le plus grand nombre possible de phénomènes. La théorie de la gravitation universelle est un bon exemple d'une unification qui permet de rendre compte des mouvements de tous les objets célestes, mais aussi de la chute des corps. Plus récemment, de l'ordre a été mis, grâce à une théorie unitaire, dans le maquis des nombreuses particules élémentaires découvertes par les expérimentateurs. C'est le rêve de certains physiciens de faire la même chose dans la masse gigantesque d'informations fournies par les biologistes et de remplacer la complexité (dont je parlerai plus loin) par un schéma à la fois simplificateur et unificateur.

La difficulté qu'éprouve le physicien à comprendre la démarche du biologiste est un cas particulier d'un phénomène général toujours présent quand un spécialiste d'une discipline veut s'intéresser à un autre domaine. C'est un fait bien connu des psychologues qui l'expliquent par un blocage mental résultant d'une trop longue pratique de la discipline d'origine. Ce blocage existe chez les plus intelligents et même chez les plus jeunes ; bien entendu l'âge et la médiocrité n'arrangent rien.

Éléments d'histoire des sciences

Nous vivons à une époque dans laquelle l'explication scientifique du monde et des phénomènes a remplacé les explications magiques ou surnaturelles qui ont prévalu pendant des millénaires. Même si ces dernières ont encore leur place dans la pensée de certains de nos contemporains, l'approche scientifique est omniprésente. Il a fallu très longtemps pour que cet esprit scientifique se forme. La science est apparue pour la première fois en Grèce¹⁰ et c'est dans le domaine de l'astronomie que l'on trouve, dans les civilisations les plus anciennes, les premières traces d'une pensée scientifique.

On peut penser que nos lointains ancêtres furent frappés par le retour régulier du Soleil et des astres et commencèrent à faire des prédictions basées sur cette régularité. Ceci conduisit à un développement de la géométrie (dont on trouve les premiers rudiments en Égypte et en Mésopotamie, utilisés à des fins pratiques comme la mesure des surfaces et des volumes) qui était nécessaire pour décrire le ciel et donc pour faire ces prédictions. Cela permit une première ébauche du concept d'un univers obéissant à des lois naturelles, c'est-à-dire d'une conception scientifique de l'univers. Quand on parle des mouvements des astres, on parle de mécanique, donc de physique. Ces balbutiements de la physique nous paraissent maintenant bien naïfs et pas encore totalement débarrassés du recours à la magie. Si le mouvement des astres est pris en compte, on l'attribue à des dieux qui l'assurent (APOLLON sur son char). Cette vision a été celle qui a régné pendant 2000 ans jusqu'à ce que GALILÉE (1564-1642) et DESCARTES (1596-1650) démontrent, par des expériences, l'existence de l'inertie des corps en mouvement, rendant APOLLON inutile.

On considère que la physique, au sens qu'on lui donne maintenant, a débuté avec GALILÉE. Cette physique propose des théories (une vision du monde réel) qui sont testées par le recours à l'expérience, à la différence des théories de nature essen-

10 WOLPERT (1992) insiste beaucoup sur la distinction qu'il convient de faire entre science et technologie. Selon lui, la science produit des idées et la technologie produit des objets utiles. Il y a eu des développements techniques des millénaires avant notre ère en Chine, en Égypte, en Mésopotamie... Mais ce n'est que beaucoup plus tard que s'est développée une vision cohérente du monde, et cela pour la première fois en Grèce.

tiellement philosophiques ou théologiques qui les ont précédées¹¹. Sur cette base, la physique a continué à progresser jusqu'à nos jours, les théories étant éventuellement modifiées quand des données expérimentales l'imposent. Cette évolution de la physique a été analysée en détail par Thomas KUHN qui a suggéré qu'elle était le résultat d'une succession d'étapes. Il y a celles au cours desquelles sont remis en cause les concepts qui étaient des constituants essentiels de la théorie acceptée jusqu'alors. C'est ce que KUHN appelle un changement de paradigme et constitue une révolution scientifique (je reviendrai plus loin sur les travaux de ce philosophe). Une de ces révolutions est due à NEWTON, dont la théorie de la gravitation était et reste révolutionnaire à de nombreux points de vue (VERLET, 1993, p. 344 ; WESTFALL, 1994). La notion même d'interaction à distance était pour les tenants d'une philosophie mécaniste, comme LEIBNIZ (1646-1716) et HUYGENS (1629-1695), une absurdité scientifique. LEIBNIZ a été jusqu'à mettre sur le même plan la présence réelle du Christ dans l'eucharistie et l'interaction à distance postulée par NEWTON. La théorie était de plus formulée en termes mathématiques, ce qui à l'époque constituait une nouveauté. L'axiome mathématique permettait de passer outre les réserves de LEIBNIZ. Les mathématiques sont considérées depuis comme le langage indispensable de la physique.

L'histoire de la biologie suit un cours très différent. Le phénomène de la vie a de tout temps fasciné et intrigué. Il a, plus qu'aucun autre, été interprété comme le résultat d'une volonté divine. Tout naturellement, la biologie fut d'abord un pur travail d'observation, déjà assez élaboré dans l'Antiquité, allant jusqu'à des dissections d'animaux avec GALIEN. Avec le christianisme est apparu un tabou qui a d'emblée placé la vie, sous toutes ses formes, hors de tout essai d'interprétation rationnelle. Il faut attendre le XVI^e siècle avec VESALE (1514-1564) pour voir analyser la structure du corps humain à partir de dissections, et ainsi rattraper et dépasser le niveau d'analyse atteint dans l'Antiquité.

Les premiers pas pour aller au-delà de la simple observation furent les essais de classification auxquels sont attachés, entre autres, les noms de LINNÉ (1707-1778), CUVIER (1769-1832) et BUFFON (1707-1788). Leurs classifications reposaient sur des bases purement empiriques, utilisant des critères assez simples (règne animal et règne végétal, vertébrés et invertébrés, mammifères et non-mammifères, ...). Le dogme le plus couramment admis était celui de la fixité des espèces. Mais déjà certains scientifiques, dont BUFFON, avaient suggéré qu'il existait peut-être une évolution des espèces. Geoffroy SAINT HILAIRE (1772-1844) avait déjà noté les analogies entre les architectures de divers animaux appartenant à des ordres différents, en particulier celles des vertébrés et des arthropodes.

11 GALILÉE n'est arrivé que lentement et péniblement à cette nouvelle conception de la physique, tant le poids de la pensée d'ARISTOTE était grand. Cette élaboration est étudiée dans le détail par KOVRÉ dans ses *Études galiléennes*.

Quand on veut étudier les rapports entre la physique et la biologie, il convient d'abord d'éviter les confusions de langage. Selon une doctrine philosophique, élaborée dans les années 1930 par le cercle de Vienne (en particulier par CARNAP), qui porte le nom de physicalisme, toutes les sciences, en particulier la biologie mais aussi les sciences humaines, sont réductibles au langage de la physique. Ce n'est pas cet aspect essentiellement philosophique, relevant largement de la logique formelle, qui m'intéresse. Les questions que pose le réductionnisme seront abordées plus loin. Par ailleurs, Jacques MONOD, dans *Le Hasard et la Nécessité*, utilise très souvent le terme de physique. Par exemple dans sa préface, il dit qu'à la fin du XIX^e siècle la génétique demeurerait comme suspendue parce qu'il n'existait pas alors une théorie physique de l'hérédité. Par cela il voulait dire que l'on ne connaissait pas le support matériel, physique, qui permettait et assurait le transfert des caractères de génération en génération. Dans ce sens particulier, la détermination de la structure de l'ADN a fourni cette théorie physique.

Pour DESCARTES, tous les êtres vivants, à l'exception de l'homme, ne sont que des machines. Ceci se passait à une époque où la mécanique triomphait dans l'analyse du monde physique, et où les horloges et les automates fascinaient (ceci est très bien analysé par MAYR¹² qui remarque « *que l'on ne comprend pas très bien pourquoi le modèle de la machine appliqué aux organismes a pu prévaloir aussi longtemps alors que l'on n'a jamais vu de machines s'auto-construire, s'auto-programmer ou se procurer par elles-mêmes l'énergie dont elles ont besoin* ».). Dans cette analyse, l'homme fait exception parce qu'il a une âme et ne peut donc pas être uniquement une machine.

Dans cet essai, le terme « physique » concerne exclusivement le champ disciplinaire connu sous ce nom et fait partie des sciences de la nature. Ce champ traite de la description et de l'étude des propriétés de toute matière inerte. Cette matière inanimée est constituée d'atomes. Dans une partie de la physique, on étudie comment ces atomes sont arrangés et comment ils interagissent pour que les objets qui nous entourent aient les propriétés que nous leur connaissons. C'est en particulier la physique de la matière condensée. Dans une autre partie, on étudie comment sont constitués ces atomes. C'est la physique nucléaire et celle des particules élémentaires.

De son côté, la biologie traite de la matière vivante. Cette matière est elle aussi constituée d'atomes et les lois de la physique s'y appliquent. La biologie a pour objectif de comprendre comment cet ensemble d'atomes forme un objet vivant capable de s'auto-reproduire. Elle constitue un domaine très vaste, ou plutôt un ensemble de domaines qui ont chacun leur démarche propre. En allant des niveaux d'organisation les plus simples aux plus complexes, dans la biologie on peut distinguer la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, celle des organismes, et pour finir celle des populations. Il y a eu au cours des dernières années et il continue

12 Dans *This is biology*, p. 17-18 de la traduction française.

d'y avoir un effort considérable pour analyser chacun de ces niveaux à partir des niveaux de moins grande complexité. Par exemple la biologie cellulaire a élucidé, entre autres, les mécanismes moléculaires qui régissent la duplication des cellules et leur mort. De même on a pu identifier des gènes qui règlent la mise en place des divers organes d'un être vivant. Ceci s'est d'abord fait sur des invertébrés et l'on commence à le faire sur des mammifères.

Comme le fait remarquer T. DOBZHANSKY dans une de ses contributions au volume *Studies in the philosophy of biology* (1974) édité par AYALA, la matière vivante est caractérisée à la fois par une grande diversité et une grande unité. Il y a des millions d'espèces dont les dimensions vont du micron à plusieurs mètres, et qui vivent dans des environnements très divers. Mais, dans toutes ces espèces, les mécanismes de base sont les mêmes : l'ADN est porteur de l'information génétique permettant la reproduction de l'espèce. Et cette information utilise toujours le même code génétique. Les bactéries et l'homme utilisent le même code, ce qui est remarquable.

L'évolution

De plus, il y a un facteur unificateur de ces différentes branches de la biologie : toutes ces branches progressent dans le cadre d'un paradigme unique, l'évolution, et plus précisément sa forme universellement (ou presque) admise, le néodarwinisme, dont un postulat fondamental, appelé la sélection naturelle, est qu'à l'intérieur d'une niche écologique donnée ne survivent à long terme que les organismes ou les espèces les mieux adaptés à l'environnement et aux conditions qui prévalent dans cette niche. L'autre postulat de la théorie de l'évolution est que tout organisme se modifie en permanence, en particulier quand on passe d'une génération à la suivante.

Quand DARWIN (1809-1882) a publié sa théorie en 1859, le mécanisme de ces modifications était totalement inconnu et son existence était simplement postulée sur la base de l'expérience des éleveurs et des botanistes. Maintenant, le ou plutôt les mécanismes en sont connus. On sait, depuis les travaux de MENDEL (1822-1884) élaborant les lois de la génétique et ceux du milieu du XX^e siècle, que les caractères d'un organisme sont déterminés par des gènes, gènes qui ont un support matériel, identifié au milieu du XX^e siècle comme étant une macromolécule d'acide désoxyribonucléique : l'ADN. C'est l'enchaînement spécifique de quatre molécules constituant cette macromolécule, les nucléotides, qui caractérise chaque gène. Or, pour diverses raisons (action d'agents extérieurs transformant un nucléotide en un autre, erreurs au cours de la réplication de l'ADN lors de la division cellulaire, intégration d'un fragment d'ADN provenant d'un autre organisme ou d'un virus, remaniement de l'organisation de l'ADN d'un organisme, ...), cet enchaînement peut être modifié, plus ou moins légèrement suivant le mécanisme impliqué, au cours du temps ou en passant d'un organisme à sa progéniture. Il

peut donc y avoir des modifications de gènes, appelées mutations. Ce phénomène est particulièrement important quand les organismes se reproduisent par reproduction sexuée, le génome du descendant résultant d'une recombinaison entre les génomes des deux parents. Ainsi, dans une population quelconque, de souris, de tomates ou de bactéries, les individus ont chacun un génome qui leur est propre. C'est cette diversité qui permet, après le passage au crible de la sélection naturelle, l'évolution (le plus souvent très lente) des organismes au cours des générations successives. On comprend aussi que le code génétique soit conservé tout au long de cette évolution et soit le même chez l'homme et les bactéries.

Toutes les observations et toutes les données expérimentales sont en accord avec ces deux postulats (diversité à l'intérieur de chaque population et sélection naturelle) et montrent que l'évolution des organismes vivants est une réalité. Il y a des cas d'évolution auxquels nous sommes tous sensibles dans notre vie quotidienne. L'un d'entre eux, connu de tous, est l'évolution des agents pathogènes, bactéries ou virus, responsable de l'apparition de souches résistantes aux médicaments. Le mécanisme de cette apparition est le suivant. Dans une population de bactéries apparaît, par hasard, une bactérie possédant des mutations du génome la rendant résistante à un médicament particulier. Dans un environnement où est présent ce médicament, la progéniture de cette bactérie mutante survivra alors que les autres bactéries, qui n'ont pas bénéficié de cette mutation, périssent. L'organisme se trouve alors confronté à une population bactérienne qu'il ne sera plus possible de combattre avec l'antibiotique normalement utilisé. C'est pour cette raison que l'abus des antibiotiques doit absolument être évité : cet abus multiplie les occasions pour les bactéries résistantes de proliférer.

La paléontologie apporte un soutien très solide à cette théorie. Il a été possible, à partir de comparaisons anatomiques entre les fossiles et les espèces actuelles, de construire des arbres phylogénétiques décrivant leurs évolutions. On dispose également de séquences de protéines. La comparaison de ces séquences, en particulier pour les protéines ubiquitaires, permet aussi de construire des arbres en faisant l'hypothèse que les organismes constitués de protéines très semblables ont un ancêtre commun proche et que plus ces protéines diffèrent, plus les ancêtres communs sont lointains. Et, fait remarquable, il existe un très bon accord entre les arbres obtenus par ces deux méthodes. Depuis peu on connaît la séquence complète du génome de plusieurs organismes allant de bactéries jusqu'à l'homme. L'exploitation de ces données est en cours. Elle est complexe et nécessite de très gros moyens informatiques, car il s'agit d'analyser des milliards de données. Cela devrait permettre de comprendre de façon plus détaillée les mécanismes moléculaires de l'évolution.

Il est important de bien réaliser que les produits de l'évolution ne sont pas parfaits, comme ils pourraient l'être si l'évolution était le fruit d'une action consciente, ce qu'elle n'est absolument pas. François JACOB a utilisé le terme de « bricolage » pour caractériser les petites (et parfois grandes) modifications successives, subies

au cours du temps par les êtres vivants. Un bon exemple du résultat de ces bricolages est le bassin de la femme. Quand, au cours de l'évolution, la dimension de la boîte crânienne des humains a augmenté (avec un avantage évident), il n'y a pas eu de modifications corrélatives du bassin de la femme. Un bon ingénieur les aurait introduites. Les bricolages de l'évolution ne l'ont pas fait, avec pour conséquence des accouchements douloureux.

La théorie de l'évolution sert de cadre à la biologie, et cela à toutes les échelles, depuis le niveau moléculaire jusqu'à la biologie des populations. Nous reviendrons plus loin à cette théorie de l'évolution quand nous essaierons de comparer la nature des théories en physique et en biologie et les méthodes utilisées pour valider ces théories dans les deux disciplines.

Chronologie des rapports entre physiciens et biologistes

- 1933** Niels BOHR publie un article, « Light and life », dans lequel il dit que la biologie n'est pas réductible à la physique.
- 1935** DELBRÜCK publie, avec TIMOFEEFF, un article sur les propriétés physiques du gène.
- 1937** DELBRÜCK émigre aux États-Unis où il commence à travailler sur les bactériophages, tout en enseignant la physique.
PERUTZ commence à travailler sur l'hémoglobine, dans un groupe dirigé par BERNAL à l'intérieur du Cavendish Laboratory dirigé par Lawrence BRAGG.
- 1944** SCHRÖDINGER publie *What is life*.
Une unité du Medical Research Council est créée pour PERUTZ à l'intérieur du Cavendish Laboratory.
- 1948** Francis CRICK rejoint cette unité pour y faire sa thèse.
SZILARD crée son laboratoire de biologie moléculaire à Chicago.
- 1953** GAMOW, dans une lettre à CRICK, propose une première idée de code génétique.
- 1962** CASPAR et KLUG élaborent une théorie de l'architecture des virus.

À partir de 1976, WÜTHRICH et ERNST développent à Zurich l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire pour déterminer la structure des protéines.

Il faut noter qu'une partie des scientifiques mentionnés sont des chimistes (dont certains, comme PERUTZ et WÜTHRICH, ont d'ailleurs reçu un prix Nobel dans cette discipline), utilisant des méthodes physiques.

Notice sur DELBRÜCK (1906-1981)

Né dans une famille d'universitaires, il s'est intéressé dès son adolescence à la science. Il fit ses études universitaires à Göttingen, d'abord en astrophysique, puis en physique théorique. Il y soutint en 1930 une thèse de physique théorique

sous la direction de Max BORN. Après plusieurs stages post-doctoraux, en particulier à Zurich avec PAULI et à Copenhague dans l'Institut de Niels BOHR, il vient travailler à Berlin, en 1932, comme assistant de Lise MEITNER (qui découvrit la fission).



© The Nobel Foundation

Là un groupe de théoriciens se réunit dans des séminaires informels, d'abord consacrés à la physique théorique puis à la biologie. C'est alors que débute une collaboration avec TIMOFEEFF-RESSOVSKY (1900-1981), un généticien russe établi à Berlin. L'intérêt de DELBRÜCK pour la biologie avait été éveillé durant son stage dans le laboratoire de Niels BOHR. C'est en effet à cette époque que ce dernier publia, sous le titre *Light and life*, le fruit de ses réflexions sur les rapports entre physique et biologie (voir l'encart sur la biologie en mécanique quantique).

La collaboration entre DELBRÜCK et TIMOFEEFF-RESSOVSKY les conduisit à la publication d'un article¹³ sur les mutations et la structure des gènes. Cet article a fourni à SCHRÖDINGER les

données lui permettant de rédiger son livre *What is life*. Et à ce titre il est analysé par Max PERUTZ dans l'article (PERUTZ, 1987) qu'il a consacré à ce livre. La contribution de DELBRÜCK à cet article est une réflexion sur les mutations génétiques analysées du point de vue de la physique atomique. Sa conclusion affirmait qu'il était prématuré de faire une description du gène plus précise : « *Nous laissons ouverte la question de savoir si le gène est un polymère constitué par la répétition de structures atomiques identiques ou s'il n'y a pas de périodicité ou encore si les gènes sont faits d'assemblées atomiques qui sont des parties largement autonomes d'une grosse structure ; c'est-à-dire, si un chromosome contient une suite de gènes séparés arrangés comme un collier de perles ou si ils forment un continuum physico-chimique.* »

Quand en 1937 la situation en Allemagne devint intolérable, DELBRÜCK décida de partir aux États-Unis, cet article lui ayant permis d'obtenir une bourse Rockefeller pour aller travailler à Pasadena avec le généticien MORGAN. Rapidement, il se mit à travailler sur les bactériophages, qu'il considérait comme l'« atome d'hydrogène » de la biologie. En effet, les virus constituent sans doute le système génétique le plus simple qui soit. En 1941, il rencontre Salvador LURIA (1912-1991), un médecin émigré d'Italie ; ils créent ce qui est retenu par l'histoire sous le nom de groupe du phage et est considéré comme un élément essentiel dans la naissance de la biologie moléculaire.

En 1949, il fait, sous le titre « A physicist looks at biology »¹⁴, un bilan de son expérience de physicien devenu biologiste. Ses réflexions débutent par : « *Un physicien expérimenté qui découvre pour la première fois les problèmes biologiques est décontenancé par l'absence en biologie de phénomènes absolus. Tout est dépendant du temps et du lieu [...] chaque cellule vivante porte en elle l'expérience de milliards d'années de ses ancêtres.* » Ce bilan se termine par un

¹³ TIMOFEEFF-RESSOVSKY N.W., ZIMMER K.G. & DELBRÜCK M., « *Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur* », *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-Phys. Kl. Fachgruppe VI, Biologie N.F.* **1**, 1935, p. 189-245.

¹⁴ *Trans. Conn. Acad. Arts and Sci.* **38**, 1949, p. 173-180.

hommage à Niels BOHR et à sa suggestion de l'existence d'une complémentarité en biologie, analogue à celle existant en physique (voir l'encart sur ce sujet) : « *L'analyse doit être faite en termes de cellules vivantes et les théories formulées sans craindre de contredire la physique moléculaire.* »

Cette approche de la biologie, laissant la porte ouverte à la découverte en biophysique de nouvelles lois qui permettraient de comprendre le secret de la vie, a séduit DELBRÜCK et a été la première motivation de son intérêt pour cette discipline.

Cet intérêt a conduit DELBRÜCK à réaliser une brillante carrière de biologiste, couronnée en 1969 par un prix Nobel de médecine qu'il reçut conjointement avec LURIA pour leurs travaux sur la génétique bactérienne. La conférence qu'il prononça à cette occasion porte le titre : « *A physicist's renewed look at biology-twenty years later* ». Dans cet exposé, il justifie *a posteriori* l'approche de BOHR, en disant que si maintenant il est banal de dire que les gènes sont des molécules, au moment (1933) où BOHR rédigea son article, les gènes n'étaient que des unités algébriques dans la science combinatoire qu'était alors la génétique et auraient pu se révéler inanalysables en termes chimiques.

Toujours à la recherche du secret de la vie, DELBRÜCK abandonna les phages pour étudier le phototropisme d'un champignon, *phycomyces*, choisi comme modèle de système sensoriel. Malheureusement, ce modèle était trop éloigné du système mis en jeu dans la vision (en particulier par l'absence de neurones) et les travaux n'ont pas apporté grand chose. Le choix d'un modèle biologique n'est pas simple. DELBRÜCK était resté encore trop physicien.

● Notice sur BERNAL (1901-1971)

John Desmond BERNAL était appelé le grand Sage. Il devait ce surnom à son omniscience : il savait tout de la physique à l'histoire de l'art.

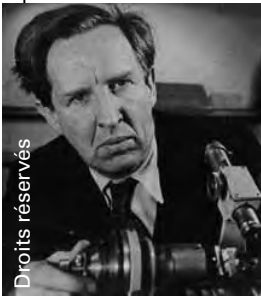
BERNAL naquit dans une famille catholique d'origine irlandaise. Il fit des études en physique à Cambridge qui s'achevèrent par une thèse sur le concept de symétrie, *On the analytical theory of point systems*. En 1923, il partit à Londres travailler en cristallographie avec William BRAGG. Il travailla en particulier sur la structure du graphite. La même année, il adhéra au parti communiste. Sa vie fut, à partir de là, consacrée à la fois aux sciences et au rôle social de la science. Il resta toute sa vie attaché à l'idéal communiste, même après qu'il eût quitté le parti (en 1934).

En 1927, il partit comme maître de conférences en cristallographie à Cambridge. Son laboratoire était intégré au Cavendish Laboratory, alors dirigé par RUTHERFORD. Il travailla sur diverses structures, dont celle de l'eau, et prépara un livre, *La fonction sociale de la science*, qui parut en 1939. C'est là que Dorothy HODGKIN vint travailler avec lui de 1932 à 1934. Ensemble ils obtinrent le premier cliché de diffraction des rayons X par une protéine, la pepsine, une enzyme impliquée dans la digestion. Ils montrèrent que pour obtenir un tel cliché il fallait conserver le cristal dans le solvant à partir duquel la protéine avait précipité. Ils publièrent ensemble douze articles de cristallographie. C'est aussi dans ce laboratoire que PERUTZ vint pour préparer sa thèse et obtint ses premiers clichés de diffraction avec des cristaux d'hémoglobine.

En 1937, BERNAL quitta Cambridge pour une chaire de cristallographie au Birbeck College à Londres. La guerre survint et BERNAL fut dès 1939 recruté, en dépit de son communisme affiché, par Sir John ANDERSON, ministre en charge de la défense civile. Ce dernier, comme beaucoup d'autres, avait été séduit par l'intelligence de BERNAL et déclara : « *Même s'il est aussi rouge que les flammes de l'enfer, je le veux.* » Dans ce contexte, il travailla, associé avec le physiologiste Solly ZUCKERMAN, d'abord sur les effets physiologiques des explosions (ne craignant pas de faire des tests sur lui-même), puis fit un rapport sur les effets des bombardements sur le moral des populations. Ce rapport qui concluait à des effets minimes fut négligé et des bombardements massifs furent déclenchés pour tenter de démoraliser la population allemande. Les études faites en Allemagne après la guerre confirmèrent la justesse des conclusions du rapport de BERNAL.

En 1942, il fut appelé par Lord MOUNTBATTEN, alors responsable des opérations combinées, pour travailler à la préparation du débarquement en Normandie. Il fit des propositions sur le choix des plages de débarquements les plus appropriées pour le port artificiel prévu comme élément essentiel au succès de l'opération. Il débarqua en Normandie le second jour. Plus tard, MOUNTBATTEN écrivit : « *Desmond BERNAL était une des personnalités les plus attrayantes que j'ai connues. Il avait un cerveau analytique d'une grande clarté ; il était infatigable et parlait librement. Mais sa plus grande qualité était sans doute sa générosité.* »

Après la guerre, il reprit son laboratoire à Londres. Mais le bâtiment ayant été détruit, il dut attendre la construction de nouveaux bâtiments et le laboratoire de recherche biomoléculaire fut inauguré en juillet 1948. Il fut rejoint par Rosalind FRANKLIN et Aaron KLUG, et travailla sur des structures biologiques, en particulier des virus.



Droits réservés

BERNAL n'a pas reçu de prix Nobel parce qu'il s'intéressait à trop de choses en science et en politique pour pousser l'étude d'un problème suffisamment à fond. Mais il a eu comme étudiants Dorothy HODGKIN, Max PERUTZ et Aaron KLUG qui ont tous les trois reçu ce prix. Max PERUTZ écrit : « *Durant les longues et infructueuses années pendant lesquelles la plupart de mes collègues pensaient que je perdais mon temps sur un problème insoluble, BERNAL venait, comme l'arrivée du printemps, et m'insufflait de l'enthousiasme et de l'espoir. Je l'aimais.* » Ce n'est en effet qu'après 30 ans de travail acharné

que PERUTZ résolut le problème (la structure de l'hémoglobine) qu'il avait abordé sous la direction de BERNAL.

John KENDREW, qui a travaillé avec lui pendant la guerre sur les effets des explosions, m'en parlait avec une admiration et une affection que l'on rencontre rarement chez les scientifiques.

BERNAL est très méconnu en France, comme en témoigne l'absence en librairie de tous ses livres traitant de l'histoire des sciences ; je ne sais même pas s'ils ont été traduits en français. En Angleterre, tous ses livres sont disponibles ; on en a écrit plusieurs sur lui et on le respecte même si son attachement au communisme l'a conduit à adopter des positions inadmissibles sur LYSSENKO. Son rôle dans la création de la biologie moléculaire est essentiel. John Desmond BERNAL n'était certainement pas un physicien banal.

La biologie en mécanique quantique

Bien avant que SCHRÖDINGER n'écrive *Qu'est-ce que la vie*, d'autres physiciens de premier plan du siècle passé s'étaient intéressés aux rapports entre biologie et physique. L'un des premiers d'entre eux est Niels BOHR (1885-1962). Être le fils d'un physiologiste réputé lui a permis dès son jeune âge de se familiariser avec la biologie. Tout naturellement, le physicien théoricien qu'il devint réfléchit sur ce qu'était la vie. Ses réflexions aboutirent à un article intitulé « Light and life » qui fut publié simultanément en allemand, danois et anglais (*Nature* **131**, p. 421-423 et 457-459). La conclusion de ce texte était que la physique, existant à cette époque, était insuffisante pour expliquer la vie. Les arguments avancés reposaient sur une analogie avec la mécanique quantique : « *L'essence de l'analogie est dans la relation typique de complémentarité existant entre la sous-division requise pour une analyse physique et des phénomènes biologiques caractéristiques tels que que l'auto-préservation et la propagation des individus.* »

Pour bien comprendre la pensée de BOHR, il faut, comme il le fait lui-même, revenir à la complémentarité en physique. Dans la première partie de son article (p. 421-423), il analyse la lumière (*light*) dont il existe deux descriptions : une description ondulatoire et une corpusculaire. Suivant le dispositif utilisé, c'est l'une ou l'autre qui permet de rendre compte de l'observation. Du point de vue de la mécanique classique, il y a donc une absurdité. Du point de vue de la mécanique quantique (une dénomination que BOHR n'utilise pas), ces deux descriptions sont **complémentaires** car elles ne sont mises en évidence que par des dispositifs expérimentaux mutuellement exclusifs.

BOHR soutient qu'il peut exister entre la description du monde inanimé par les lois de la physique et celle du monde vivant une même relation de complémentarité. Si cela est vrai, il doit exister des lois caractéristiques du monde vivant qui doivent résister à toute explication fondée sur les lois connues de la physique. C'est la recherche de ces lois de la vie qui a attiré Max DELBRÜCK en biologie. BOHR écrit : « *La reconnaissance de l'importance essentielle des caractères atomiques dans les fonctions des organismes vivants n'est absolument pas suffisante [...] pour une compréhension totale des phénomènes biologiques. La question qui se pose est par conséquent de savoir si il existe des aspects fondamentaux qui manquent encore dans l'analyse des phénomènes naturels avant que l'on puisse atteindre une compréhension de la vie sur la base de l'expérience physique.* »

L'article de BOHR a été analysé en détail par Paul HOYNINGEN-HUENE¹⁵. Depuis la parution de cet article, tout le développement de la biologie moléculaire a démontré que les prémices de l'argumentation de BOHR étaient fausses : les lois connues de la physique et de la chimie suffisent à expliquer la biologie. La détermination de la structure de l'ADN suffit pour établir un modèle parfaitement crédible pour la transmission des caractères d'une génération à la suivante. Il n'y a donc pas besoin de chercher ailleurs les lois de la vie. En fait, la proposition de BOHR est, sous un habillage moderne, une nouvelle forme du vitalisme

¹⁵ « *Niels Bohr's argument for the irreducibility of biology to physics* », in *Niels Bohr and contemporary philosophy*, FAYE J. & FOLSE H.J. eds, Kluwer Academic Publishers, 1994, p. 231-255.

qui avait déjà, au siècle précédent, poussé PASTEUR à mener son combat contre la génération spontanée. Au moment où elle a été formulée, on ne connaissait pas encore la nature physique des gènes et, comme le dit DELBRÜCK dans son allocution lors la remise de son prix Nobel, on pouvait alors penser que les gènes ne seraient pas analysables en termes purement physico-chimiques. Donc on ne peut faire aucun reproche à BOHR.

Il me faut aussi mentionner des travaux sur le rôle de l'effet tunnel quantique en enzymologie. Ce rôle est bien connu des chimistes. Certains biochimistes se posent la question de savoir si l'évolution a favorisé un renforcement de cet effet qui facilite certaines réactions¹⁶.

Ceci dit, les idées de BOHR ne sont pas mortes et ont été partiellement reprises par un autre titulaire du prix Nobel, Brian JOSEPHSON (1940-), qui publia en 1988 un article¹⁷ intitulé « Beyond quantum theory: a realist psycho-biological interpretation of physical reality », dans lequel il développe la thèse suivant laquelle le domaine quantique et celui de la vie sont étroitement reliés et en fait inséparables. La notion de complémentarité entre ces deux domaines me semble donc s'appliquer aussi aux thèses de JOSEPHSON. Sur ces prémices, ce physicien a publié un article¹⁸ dans lequel il prétend montrer « *l'existence d'interconnexions directes entre objets spatialement séparés et que pour des organismes vivants ces interconnexions sont concrètement réelles et susceptibles d'être utilisées* ». Ceci permet à JOSEPHSON de défendre la télépathie par exemple. On est bien loin des vérités objectives que recherche la biologie moléculaire.

16 DOLL K.M., BENDER B.R. & FINKE R.G., « The first experimental test of the hypothesis that enzymes have evolved to enhance hydrogen tunneling », *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 2003, p. 10877-10884.

17 Conrad M., Home D. & Josephson B., in *Microphysical reality and quantum formalism*, TARZZI et al. eds, Kluwer, 1988.

18 JOSEPHSON B.D. & PILLIKARI-VIRAS F., « Biological utilisation of quantum non-locality », in *Foundations of physics* **21**, 1991, p. 197-207.

LES CONCEPTS EN PHYSIQUE ET EN BIOLOGIE

Bernard JACROT

Les concepts philosophiques

Dans ses débuts, la philosophie a eu parmi ses champs d'étude ce qui maintenant est le domaine des sciences. Ainsi ARISTOTE, dans *La Physique* et *Traité du ciel*, traite essentiellement de sujets scientifiques. Ce n'est que peu à peu que les sciences et la philosophie sont devenues des méthodes différentes et complémentaires pour appréhender le monde. Cette dissociation a conduit les philosophes à s'interroger sur la nature spécifique de la science. Ce n'est pas le lieu de faire une revue détaillée des travaux suscités par cette interrogation. Je mentionnerai seulement DESCARTES, pour lequel les mathématiques sont le modèle de ce qui mérite le qualificatif de scientifique. C'est au XVIII^e siècle que KANT commence à produire une réflexion philosophique approfondie sur les sciences, qu'on nomme maintenant épistémologie. Cette branche de la philosophie s'appuie sur les connaissances scientifiques. Corrélativement, il arrive que le développement scientifique ait besoin d'un cadre philosophique. Ce dernier point est développé par KOYRÉ (1971) dans un exposé traitant « De l'influence des conceptions philosophiques sur l'évolution des théories scientifiques ».

La physique newtonienne suppose admise la notion d'espace absolu. Selon KOYRÉ (1971), « *la science moderne, la science newtonienne, est indissolublement liée à ces conceptions d'espace absolu, de temps absolu, de mouvement absolu. NEWTON, aussi bon métaphysicien qu'il a été physicien ou mathématicien, l'a parfaitement reconnu* ». Notons, en passant, que KOYRÉ identifie en fait science et physique. Bien entendu, il n'existe aucun de ces préjugés philosophiques en biologie. Ils sont sans rapport avec le sujet dont traite la biologie, la nature de la matière vivante. En fait, en physique, ces présupposés philosophiques existent sans doute même chez le physicien qui ne s'intéresse pas à la philosophie. Les concepts d'espace et de temps, qui ont une extrême importance en physique, sont déjà l'objet d'une analyse philosophique dans la *Critique de la raison pure* de KANT. La

révolution de la relativité repose essentiellement sur la mise en cause des notions de temps et de mouvement absolus.

Depuis longtemps, la physique fait souvent appel à des notions qui n'ont rien d'intuitives et peuvent même choquer car souvent contraires à ce que l'on appelle le sens commun. C'était déjà vrai avec l'attraction universelle qui suppose des interactions à distance, même à très longue distance et dans le vide. Cette notion n'est en rien intuitive. Elle a choqué des physiciens au temps de NEWTON qui, pour cela, ont rejeté sa théorie. Ce fut en particulier le cas de LEIBNIZ. Ceci est très bien analysé dans le remarquable livre de Loup VERLET sur NEWTON (1993). C'est pour éviter ce type de difficultés que DESCARTES avait introduit ses tourbillons permettant des contacts physiques indirects entre des objets séparés. Dans cet univers cartésien, l'espace physique était totalement rempli de matière. Une même logique de bon sens a conduit à l'invention de l'éther comme support matériel des ondes lumineuses. L'expérience a montré qu'il n'existait ni tourbillons ni éther. Avec le temps, on a presque complètement oublié les difficultés conceptuelles de la théorie de NEWTON qui n'ont été résolues que par la théorie de la relativité générale qui introduit une courbure de l'espace-temps. Encore une notion qui n'a rien d'intuitive.

Au début du xx^e siècle est apparue la mécanique quantique qui se substitue à la mécanique newtonienne devenue insuffisante pour rendre compte de certaines observations expérimentales. Les difficultés conceptuelles, qui s'ajoutent à celles de la théorie de NEWTON, sont considérables dans cette nouvelle mécanique qui heurte de front le sens commun : impossibilité de déterminer simultanément la position et la vitesse d'une particule, dualité onde-corpuscule, ... Ces difficultés sont telles que d'éminents physiciens, comme EINSTEIN, ont défendu l'idée que cette mécanique quantique n'allait pas au fond des choses et qu'il devait encore exister des paramètres cachés qu'il fallait découvrir. On sait maintenant qu'il n'en est rien et que le bon sens, qui s'appuie sur nos observations du monde macroscopique, ne nous permet pas de conceptualiser ce qui se passe dans le réel à l'échelle microscopique. La physique d'aujourd'hui est difficile à assimiler et l'analyse mathématique remplace le plus souvent ce que l'on appelle le bon sens, qui n'a plus sa place dans certaines branches de la physique.

Il n'en va pas de même en biologie. Les phénomènes y sont complexes, en ce sens qu'ils sont presque toujours multifactoriels et que chaque phénomène est le résultat de multiples causes interférant les unes avec les autres. Mais il n'y a pas de complexité au niveau conceptuel. Tous les phénomènes biologiques peuvent être expliqués, dans le cadre général de l'évolution, avec le langage de tous les jours, agrémenté d'un vocabulaire technique, dont l'abondance ne fait que refléter l'extrême diversité des molécules biologiques présentes dans la cellule et qui toutes doivent avoir un nom. Mais ce langage n'a jamais le type de complexité que l'on trouve dans le langage philosophique ou physique. Par contre, la difficulté conceptuelle de la physique la rend souvent impossible à expliquer en termes sim-

ples. Le vrai langage de la physique est le langage mathématique. Je défie qui que ce soit d'expliquer sérieusement la théorie de la supraconductivité à un non-physicien, alors que le phénomène lui-même est facile à décrire. Je reviendrai plus loin sur la notion de complexité en biologie.

En biologie, une **fonction** est associée à chaque molécule et à chaque organelle. Celles-ci sont présentes dans la cellule avec une ou plusieurs tâches à accomplir. Ainsi une protéase a comme fonction de découper d'autres protéines. De même, un ribosome a comme fonction d'assurer la synthèse des protéines dont la cellule a besoin. On peut multiplier les exemples. Cette notion de fonction, essentielle en biologie, n'a pas de sens pour un physicien. Un corps supraconducteur a des propriétés, mais il n'a pas de fonction. Il n'en acquerra une que si un ingénieur en fait usage avec un but bien défini, par exemple conduire du courant électrique avec le minimum de pertes en ligne. ***Dans l'univers du vivant, la fonction est le résultat de l'évolution ; dans l'univers physique elle est le résultat de l'action d'un homme.***

La physique cherche principalement à répondre à la question **pourquoi** : pourquoi tous les corps tombent-ils ? Pourquoi la Terre tourne-t-elle autour du Soleil ? Pourquoi le cuivre conduit-il l'électricité alors que les roches dont est extrait ce métal ne la conduisent pas ? Par contre, la biologie cherche plutôt à répondre à la question **comment** : comment les êtres vivants évoluent-ils ? Comment les cellules se divisent-elles ? Mais elle ne cherche pas à répondre à la question pourquoi car le pourquoi des choses lui paraît secondaire. En effet, pour le biologiste, cette question renvoie le plus souvent directement au problème de la finalité, c'est-à-dire à la métaphysique. Elle essaie de répondre à la question : comment la vie est-elle apparue sur la Terre, mais pas à celle qui demande pourquoi elle est apparue.

La description de l'origine de l'univers, telle qu'elle est proposée dans les théories actuelles, est plus un ensemble de réponses à des questions qu'une analyse des mécanismes en action : pourquoi l'univers est-il en expansion ? Pourquoi existe-t-il des trous noirs ? La réponse à ces questions ne renvoie pas directement à la métaphysique, mais fait simplement appel aux théories physiques. Ce n'est que si l'on pose la question de l'origine des lois qui résument ces théories que l'on en vient à un questionnement métaphysique.

On voit que la nature du questionnement caractérisant chacune des deux disciplines introduit une claire distinction entre elles. Ce qui a été dit plus haut sur la notion de fonction résulte de cette distinction. L'ingénieur, à la différence du physicien, se pose des questions sur comment (et pas pourquoi) fonctionnent les systèmes sur lesquels il travaille. Notons cependant qu'il y a des exceptions, en particulier dans l'évolution darwinienne. Par exemple, il existe une mutation dans le gène de l'hémoglobine qui entraîne une déformation des globules rouges et en

conséquence une anémie¹⁹. On peut se poser la question de savoir pourquoi cette mutation n'a-t-elle pas été éliminée par la sélection naturelle. La réponse est que cette déformation des globules rouges protège le porteur de cette anomalie d'un mal plus grand que l'anémie, le paludisme, et a donc un avantage du point de vue de la sélection. On peut donner beaucoup d'autres exemples dans l'évolution, un domaine dans lequel les questions comment et pourquoi se confondent souvent.

Il ne faut pas s'étonner de l'incompatibilité entre la physique quantique ou la relativité et le bon sens. La pensée scientifique, que ce soit en physique ou en biologie, s'est développée sans jamais faire appel au bon sens, en allant même le plus souvent à son encontre. Pour affirmer que la Terre tournait autour du Soleil, il fallait aller contre ce que nous disaient nos sens. C'est aussi aller contre le bon sens que d'affirmer qu'une grosse molécule, l'ADN, suffit à définir les caractères d'un organisme. Ceci n'est pas sans conséquences sur la façon, souvent négative, dont le public, pour lequel le bon sens est la panacée, reçoit la science. Lewis WOLPERT a consacré une grande partie d'un ouvrage²⁰ à analyser ce qu'il appelle ce caractère non-naturel de la science.

Popper et Kuhn

Parmi ceux qui ont analysé la démarche scientifique, les deux auteurs les plus cités (et même parfois lus) par les scientifiques sont Karl POPPER (1902-1994) et Thomas KUHN (1922-1996). En mettant en avant ces deux auteurs récents, on tend à négliger le fait que de très nombreux philosophes, sinon tous, ont depuis KANT analysé la démarche scientifique et essayé de définir ce qui permet d'attribuer l'étiquette de scientifique à un travail intellectuel : au XX^e siècle, des travaux de première importance sont dus en particulier à Alexandre KOYRÉ (1892-1964), Willard VAN ORMAN QUINE (1908-2000) et Alfred WHITEHEAD (1861-1947). Ces travaux sont souvent difficiles à lire. C'est peut-être pourquoi POPPER et KUHN²¹, qui ont été très influencés par eux mais sont plus faciles à suivre, sont beaucoup plus connus des scientifiques.

Il est utile de savoir que ces deux philosophes presque contemporains avaient une formation scientifique dans le domaine de la physique et que leurs analyses de la méthode scientifique reposent essentiellement sur l'analyse de cette discipline. Il est donc important de se poser la question de la validité de leurs travaux dans le

19 *Il s'agit de l'anémie dite falciforme. Dans cette maladie du sang, une polymérisation en bâtonnet des molécules d'hémoglobine entraîne une déformation des globules rouges en forme de faucille qui freine leur circulation.*

20 *The unnatural nature of science, Faber & Faber, Londres, 1992.*

21 *Dans une interview au journal Le Monde, paru le 5 février 1995, Thomas KUHN affirmait que KOYRÉ et QUINE étaient les philosophes qui l'avaient le plus influencé.*

cas de la biologie. Il y a peu d'études de la méthode scientifique réalisées spécifiquement pour la biologie. Le pionnier en France dans ce domaine est Georges CANGUILHEM (1904-1995) qui, après des études de philosophie, fit sa médecine. Tout récemment, un de ses élèves, Claude DEBRU, a continué son travail d'épistémologie des sciences de la vie (biologie et médecine) et a remarqué que « *l'épistémologie du vingtième siècle n'a guère pris en compte la diversité propre à la biologie* » (Debru, 1998). On peut rechercher une cause de ce petit nombre de philosophes travaillant sur l'épistémologie des sciences du vivant dans la complexité de ces dernières, complexité qui sera analysée plus loin. Le philosophe et même l'historien de ces sciences a besoin de connaître et de comprendre les débats qui permettent de faire des progrès en biologie. On trouve des exemples intéressants dans le livre de Claude DEBRU, *Philosophie de l'inconnu* (1998), cité plus haut. Je me contenterai ici de tenter d'analyser, très sommairement, la pertinence des travaux de POPPER et de KUHN en biologie. Ces deux auteurs sont d'ailleurs souvent cités par les biologistes (voir, par exemple, l'introduction de Jacques MONOD à la traduction française du livre de POPPER).

Pour le premier de ces auteurs, l'essentiel est dans l'élaboration des théories qui ne peuvent jamais être prouvées, mais simplement réfutées par des expériences conçues pour cela. Une théorie qui ne serait pas réfutable n'est pas considérée par POPPER comme appartenant au domaine scientifique.

L'histoire de la physique illustre bien cette façon d'envisager la démarche scientifique. Les conceptions de la mécanique élaborées par ARISTOTE furent réfutées par les expériences réalisées par GALILÉE. Les bases théoriques développées par ce dernier furent complétées par NEWTON qui les transforma en une vision globale de l'univers, de l'espace et du temps. Celle-ci fut généralement acceptée jusqu'à ce que les expériences de MICHELSON montrent qu'elle ne rendait pas compte des mouvements se déroulant à la vitesse de la lumière. Il fallut alors construire une nouvelle théorie, la théorie de la relativité restreinte d'EINSTEIN. La théorie de NEWTON reste une très bonne approximation pour décrire les mouvements des objets se mouvant à des vitesses très inférieures à celle de la lumière. La théorie de la relativité n'est contredite par aucune donnée expérimentale, ni par aucune observation. La spectroscopie du rayonnement émis par les atomes montra plus tard que la mécanique de NEWTON ne permettait pas de rendre compte des mouvements des électrons sur leurs orbites autour du noyau. Une nouvelle mécanique dite quantique fut alors élaborée. Cette mécanique qui doit être utilisée pour rendre compte des mouvements des objets microscopiques n'a, à ce jour, été contredite par aucune des expériences faites sur ces objets. La mécanique quantique et la théorie de la relativité sont acceptées par la communauté scientifique, et le resteront jusqu'à ce que de nouvelles données expérimentales viennent, éventuellement, les contredire et obliger à élaborer de nouvelles théories.

Pour POPPER, une théorie ne peut être considérée comme scientifique que si elle permet de faire des prédictions susceptibles d'être testées expérimentalement.

Cet énoncé est l'essentiel de ce que les chercheurs retiennent du travail de ce philosophe. Il est certainement quelque peu simplificateur, puisque la pensée de POPPER est exposée dans un livre de près de 500 pages (*La Logique de la découverte scientifique*), qu'est venu compléter, plusieurs dizaines d'années plus tard, un post-scriptum en trois volumes. Les physiciens sont parfaitement satisfaits de cette manière de voir. Je pense que les chimistes le sont aussi. Pour la biologie, les choses sont plus complexes. Il faut revenir aux distinctions faites au début de cet essai entre divers domaines de la biologie. Il faut aussi différencier les expériences faites sur des systèmes *in vitro* et les expériences faites *in vivo* et les théories qu'on en déduit. Dans le premier cas, on isole à partir d'un organisme des composantes en nombre limité et c'est sur ces composantes que se fait l'expérimentation.

Le cas le plus extrême de ces analyses *in vitro* est la séparation d'une seule protéine (une enzyme par exemple) que l'on purifie, que l'on cristallise et dont on détermine, à l'aide de rayons X, la structure tridimensionnelle. Cette analyse avec les rayons X est identique à celle que l'on fait sur un composé chimique complexe. Ce sont d'ailleurs souvent des physiciens ou des chimistes qui réalisent ce travail. La structure ainsi déterminée est réfutable, puisque des tests permettent de vérifier que la structure proposée est correcte. On est donc dans un cas de « science popperienne ». Mais cette structure n'a d'intérêt biologique que si on peut l'utiliser pour comprendre le rôle de cette protéine dans le fonctionnement de la cellule.

Des études biochimiques ont souvent suggéré et démontré que la protéine, dont on vient de déterminer la structure, interagit avec d'autres molécules, par exemple l'hémoglobine avec l'oxygène dont elle assure le transport dans l'organisme, ou la trypsine avec d'autres protéines qu'elle digère en petits fragments. La connaissance de la structure de l'hémoglobine a permis de proposer un modèle pour la fixation de l'oxygène. Ce modèle, comme ceux de la physique, permet de faire des prédictions qui peuvent être testées par des expériences ; on reste donc dans le cadre défini par POPPER. Dans le cas de la trypsine, la connaissance de la structure permet de proposer un modèle pour l'interaction de cette enzyme avec la chaîne polypeptidique qu'elle coupe. Ce modèle, qui utilise des mécanismes bien connus par les chimistes, permet des prédictions sur les modifications de l'activité de l'enzyme suivant la substitution dans l'enzyme de certains acides aminés par d'autres. Ces prédictions peuvent, elles aussi, être testées expérimentalement. On est donc encore dans le cadre popperien : les tests en question sont essentiellement réalisés sur l'enzyme en solution, ce qui permet des analyses quantitatives sur les modifications de l'activité de l'enzyme. Les techniques modernes permettent en principe, en modifiant le gène, de réaliser, également dans la cellule, certains tests sur l'activité de l'enzyme native ou modifiée. L'interprétation en est complexe, sinon ambiguë. En effet, le travail que l'enzyme modifiée ne pourrait éventuellement plus faire peut être pris en charge par d'autres enzymes (cet aspect sera développé dans le chapitre traitant de la complexité en biologie). On commence cependant à sortir du schéma popperien.

La théorie de POPPER apparaît donc parfaitement justifiée pour analyser les recherches en physique, en particulier celles qui se sont développées au XX^e siècle et, comme nous venons de le voir, pour certains domaines de la biologie. Mais il est clair que son application dans un certain nombre de domaines est plus délicate. Disons, en simplifiant un peu, que l'analyse poppérienne est utile pour la biologie dans la mesure où cette science est réductionniste, ce qui n'est certainement pas le cas de toute la biologie.

Toute la théorie de l'évolution ne peut pas être soumise au critère de falsifiabilité. Ceci fut parfaitement reconnu par POPPER qui écrivit que « *le darwinisme n'était pas une théorie scientifique testable mais un programme de recherche métaphysique* » (cité par MAYR, p. 55). En cosmologie, il en est d'ailleurs de même pour la théorie du big-bang. Il paraît difficile de refuser tout statut de scientificité à la théorie de l'évolution qui sert de cadre à toute la biologie. Il me paraît donc nécessaire de définir des théories dont l'incorporation dans le corpus scientifique est justifiée par les critères suivants :

- ▶ la théorie constitue un ensemble cohérent, donc il y a une cohérence interne. Elle ne fait appel à aucun argument qui ne soit pas purement rationnel ;
- ▶ il n'existe pas de données expérimentales ou d'observations qui soient incompatibles avec la théorie ;
- ▶ elle permet d'expliquer des observations ou des faits, sinon elle est inutile ;
- ▶ elle permet de suggérer des observations ou des expériences. Pour ce qui est de l'évolution, c'est par exemple le cas des comparaisons de séquences des génomes d'organismes que la théorie de l'évolution considère, à partir des caractères morphologiques et des résultats de la paléontologie, comme des proches parents. Par exemple, 99% du génome du chimpanzé est identique à celui de l'homme, ce qui est en accord avec l'hypothèse, avancée par les paléontologues, suivant laquelle l'homme et le chimpanzé ont une origine commune.

Ces critères permettent de différencier ce que j'appellerais une théorie métascientifique d'une autre non-scientifique, et par exemple d'accepter l'évolution et de rejeter le créationnisme.

Le critère popperien de falsifiabilité est suffisant pour assurer le caractère scientifique d'une théorie, mais il n'est pas nécessaire. On peut se demander si POPPER, qui a publié son livre en 1934 à Vienne, n'a pas voulu réagir contre certains physiciens, en particulier les deux lauréats du prix Nobel Philipp LENARD (1862-1947) et Johannes STARK (1874-1957), rattachés à l'idéologie nazie, qui essayaient d'imposer une physique purement empirique (KRAGH, p. 237) et s'opposaient à la relativité et la mécanique quantique, considérées par eux comme des sciences juives. Or c'est justement les deux théories sur lesquelles POPPER a particulièrement travaillé.

Cela dit, une théorie métascientifique comme la théorie de l'évolution, si elle n'est pas un simple programme de recherche métaphysique, comme le prétendait POPPER, n'est pas non plus une théorie scientifique analogue à une théorie de la

physique. Depuis la publication de l'ouvrage de DARWIN, le contenu exact de la théorie de l'évolution a été l'objet de débats qui sont analysés en détail dans l'ouvrage de GOULD (2002) : il est frappant de voir leur caractère peu rigoureux. C'est de façon très subjective que les participants à ces controverses acceptent ou rejettent tel ou tel aspect de la théorie de DARWIN. Pour certains, la sélection naturelle est le seul moteur de l'évolution, alors que pour d'autres il existe des moteurs différents qui jouent un rôle plus ou moins important. Il n'y a, en général, aucun élément déterminant qui permette de trancher le débat. Seule l'hypothèse de l'hérédité des caractères acquis, prônée par LAMARCK (1744-1829) et admise, avec beaucoup de réticence, comme facteur secondaire par DARWIN, peut être rejetée grâce à la connaissance des mécanismes moléculaires de l'hérédité, incompatibles avec cette hypothèse. On peut donc, au moins provisoirement, rejeter dans les ténèbres de l'obscurantisme les tenants de cette théorie qui a eu encore ses partisans²² vers les années 1960, y compris aux États-Unis. On est loin des débats sur la mécanique quantique dans lesquels sont toujours proposées des expériences permettant de trancher entre deux interprétations.

Il existe des domaines qui sembleraient, *a priori*, proches de la biologie mais dans lesquels les critères mentionnés plus haut ne s'appliquent pas et qui ne peuvent donc pas être qualifiés de scientifiques. C'est par exemple le cas d'une grande partie, sinon de la totalité, de la préhistoire. C'est le cas des hypothèses sur l'origine de l'homme. Je pense aussi au travail d'interprétation des gravures et dessins rupestres. Il n'en demeure pas moins nécessaire que ce travail soit fait par des scientifiques sachant dater les objets analysés et éventuellement réaliser des analyses chimiques sur ces objets. La psychologie et la psychanalyse sont aussi des disciplines qui ne peuvent pas être qualifiées de scientifiques, car faisant parfois usage d'arguments qui ne sont pas purement rationnels (l'intuition sans tests expérimentaux possibles). Le paradoxe est que leurs praticiens ont cependant besoin d'une très grande rigueur scientifique.

Dans son dernier ouvrage, achevé peu avant sa mort (1994), POPPER a rassemblé, en les corrigeant, quelques-unes de ses conférences. Au cours de l'une d'elle, donnée en 1972, il utilise la théorie de l'évolution pour illustrer sa conception des théories scientifiques. Il propose un schéma à trois niveaux :

- ▶ le problème, qui surgit lorsque des expériences contredisent les prévisions de la théorie admise jusqu'alors ;
- ▶ les essais de solution pour résoudre le problème ;
- ▶ l'élimination des essais de solution qui se sont révélés infructueux.

Il considère ce schéma comme applicable aussi bien à la théorie de l'évolution qu'à l'élaboration des théories scientifiques. Il écrit aussi « *qu'il semble qu'une théorie*

²² Rappelons que, sous l'égide de LYSENKO, la biologie soviétique a fait un dogme de cette hérédité et a rejeté la sélection naturelle considérée comme un produit du capitalisme. Il y a décidément incompatibilité entre la science et les idéologies politiques.

de l'évolution soit indispensable en biologie ». Cela montre bien combien la pensée de POPPER était subtile et certainement pas figée.

KUHN était plus un historien des sciences qu'un pur philosophe. C'est une analyse historique des découvertes scientifiques qui le conduisit à penser que le progrès scientifique passe par une succession d'étapes. Certaines correspondent à des révolutions scientifiques au cours desquelles sont remis en question certains des concepts sur lesquels reposait, jusqu'alors, la vision du monde qu'avaient les scientifiques. KUHN utilise pour caractériser ces révolutions l'expression de « changements de paradigme ». La théorie de la relativité et la mécanique quantique, déjà citées à propos de POPPER, sont de parfaits exemples de ces révolutions dont KUHN donne une description très précise. Entre ces révolutions, la science, selon KUHN, progresserait par l'application des nouveaux concepts, issus de ces révolutions, à la compréhension des phénomènes naturels. L'application de la mécanique quantique au calcul précis et rigoureux des interactions entre atomes en est un exemple. L'histoire de la physique (et de la chimie) s'analyse donc parfaitement dans ce schéma. Pour KUHN, les révolutions sont des événements très rares. La plus grande partie du travail scientifique serait réalisée au cours des longues périodes séparant ces révolutions, et qu'il qualifie de périodes de science normale. Pour lui, l'analyse que fait POPPER du progrès scientifique n'est valable que pour les révolutions (*The essential tension*, p. 266-293). Cette analyse trop sommaire du travail de KUHN, comme celle faite plus haut des concepts de POPPER, simplifie à l'extrême une pensée elle aussi très subtile.

L'analyse du progrès scientifique, avec ces alternances de révolutions rares et de longues périodes de progrès continus, permet de bien décrire l'histoire de la physique, mais en est-il de même pour la biologie ?

Une analyse critique du concept de révolution scientifique, tel que proposé par KUHN, appliqué à la biologie, a déjà été faite par MAYR (1997), qui note qu'il n'y a pas en biologie l'équivalent de la révolution que fut dans la physique la mécanique quantique (MAYR, p. 91-96). Il pense que le concept de révolution, tel qu'il est décrit par KUHN, nécessite l'existence de lois universelles comme il en existe en physique mais pas en biologie.

Traditionnellement, on identifie dans l'histoire de la biologie deux révolutions : la première est associée à DARWIN, et à son travail sur l'origine des espèces qui a mis l'évolution au centre de la biologie. La deuxième est celle de la biologie moléculaire. On pourrait sans doute mentionner entre les deux la révolution pasteurienne mettant à mort le dogme de la génération spontanée²³.

23 *La démonstration expérimentale par Pasteur de l'absence de génération spontanée est rigoureuse, mais sa justification conceptuelle qui relève du vitalisme ne peut être retenue. C'est sans doute la raison pour laquelle il ne faut pas la regarder comme une révolution.*

La révolution darwinienne est associée à un changement de paradigme : le passage de l'idée de création indépendante de chaque espèce à celle de l'apparition de nouvelles espèces comme résultat de l'évolution d'espèces apparues antérieurement. Mais cette révolution est toute relative, car l'idée d'évolution avait déjà été proposée par divers naturalistes (dont LAMARCK), auxquels DARWIN rend hommage dans le premier chapitre de son livre. La grande innovation de DARWIN fut de proposer pour cette évolution un nouveau mécanisme, la sélection naturelle.

Je ne vois pas non plus la biologie moléculaire comme une révolution au sens de KUHN, mais plutôt comme une évolution naturelle de la biologie. MAYR montre très clairement le caractère graduel de ces deux « révolutions » qui, en outre, n'empêchent pas une communication entre les tenants de l'ancienne théorie et ceux de la nouvelle.

DARWIN entretenait une correspondance avec des naturalistes opposés à la théorie de l'évolution. Entre 1859, année de la parution de *L'Origine des espèces*, et le milieu du xx^e siècle ont coexisté le strict darwinisme, le lamarckisme (faisant appel à l'hérédité des caractères acquis) et d'autres théories faisant état de sauts dus à des catastrophes. Ce n'est donc que peu à peu que le darwinisme, plus ou moins modifié, s'est imposé. De son côté, Claude DEBRU a, dans *L'Esprit des protéines* (1983), retracé de façon très détaillée le cheminement qui, au cours du xix^e siècle et durant la première moitié du xx^e siècle, a permis de démontrer que les phénomènes de la vie pouvaient être totalement expliqués par des interactions entre des molécules bien identifiées et ayant lieu suivant des lois bien connues de la chimie et de la physico-chimie. Ce cheminement fut très long avec des avancées, des reculs et un nombre considérable de débats scientifiques. Il faut cependant noter que deux physiciens ont joué un grand rôle de catalyseur dans l'accélération de ce cheminement : il s'agit de John BERNAL et Max DELBRÜCK (voir les encarts consacrés à ces deux chercheurs). Alain PROCHIANTZ (2001) démontre également la continuité entre la biologie élaborée au xix^e siècle et la biologie moléculaire.

En fait il me semble que la théorie de l'évolution et la biologie moléculaire représentent bien des révolutions scientifiques graduelles, qui ne sont pas associées à des changements de paradigme au sens défini par KUHN, mais à l'apparition d'un paradigme là où il n'y en avait pas. Après la publication par Darwin de *L'Origine des espèces*, toute la biologie s'est progressivement et totalement développée dans un cadre incluant l'évolution comme élément essentiel, au sens darwinien, avec son moteur la sélection naturelle. De même, la biologie moléculaire constitue jusqu'à présent le paradigme pour toutes les études sur le fonctionnement de la cellule et celui des organismes considérés dans leur ensemble. Il est vraisemblable que ce dernier paradigme cesse d'être opérant quand on commence à analyser ce qu'est, du point de vue biologique, la conscience. À ce sujet, le livre de Gerald EDELMAN et Giulio TONONI, *Comment la matière devient conscience* (2000), est tout à fait révélateur.

Si l'on peut se poser des questions sur l'application en biologie de la théorie proposée par KUHN, cette analyse épistémologique a eu un impact sur la science elle-même. En effet, elle a inspiré Stephen Jay GOULD dans l'élaboration de sa théorie de l'évolution qu'il nomme « équilibres ponctués ». Cette théorie propose que l'évolution soit constituée d'une succession de longues périodes de stases, entrecoupées par des évolutions rapides (à l'échelle géologique) au cours desquelles apparaissent de nouvelles espèces. Cette vision de l'évolution n'est pas admise par tous, mais le travail de KUHN a été un élément moteur dans son élaboration (voir GOULD, 2002, p. 967-969). Un bel exemple de l'impact que la philosophie peut avoir sur la science.

Sur le rôle des mathématiques et de la théorie

Il suffit d'ouvrir quelques manuels pour constater la place très différente qu'occupent les mathématiques en physique et en biologie. Tout traité de physique, même au niveau le plus élémentaire, est rempli de formules mathématiques, alors qu'elles sont pratiquement absentes des manuels universitaires, tels que ceux de Watson sur la biologie moléculaire du gène, ou des traités de biologie cellulaire. Ceci est commenté par SCHRÖDINGER (dans *Qu'est-ce que la vie*), suivant lequel « *la biologie peut être expliquée sans mathématiques, non parce qu'elle est assez simple pour cela, mais parce qu'elle est beaucoup trop complexe pour être accessible à cette science* ».

Il y a cependant quelques domaines de la biologie dans lesquels l'outil mathématique a sa place. C'est par exemple le cas lorsque dans un système (une cellule ou un ensemble de cellules par exemple), des réactions biochimiques sont couplées et que ces couplages induisent un comportement périodique du système (GOLDBETER, 1996). C'est aussi le cas de l'analyse des réseaux qualifiés de génétiques qui décrivent l'ensemble des molécules (RNA, protéines) présentes à l'intérieur d'une cellule (PAULSSON, 2004). Plus généralement, les mathématiques ont un grand rôle dans tout ce qui relève de la complexité (voir plus loin). L'usage des mathématiques se rencontre également dans la biologie des populations, ainsi qu'en épidémiologie. La revue *Nature* (2002) a publié un dossier intitulé « Computational biology », dans lequel sont décrites diverses applications du calcul à des problèmes biologiques. La détermination de la structure des protéines par radiocristallographie ou par la RMN fait usage de l'appareil mathématique qui est une partie intégrante de ces méthodes.

Cependant, même dans ces cas, les mathématiques jouent un rôle très différent de celui qui est le leur en physique. Quand NEWTON décrit et calcule le mouvement des planètes à partir d'une loi d'attraction universelle s'exprimant par une formule mathématique, il a dit tout ce que la physique permettait de dire à ce sujet. La physique ne donne aucune description d'un mécanisme capable de rendre compte du

mouvement de la Terre autour du Soleil. Comme le dit FEYNMAN²⁴, qui discute longuement ce point : « *C'est une caractéristique des lois physiques qu'elles aient, depuis GALILÉE, ce caractère abstrait.* »

On a donc pu dire que les mathématiques étaient le langage de la physique et qu'elles en exprimaient l'essence. Ce fut déjà énoncé par GALILÉE qui écrivit, en 1623 : « *L'univers est écrit dans la langue mathématique et ses caractères sont des triangles, des cercles et autres figures géométriques, sans le moyen desquels il est impossible d'en comprendre un mot.* » La raison pour laquelle les mathématiques expriment si bien la réalité physique n'est pas connue de façon certaine. Roger BALIAN (1998) a proposé l'explication suivante : « *Les mathématiques et la physique progressent en parallèle, de manière arborescente, chacune avec ses propres objectifs, concepts, modes de pensée et critères de véracité, mais pas toujours indépendamment : à certaines occasions, un lien se tisse entre une branche de l'une et une branche de l'autre, sous forme de méthodes d'étude ou de source d'inspiration pour des problèmes nouveaux. Les deux branches ainsi "engrenées" bénéficient alors toutes deux de cette synergie et se développent rapidement, tandis que d'autres, trop isolées ou inutiles, peuvent s'étioler. Par ce processus de type darwinien, l'arbre de la physique et l'arbre des mathématiques acquièrent une structure laissant paraître de fortes correspondances.* » Je suis très séduit par cette hypothèse.

Mais quelle qu'en soit l'explication, le fait est que la seule description que l'on sache donner du monde réel, dont traite la physique, et des lois le régissant est celle de formules mathématiques. Les mathématiques sont donc le seul langage qui permette de décrire la réalité physique en profondeur et avec rigueur. Les équations de MAXWELL sont les seules façons de décrire les champs électromagnétiques. Le concept même de champ n'existe d'ailleurs pas en dehors de sa formulation mathématique. Cela est déjà vrai pour la physique classique et *a fortiori* pour la physique décrite par la mécanique quantique. Cela devient encore plus vrai avec les théories qui cherchent à unifier toute la physique. La théorie des cordes supposant un univers à neuf dimensions, en particulier, n'est acceptée que pour la beauté de ses mathématiques alors qu'aucun test expérimental n'existe. Cette théorie n'est donc pas falsifiable au sens de POPPER et son caractère scientifique est discutable pour qui est adepte des concepts de ce philosophe.

« *Le rôle des mathématiques en physique ne se limite pas à celui d'une certaine sténographie, autrement dit à un rôle d'écriture abrégée de relations que, si l'on disposait de plus de place et de davantage de temps, on pourrait aussi bien écrire dans le langage de tous les jours. Ce rôle, bien entendu, existe. Mais il est mineur. Bien plus fondamental est celui joué par le processus de définition d'entités nouvelles* », comme l'affirme Bernard D'ESPAGNAT (1979) dans *À la recherche du réel*.

24 *Lectures on physics, 1963, volume 1, chapitres 7-9.*

Il n'en va pas de même en biologie qui peut parfaitement décrire, par des phrases, le monde dont elle traite. On peut énumérer les molécules présentes dans une cellule, préciser les positions qu'elles occupent et les interactions qu'elles peuvent avoir entre elles. Les mathématiques ne sont alors qu'un outil permettant de faire des calculs sur un système que l'on sait par ailleurs décrire et dont on peut détailler les mécanismes. Quand on considère des réactions d'équilibre entre constituants d'une même cellule et que ces réactions sont couplées, par exemple parce que deux constituants participent à plusieurs de ces réactions, il est plus facile de prédire ce qui se passe en écrivant les équations qui décrivent la quantification de ces réactions et en résolvant ce système d'équations. Les mathématiques, dans ce cas, ne servent pas à décrire en profondeur la réalité, mais simplement à prédire son comportement en fonction du temps ou d'un paramètre extérieur, comme la température ou la pression.

Le titre (« Computational biology ») du dossier publié par *Nature*, cité plus haut, est très significatif. Ce n'est que si l'on s'intéresse aux détails de l'interaction entre deux molécules que, sortant du domaine propre de la biologie, on doit pour cela faire appel à la chimie quantique et à tout le formalisme mathématique qui va avec. Mais si l'on reste au niveau proprement biologique, c'est-à-dire si l'on cherche à comprendre ce qui rend un organisme vivant, ce formalisme n'est pas directement utile. Par contre, si l'on veut analyser et faire des prédictions sur des molécules qui interagissent avec d'autres composants de la cellule, il est nécessaire d'utiliser plusieurs relations d'équilibre chimique, et pour trouver la solution résultant de ces relations il est alors utile de faire appel aux mathématiques qui sont, dans ce cas, un outil nécessaire et efficace. C'est une situation analogue à celle que l'on rencontre souvent en physique appliquée, et même dans certains domaines de la physique fondamentale, par exemple dans les études des polymères ou des cristaux liquides. Tout récemment, Robert GATENBY et Philip MAIN²⁵ ont publié un plaidoyer pour ce qu'ils nomment « l'oncologie mathématique », donnant en exemple la physique qui a su bâtir des modèles théoriques permettant d'intégrer la masse des données dans un ensemble cohérent. Je pense que l'on reste dans le cadre décrit plus haut.

Une approche très originale des relations entre biologie et mathématiques a été formulée par Sydney BRENNER²⁶. Pour ce chercheur, les systèmes biologiques sont des ordinateurs dans lesquels les interactions entre protéines effectuent une sorte de calcul, programmé par le génome, dont le résultat est l'ensemble des propriétés du système. Dans cette vision, on est loin des systèmes physiques dont les

²⁵ *Nature* **421**, 1963, p. 321.

²⁶ Dans une communication (p. 106-116) au symposium de la fondation Novartis consacré à « *The limits of reductionism in biology* », publié par John Wiley and Sons (1998).

propriétés résultent de lois générales puisqu'on a un système dont la construction est le fruit de l'évolution²⁷.

La place limitée qu'ont les mathématiques en biologie va de pair avec le rôle qu'y joue la théorie. En physique, la théorie est le moteur principal qui fait progresser la discipline. Dans l'histoire, on trouve quelques exemples d'avancées purement dues à des observations expérimentales. C'est le cas des découvertes des rayons X et de la radioactivité. Le travail théorique a suivi pour essayer de trouver des explications à ces observations étranges. Mais le plus souvent c'est la théorie qui vient en premier et propose un schéma pour expliquer le monde. C'est certainement ce qui s'est passé avec l'attraction universelle, la relativité et la physique quantique, même si ces théories ont été élaborées pour rendre compte d'observations non-expliquées. C'est ce qui se passe dans la physique développée durant les périodes de « science normale » séparant les révolutions. Le niveau élevé des mathématiques utilisées pour la théorie a conduit à une séparation des tâches entre théoriciens et expérimentateurs. Il n'en va pas de même en biologie. La théorie y joue un rôle plus limité. Mais surtout, elle est le plus souvent exprimée par des mots et non des équations. La conséquence est qu'il n'y a pas, à de très rares exceptions près, de séparation entre deux groupes de chercheurs comme en physique. Ce sont les mêmes qui inventent de nouveaux concepts et les testent.

Il me faut à ce stade de la discussion mentionner le livre de D'ARCY THOMPSON²⁸ (1860-1948), *On growth and form*. Dans l'introduction (p. 35), l'auteur écrit : « *Cellules et tissus, coquilles et os, feuilles et fleurs sont autant de parcelles de matière ; et c'est en conformité avec les lois de la physique que leurs particules constitutives ont été mises en place, façonnées, qu'elles ont épousé la forme adéquate. Dieu ne cesse de mesurer la terre : cette règle ne souffre aucune exception. Les problèmes de forme de la matière vivante sont avant tout des problèmes mathématiques et leurs problèmes de croissance sont des problèmes de physique ; de ce fait, le morphologiste ne peut se définir que comme un étudiant en sciences physiques.* »

Dans ce livre est exposée une théorie de la morphogenèse qui met en œuvre ce programme et fait jouer aux mathématiques, en l'occurrence à la géométrie, un rôle qui va plus loin que la simple description. Ce type d'analyse est certainement parfaitement approprié pour les objets très géométriques et très symétriques que

27 Sydney BRENNER conclut sa contribution par « *Je pense qu'il serait nécessaire d'avoir un système de programmation qui empêche le programmeur d'imposer au modèle ses idées sur la façon dont il devrait fonctionner. Avec l'arrivée du calcul dans la recherche biologique, on croit souvent que l'on peut construire des systèmes de calculs qui apporteront des solutions à nos problèmes. Il me semble que cette combinaison d'intelligence artificielle et de stupidité humaine est la mauvaise et que ce qu'il faut c'est combiner l'intelligence humaine avec la stupidité artificielle* ».

28 Paru en 1917 et souvent réédité. Une traduction française a été publiée au Seuil, en 1994, sous le titre *Forme et croissance*, avec un avant-propos d'Alain PROCHIANZ.

sont les coques virales. Dans ce cas, les protéines qui les constituent peuvent s'auto-assembler « *in vitro* ». Cet auto-assemblage est rendu possible par la très grande symétrie (hélicoïdale ou icosaédrique) du virus (voir l'encart sur la virologie). Cette théorie est, par contre, certainement impropre pour comprendre la morphogénèse animale dont on sait maintenant qu'elle est assurée sous le contrôle de gènes de développement. Une analyse très fine du travail de D'ARCY THOMPSON a été faite par Alain PROCHIANTZ dans son livre *Machine-Esprit* (2001).

L'objet d'étude

En physique, l'objet étudié est parfaitement défini. Il reste le même dans le temps et serait le même dans un autre univers. Par contre, les objets auxquels s'intéresse la biologie ne sont pas constants dans le temps. Ils sont en perpétuelle évolution (le mot d'évolution est utilisé ici dans un sens plus large que celui qu'implique la théorie de l'évolution) et l'on ne peut même pas imaginer qu'un objet biologique ne se modifie pas constamment, la division et le renouvellement des cellules étant une des caractéristiques essentielles qui en font un objet vivant²⁹. De plus, un objet biologique n'est pas parfaitement défini au sens de la physique. Dans une population d'individus, des mouches ou des hommes par exemple, tous sont différents. Les différences peuvent être minimes, en apparence au moins (comme une différence dans l'un des acides aminés constituant l'une des protéines de cette mouche), mais elles peuvent, dans certains cas, avoir des conséquences biologiques importantes, entraînant une modification de l'activité biologique de cette protéine dans ses interactions avec d'autres composantes de la cellule dans laquelle elle se trouve, ceci entraînant éventuellement à son tour une modification des propriétés de la cellule, et ensuite de l'individu dans lequel se trouve cette cellule.

Ces différences individuelles sont celles qui permettent à l'évolution darwinienne de jouer son rôle reposant sur la sélection des individus les plus adaptés à l'environnement dans lequel vit la population. On a alors une situation intéressante et typique de la différence essentielle entre un objet physique et un objet biologique. La protéine qui, à la suite d'une mutation ponctuelle, diffère par un acide aminé de ses homologues dans une autre cellule peut parfaitement être indiscernable au niveau de la plupart des tests physiques alors que la cellule, dans laquelle se trouve cette protéine, sera éventuellement différente, du point de vue biologique, de ses homologues. Donc, en biologie, quand on parle des propriétés d'un individu, on parle en réalité des propriétés moyennes à l'intérieur d'une population.

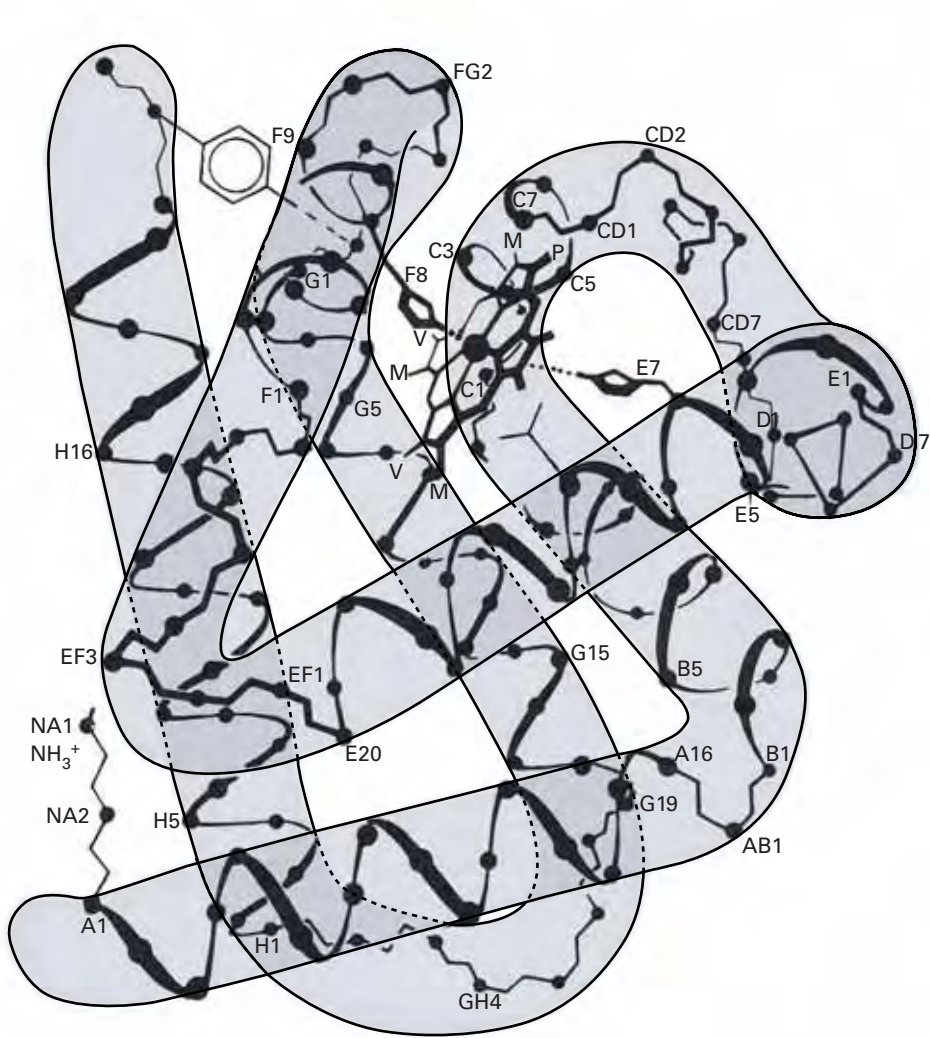
29 Dans l'article de Max DELBRÜCK (1949) cité plus haut, c'est cet aspect de la biologie qui est considéré comme le plus étranger à un physicien : il écrit qu'« une cellule est plus un événement historique qu'un événement physique » et que « toute cellule porte avec elle un milliard d'années d'expérimentation par ses ancêtres ».

Le champ de la biologie est considérable. La diversité des organismes vivants est en pratique illimitée, allant des bactéries aux plantes, aux insectes et jusqu'aux mammifères. Chacun de ces organismes peut être étudié depuis le niveau moléculaire jusqu'au niveau des populations. Il est bien évident que l'un des champs les plus importants de la biologie, et qui jouit d'une considération particulière, est de trouver ce qui peut être commun, molécules et mécanismes, à tous ces organismes, ou à l'intérieur des familles constituant le monde du vivant.

Mais il est tout aussi important de classer ces organismes. La taxonomie, qui s'occupe de ce classement, est souvent considérée comme désuète, et les chercheurs dans ce domaine ne sont parfois pas suffisamment estimés par rapport à leurs collègues recherchant des « lois » de la biologie. Il ne faut pourtant pas oublier que l'étude de l'évolution repose en grande partie sur cette taxonomie. Elle est maintenant principalement élaborée à partir des séquences³⁰ des génomes des organismes. Il est important de noter que les classifications et les filières évolutives, conçues à partir de critères morphologiques, ont été généralement validées par les comparaisons des séquences. Ces comparaisons de séquences ont, dans un premier temps, été faites sur des gènes particuliers. Grâce à l'accélération des méthodes de séquençage, ces comparaisons pourront maintenant être faites à partir des génomes complets. Cela a déjà été réalisé pour les bactéries (DOOLITTLE, 1997) ; cela sera fait pour des organismes de plus en plus complexes dont les génomes sont, en conséquence, de plus en plus grands. À partir de ces données, au contenu informatif très riche, la taxonomie s'accompagnera, sans doute, d'une compréhension détaillée des mécanismes moléculaires qui assurent l'évolution. On peut espérer identifier, par exemple, tous les gènes chez lesquels une mutation ponctuelle peut entraîner une modification significative du phénotype.

Un objet biologique, avons-nous dit, est en continuelle transformation. Il y a au moins deux moteurs à cela. Le premier est que la division cellulaire, ayant lieu dans la plupart des organes des êtres vivants, provoque un renouvellement permanent de la plus grande partie des cellules. Le deuxième moteur est entraîné par les modifications de l'environnement. L'organisme doit en permanence, et à court terme, s'adapter pour survivre dans cet environnement modifié. Ces modifications sont différentes de celles, essentiellement aléatoires, qui sont le moteur de l'évolution et assurent une adaptation à long terme. Ici il s'agit d'une adaptation immédiate, non-transmise aux descendants. Le développement d'une couche grasseuse est un exemple d'adaptation à un environnement dont la température a baissé. Elle est le résultat d'une adaptation à l'environnement du métabolisme de l'organisme, donc sans modification du génome, et est donc non-héréditaire (contrairement à ce que prétendait LYSENKO).

30 On appelle séquence l'enchaînement des nucléotides qui composent un acide nucléique ou celui des acides aminés dans le cas des protéines.



Repliement de la chaîne polypeptidique de la myoglobine

[d'après KENDREW J.C., BODO G., DINTZIS H., PARRISH R., WYCKOFF H. *et al.*, « A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by X-ray analysis », *Nature* **181**, 1958, p. 662-666, droits réservés]

Ce fut la première protéine dont on détermina la structure tridimensionnelle. Son caractère très irrégulier fut une surprise. L'aspect le plus frappant, pour un physicien en particulier, en est l'absence totale de toute symétrie.

La biologie s'intéresse aux êtres vivants tels que nous les connaissons sur la Terre. Alors que les objets qu'étudie la physique seraient identiques sur une autre planète (car composés à partir des mêmes atomes), il est *a priori* parfaitement possible que dans une autre planète une tout autre forme de vie puisse s'être développée, différente de celle que nous connaissons. Il n'est d'ailleurs pas évident de donner une définition générale de ce qu'est la vie en dehors de références à ce que l'on connaît de la vie qui nous entoure. Il me semble qu'une définition générale, acceptable, de la vie pourrait être celle d'un ensemble d'organismes capables de s'auto-reproduire sans aide extérieure autre qu'un apport d'énergie (ce qui exclut les virus qui ont besoin d'un être vivant, plante, animal ou bactérie pour se reproduire). Les systèmes vivants ont aussi la propriété caractéristique essentielle d'utiliser cet apport d'énergie pour réduire leur entropie.

Jacques MONOD, dans le premier chapitre de son livre, analyse ce qui permettrait à un observateur extérieur de déceler l'existence de vie sur la Terre. Je pense que la définition que je propose est analogue au résultat de son analyse. Ici, sur la Terre, s'est élaboré un mécanisme assurant cette reproduction. Celui-ci utilise des macromolécules, les acides nucléiques et les protéines, et fait appel à la chimie organique ; l'eau avec ses propriétés très particulières y joue un rôle essentiel. La recherche, telle qu'elle est actuellement pratiquée, de la présence de formes de vie sur d'autres planètes repose sur celle de molécules organiques, produits des métabolismes tels que nous les connaissons, en particulier le méthane et l'oxyde de carbone. Il pourrait cependant exister des formes de vie dans lesquelles l'auto-réplication serait assurée par une tout autre chimie, dans laquelle l'eau et ces molécules ne joueraient pas le même rôle que celui que nous lui connaissons. Il est même possible que, sur la Terre il y ait eu au début coexistence entre plusieurs formes de vie et que seule ait survécu celle que nous connaissons parce qu'elle était la mieux adaptée aux conditions physiques existant alors.

Mais en l'absence de données expérimentales, ce type de spéculation est un peu vain, sauf pour ceux qui recherchent des preuves de formes de vie en dehors de la Terre, recherches dont l'importance scientifique et métaphysique est certaine. En attendant les résultats éventuels, il y a suffisamment de travail pour comprendre la vie telle qu'elle existe autour de nous et son évolution depuis l'origine. La biologie telle qu'elle se pratique dans les laboratoires n'a donc comme objets d'études que les êtres vivants tels qu'ils existent de nos jours ou existaient sur la Terre.

La composante temps

Le concept de temps est complexe et les philosophes se sont depuis longtemps préoccupés d'en définir le sens (pour avoir une synthèse de ces travaux philosophiques, voir GONORD, 2001). Notons que pour PASCAL, « *le temps, qui le pourra définir ? et pourquoi l'entreprendre, puisque tous les hommes conçoivent ce qu'on*

veut dire en parlant de temps, sans qu'on le désigne davantage ? » (cité par GONORD, p. 85). Donc, pour le sens commun, le temps n'a pas besoin d'être défini. Dans le champ scientifique, les problèmes associés à la réversibilité des phénomènes par rapport à une inversion du sens du temps sont largement discutés. Mais ce n'est pas l'aspect philosophique du temps qui nous concerne ici, mais le rôle qu'il joue dans les deux disciplines auxquelles nous nous intéressons.

En biologie, la composante temps est essentielle. Elle intervient à plusieurs niveaux : d'abord à l'échelle de la vie quotidienne. Comme je l'ai dit plus haut, tout objet et tout système vivant se modifient continuellement. C'est une propriété et une caractéristique essentielles de ces objets. Toutes les cellules, à quelques exceptions près, se divisent et se trouvent à tout moment à un certain stade de leur auto-réplication. Les quelques exceptions que l'on trouve concernent les neurones et les cellules du muscle cardiaque. Ces cellules, pour la plupart, ne se renouvellent pas, mais leur métabolisme est normal et assure le renouvellement régulier, indispensable, de l'ensemble des protéines de la cellule et permet, si nécessaire, l'accroissement de sa taille. Il y a donc dans tous les cas une cellule en évolution, qu'elle se prépare à se diviser (cas le plus fréquent) ou qu'elle renouvelle ses composants.

Ce caractère dynamique des systèmes biologiques est évoqué par un concept que l'on retrouve en permanence dans les textes traitants de biologie : celui de **fonction**. L'ADN a une fonction, celle de transmettre une information génétique, le ribosome a celle de traduire cette information. Ce concept, central en biologie, n'existe pas en physique et n'est même pas compris par les physiciens.

L'évolution avec le temps s'applique aussi à l'échelle des organismes qui naissent, croissent et meurent. On sait maintenant que la mort est programmée et qu'elle est donc l'étape finale et inéluctable de l'évolution de tout être vivant. De plus, tout être vivant vieillit.

Enfin l'évolution avec le temps, à grande échelle, caractérise la nature même de chaque être vivant et c'est dans ce sens que l'on parle de la théorie darwinienne de l'évolution. Chaque espèce évolue et il en apparaît en permanence de nouvelles qui ensuite évoluent à leur tour et éventuellement disparaissent. Tout le monde sait que l'apparition de l'homme est relativement récente et que les dinosaures ont disparu. Mais on sait moins que le nombre d'espèces disparues est estimé à plusieurs milliards, et qu'à certaines périodes 80 à 95% des espèces existantes disparaissent (MAYR, 2001). À une échelle de temps encore plus grande se pose le problème de l'apparition de la vie sur la Terre à partir des molécules présentes, puisque la vie n'existait certainement pas lorsque la Terre s'est formée.

Ce rôle essentiel de l'évolution liée au temps dans tout système biologique différencie profondément la biologie de la physique, qui traite d'objets stables dans le temps. La seule exception est celle des substances radioactives. Et encore car le temps de vie de chacune de ces substances est constant. Pour le chimiste, il peut

exister un vieillissement de l'objet, résultant de l'action de facteurs extérieurs, comme la température ou l'effet de rayonnement. Ce phénomène est la conséquence d'une réorganisation des atomes sous l'effet de ces facteurs extérieurs. Il n'est en général pas étudié par le physicien. Ceci n'empêche pas que le temps soit un paramètre essentiel en physique, mais pas du tout de la même façon qu'il l'est en biologie.

Dès sa naissance, et cela depuis ARISTOTE, la physique s'est préoccupée d'analyser et de comprendre le mouvement des corps. Depuis la découverte de la relativité, on sait que le temps joue un rôle analogue aux coordonnées spatiales et l'on parle d'espace-temps. Dans cet espace, la physique analyse le mouvement des corps et la propagation des ondes. Mais ces corps sont eux-mêmes invariants. Un morceau de fer reste identique à lui-même aussi longtemps qu'une réaction chimique (l'oxydation, par exemple, avec formation de rouille) ne vient pas modifier sa composition, réaction qui peut être plus ou moins lente.

Dans certains cas, la physique étudie des corps qui se déforment ; c'est le cas de l'hydrodynamique et plus généralement de la physique des gaz et des liquides, et également de l'élasticité des solides. Mais on analyse alors le comportement d'un ensemble de molécules invariables dont la répartition dans l'espace varie (par exemple un liquide qui s'écoule ou un gaz qui se dilate), mais qui reste inchangé dans sa composition. La seule exception à cette invariabilité des objets que la physique étudie est celle des atomes radioactifs qui, en émettant un électron ou un noyau d'hélium, deviennent d'autres atomes et cela avec une évolution temporelle dépendant de l'atome considéré. Ces transmutations, qui faisaient penser à celles que les alchimistes avaient vainement tentées de réaliser, étaient si inattendues que les chercheurs (RUTHERFORD et SODDY), craignant de passer eux-mêmes pour des alchimistes, ne publièrent leurs résultats qu'après des vérifications encore plus exigeantes que d'habitude³¹.

Dans les spéculations sur l'origine de l'univers et plus généralement dans toute l'astrophysique, on retrouve une situation analogue à celle qui caractérise la biologie, c'est-à-dire un ou des systèmes en évolution (pas au sens darwinien). Il me paraît intéressant de noter que, dans leurs analyses de l'origine de l'univers, les cosmologistes font l'hypothèse que les composantes présentes dans le magma hyper-dense, supposé avoir existé à l'instant zéro du big-bang, sont les mêmes que celles que recherchent auprès des accélérateurs de particules les physiciens des particules élémentaires, et qui sont prédites et décrites par la théorie unificatrice admise à ce jour par la communauté. Des expériences ont même été réalisées et d'autres sont prévues à l'accélérateur du CERN pour essayer de recréer, à une échelle microscopique, les conditions du big-bang.

31 Voir par exemple *Histoires d'atomes* par RADVANYI & BORDRY, 1988, p. 52-61.

La réversibilité par rapport au sens du temps pose, en physique, des problèmes qui ne sont pas totalement résolus. L'essence de ces problèmes est le fait que les équations, tant en mécanique classique qu'en mécanique quantique, décrivent des systèmes parfaitement réversibles, alors qu'en thermodynamique l'évolution de tout système fermé se fait toujours avec un accroissement d'entropie, donc de façon irréversible.

Le rôle du temps, dans le cas de la chimie, est intermédiaire entre celui qu'il joue dans la physique et la biologie. Quand on étudie les propriétés des molécules, on se trouve dans une situation analogue à celle de la physique. Par contre, quand on réalise des synthèses ou étudie des réactions, on se trouve dans une situation analogue à celle de la biologie. Cette place intermédiaire de la chimie se retrouve souvent et elle est bien illustrée dans le livre de Pierre LASZLO, *Miroir de la chimie* (2000).

Pour conclure ce développement sur le temps, je voudrais citer DARWIN qui était bien conscient des différences entre le rôle du facteur temps en biologie et en physique, et écrit dans sa conclusion de *L'Origine des espèces*³² : « *N'y a-t-il pas une véritable grandeur dans cette manière d'envisager la vie, avec ses puissances diverses attribuées primitivement par le créateur à un petit nombre de formes, ou même à une seule ? Or, tandis que notre planète, obéissant à la loi fixe de la gravitation, continue à tourner dans son orbite, une quantité infinie de belles et admirables formes, sorties d'un commencement si simple, n'ont pas cessé de se développer et se développent encore !* »

Les lois

Dans l'article « loi » de l'Encyclopédia Universalis, rédigé par le philosophe des sciences Pierre JACOB, la **loi scientifique** est définie comme l'existence de régularités dans les phénomènes naturels. Il est remarquable que tous les exemples que donne Pierre JACOB, pourtant fils de biologiste, soient empruntés à la physique : loi d'OHM, loi de la gravitation universelle, ... Ces lois sont exprimées par des formules mathématiques. Elles sont de ce fait rigoureuses et très contraignantes, tout au moins dans leur domaine d'application. Elles permettent de faire des prédictions précises. Celle des éclipses est un remarquable résultat qui montre le caractère précis, universel, et invariable dans le temps des lois de la physique. Si une éclipse n'apparaissait pas à la seconde prévue, cela signifierait qu'un corps massif serait venu perturber le mouvement de la Lune, phénomène peu probable. L'observation d'une déviation par rapport aux prévisions d'une loi, en physique, conduit à une remise en cause de cette loi. C'est la base des révolutions scientifiques décrites

³² DARWIN, traduction d'E. Barbier, Paris, 1876, p. 576.

par KUHN, dont nous avons déjà parlé. Il est admis par tous que les lois de la physique sont universelles et immuables dans le temps. Toute la cosmologie, et en particulier toutes les spéculations sur l'origine de l'univers, supposent que les lois physiques établies à partir des observations faites de nos jours et sur la Terre, ou à partir de la Terre ou de son environnement immédiat, étaient valables lors du big-bang que l'on suppose avoir été à l'origine de l'univers.

Les lois de la biologie sont rares. On peut même se demander s'il en existe vraiment, en dehors des lois de MENDEL qui servent à décrire quantitativement les phénomènes de l'hérédité, tant il est difficile de trouver d'autres exemples. On peut considérer comme une loi le fait que la reproduction des organismes vivants soit le résultat de divisions cellulaires. On peut aussi considérer comme une loi le dogme de la biologie moléculaire, dans lequel on affirme que le flux des informations codées dans le génome (de l'ADN) ne peut aller que de l'ADN à l'ARN³³, puis de l'ARN à la protéine. Ces deux exemples et les rares autres que l'on pourrait donner diffèrent profondément des lois physiques. Ces « lois » décrivent des mécanismes (ou comment se reproduisent les organismes vivants et comment le message génétique est utilisé), ce que ne font pas les lois physiques qui se contentent de mettre en évidence des relations quantitatives entre des grandeurs physiques. La loi de la gravitation donne une relation mathématique entre la force d'attraction de deux corps et leurs masses et leur distance. Mais elle ne dit pas comment il peut exister une interaction entre deux corps qui ne sont pas en contact. Pour cette raison, les travaux de NEWTON furent en leur temps critiqués par les philosophes qui se sentaient plus à l'aise dans une description, remontant à ARISTOTE, d'un mouvement des astres attribuable à des anges (ou à des dieux chez ARISTOTE) qui les poussent (comme on le voit encore dans certaines gravures du XVI^e siècle). De là résulte l'expression de lois physiques par des formules mathématiques, avec toute la rigueur que l'on associe à cette discipline.

Les lois en biologie décrivent un mécanisme et s'expriment par des mots ; elles sont très souvent essentiellement qualitatives. Elles ont souvent des exceptions. Par exemple, dans le cas du dogme de la biologie moléculaire, on sait maintenant qu'il y a des cas où l'information contenue dans une molécule d'ARN sert à synthétiser une molécule d'ADN, ce qui est contraire au dogme. De même, dans la théorie dominante du prion (l'agent infectieux putatif de la maladie de la vache folle) qui a valu le prix Nobel à son promoteur, Stanley PRUSINER³⁴, il est fait l'hypothèse de l'existence d'un flux d'informations allant directement d'une protéine à l'autre, ce

33 *L'ARN est comme l'ADN un polymère de nucléotides, mais ces nucléotides ont un atome d'oxygène qui n'est pas présent dans l'ADN (Acide DésoxyriboNucléotique). Les génomes sont constitués d'ADN (sauf chez certains virus). Les gènes sont copiés sous forme d'ARN, dits messagers, qui servent à diriger la synthèse des protéines.*

34 *Cette théorie est encore contestée par plusieurs chercheurs. Il y a encore des données expérimentales qu'elle n'explique pas (voir le compte rendu d'une réunion à ce sujet dans Nature 423, 2003, p. 127-128).*

qui est une violation encore plus forte du dogme. Ces exceptions ne sont pas à la base de révolutions scientifiques. Les lois de MENDEL constituent un cas unique car, comme les lois en physique, elles donnent une description quantitative d'un phénomène, l'hérédité, sans en expliciter le mécanisme qui n'a été compris que 50 ans plus tard, quand l'élucidation de la structure de l'ADN et du mécanisme de la méiose³⁵ a permis de déterminer les bases moléculaires de l'hérédité. Il n'y a aucune raison de penser que, si une certaine forme de vie existe ailleurs que sur la Terre, elle soit identique à celle que nous connaissons ici et obéisse aux mêmes lois.

Il y a donc une différence fondamentale entre les lois dans les deux domaines des sciences de la nature auxquels nous nous intéressons. Mais remarquons que, dans les deux cas, la définition des lois scientifiques donnée par Pierre JACOB s'applique. Il faut aussi préciser que le caractère plutôt qualitatif des lois en biologie n'est pas incompatible avec celui, déterministe, des phénomènes biologiques. Cet aspect est bien mis en évidence par le caractère inéluctable de la mort de tous les organismes vivants. Mais ce déterminisme est très différent de celui que l'on observe en physique. On sait que si l'on chauffe un solide suffisamment pur, à une certaine température, ce solide fondra et deviendra liquide. La température à laquelle a lieu cette transformation sera toujours la même et l'énergie à fournir pour la réaliser est parfaitement définie et connue d'après des expériences précédentes. Il en va tout autrement des phénomènes biologiques. Si la mort d'une souris est inéluctable, elle surviendra à un âge variant d'une souris à l'autre et suivant des processus variant eux aussi d'un individu à l'autre. Ceci découle de la grande complexité qui existe dans tous les mécanismes de la vie.

Ces différences entre les lois de ces deux domaines scientifiques ont des conséquences sur les possibilités de fraude dans ces deux disciplines. On sait que, malheureusement, même si elle est exceptionnelle, la fraude scientifique existe. On constate que, dans la plupart des cas, celle-ci se rencontre surtout dans le domaine de la biologie. Il est vraisemblable que cela résulte du caractère contraignant des lois de la physique. Par contre, le cadre plus flou de la biologie ne permet que rarement au lecteur de rejeter *a priori* un résultat publié surprenant, sans refaire les expériences décrites dans une publication sur laquelle on se pose des questions parce que les résultats semblent en contradiction avec une des lois de la biologie. Mais quand on parle de refaire des expériences, apparaît alors une autre difficulté : il est très difficile de reproduire exactement une expérience biologique ; une petite différence de protocole expérimental, par exemple un changement de fournisseur pour un réactif, peut conduire à un résultat différent.

Beaucoup de cas de fraudes probables sont donc difficiles à prouver. Je ne développerai donc pas d'exemples récents, mais des cas anciens qui ne sont plus l'objet de controverses. Un de ces cas a été rappelé dans une note dans *Nature*³⁶. Il s'agit

35 La méiose est la division cellulaire qui suit la fusion des deux cellules germinales mâle et femelle.

36 DEICHMANN U. & MÜLLER-HILL B., *Nature* **393**, 1998, p. 109-111.

du biochimiste allemand Emil ABDERHALDEN qui, au début du XX^e siècle, affirma l'existence chez l'homme et les animaux d'enzymes de défense détruisant les protéines étrangères. À partir de cela, il conçut un test de grossesse qui fut utilisé jusqu'en 1950 malgré la démonstration par MICHAELIS de sa non-validité. Il s'agit d'un cas d'invention délibérée dont la longue durée de vie n'est pas sans rapport avec le pouvoir du professeur tel qu'il existait alors en Allemagne. Les auteurs de cette note remarquent que cela n'aurait pas été possible en physique où la fraude eut été rapidement détectée. Ce point est bien confirmé par le cas des fraudes de Jan Hendrik SCHÖN sur les transistors à effet de champ. Les publications faites en 2002 furent l'objet de rétractations en 2003 (voir *Nature* **422**, p. 92-93). Un autre cas bien connu remonte lui aussi au début du XX^e siècle. À cette époque, on s'intéressait déjà aux fossiles humains intermédiaires entre le singe et l'homme et aucun n'avait été trouvé en Angleterre. L'annonce de la découverte d'un tel fossile à Piltdown était donc importante. Ce n'est que 40 ans plus tard qu'il fut démontré que ce fossile était un montage associant un crâne humain récent et une mâchoire d'orang-outan. D'autres fraudes en paléontologie ont depuis été mises en évidence. Plus récemment, 15 ans avant le clonage de Dolly, un chercheur allemand avait affirmé avoir cloné des embryons de souris, un résultat qu'à l'époque personne ne put reproduire³⁷.

Le fait qu'un résultat soit surprenant n'est en aucun cas une raison pour le rejeter. Un exemple récent de travaux dont les résultats, *a priori* surprenants, ont été confirmés est instructif sur ce qui est possible en biologie. Il s'agit des travaux de PRUSINER qui suggèrent très fortement que l'agent infectieux de la maladie de la vache folle est une protéine, le prion, pouvant adopter deux conformations dont l'une est présente dans les organismes sains, et l'autre infectieuse et capable de transformer les prions sains en prions infectieux. Cette hypothèse, que toutes les données expérimentales confortent, est contraire au dogme (on ne dit pas loi) de la biologie moléculaire suivant lequel il n'existe pas de flux d'informations entre protéines. Elle a été cependant admise³⁸ après que les résultats furent confirmés par d'autres chercheurs.

En physique, l'analyse de la publication permet souvent d'avoir des doutes sur ses conclusions si elles violent des lois admises de la physique. Pour exclure ou conforter l'hypothèse d'une grande découverte, qui impliquerait la remise en cause du cadre théorique de la discipline et des lois jusqu'alors admises, il suffit de refaire les expériences sans rencontrer les difficultés usuelles dans les expériences biologiques. C'est ainsi que beaucoup d'importantes découvertes ont été faites en physique.

37 Ce cas fut décrit à l'époque (*Nature* **303**, 1983, p. 363). Finalement une commission déclara que la fraude n'était pas prouvée (*Nature* **307**, 1984, p. 673). Le débat reste ouvert, ce qui montre bien la différence entre les fraudes en biologie et celles en physique.

38 Elle n'est toutefois pas admise par tous.

Du rôle des probabilités et du hasard en physique et en biologie

En physique, la mécanique quantique nous dit qu'il n'est pas possible de définir avec une précision infinie la position (et la vitesse) d'une particule, mais seulement la probabilité qu'elle soit en un endroit donné. C'est le fameux principe d'incertitude de HEISENBERG.

En biologie, dans la théorie de l'évolution de DARWIN, chacune des variations du génotype qui conduit à des produits (phénotypes), entre lesquels la sélection naturelle fait son choix, est aléatoire. Plus précisément, il n'y a pas de direction privilégiée de ces variations. Comme l'écrit Stephen Jay GOULD (2002, p. 144), ce postulat fondamental du darwinisme, associé à la sélection naturelle, donne à cette théorie les deux caractères de hasard et de nécessité que Jacques MONOD (1971) considère comme intrinsèques à la biologie.

On voit donc le hasard jouer un rôle fondamental dans ces deux sciences. Mais la source de cette composante est différente dans les deux disciplines. Dans la mécanique quantique, qui permet de décrire la nature à l'échelle microscopique, ce rôle du hasard est fondamental et c'est lui qui permet d'avoir la meilleure description possible de la nature. Dans la théorie de l'évolution, le postulat de DARWIN fut posé par ce dernier pour laisser à la seule sélection naturelle le rôle créateur. À cette époque, on ignorait tout des mécanismes de l'hérédité. Maintenant on sait ce qu'est le génome, la façon dont il se reproduit et les erreurs qui peuvent apparaître lors de cette reproduction. Ces erreurs sont aléatoires et à l'origine d'une grande partie des variations sur lesquelles travaille la sélection naturelle. Ceci justifie *a posteriori* le postulat posé, avec une remarquable intuition, par DARWIN. On voit, dans ce cas, que le hasard n'intervient que comme dans une partie de dés.

Il est remarquable que, malgré cette différence, le rôle du hasard ait été contesté dans les deux disciplines tant est grande la réticence de nombreux scientifiques à faire appel à un concept qui, au premier abord, semble complètement étranger à la science. Ainsi EINSTEIN, dans une lettre à Max BORN, déclara en 1926 : « *Dieu ne joue pas aux dés pour définir la trajectoire d'un électron.* »

Il y eut en 1927, au congrès Solvay, un débat mémorable entre EINSTEIN et Niels BOHR. EINSTEIN estimait que la mécanique quantique n'allait pas au fond des choses et qu'il devait exister des variables cachées dont la découverte devrait permettre d'éliminer le caractère aléatoire de la théorie. BOHR démontra que la mécanique quantique était une théorie complète, la seule permettant de rendre compte des phénomènes observés. Les débats se poursuivirent jusqu'au milieu du siècle. VON NEUMANN, John BELL et David BOHM entre autres y participèrent. Jusqu'à ce jour, il n'a pas été possible d'aller au-delà de la mécanique quantique. Le caractère

complet de la mécanique quantique, donc le point de vue de BOHR, a même été démontré expérimentalement par Alain ASPECT (1982).

De leur côté, de nombreux biologistes ont travaillé à des théories de l'évolution dans lesquelles les variations seraient canalisées par diverses formes de contrainte, éliminant ou réduisant alors le rôle du hasard. Ces essais sont analysés en détail dans le livre de GOULD (2002).

CARACTÈRES DE THÉORIES ÉVOLUTIONNISTES

Régis MACHE

Le texte de Bernard JACROT mentionne le rôle limité des théories en biologie. Je pense que ce point mérite d'être approfondi et peut être nuancé. Pour cela je décrirai trois théories avant d'analyser quelques-unes de leurs caractéristiques et de les confronter avec les idées poppériennes. J'essaierai aussi d'aborder la question du rôle des théories en biologie dans l'élaboration des connaissances. Notre choix s'est fait sur des théories concernées par l'évolution biologique, à la fois parce qu'elles ont une portée universelle concernant le vivant et qu'elles soulèvent des problèmes qui loin d'être résolus se sont diversifiés. Rappelons que selon le grand évolutionniste Theodosius DOZHANKY, qui a fondé avec quelques autres la théorie synthétique de l'évolution, « *rien n'a de sens en biologie, si ce n'est à la lumière de la théorie de l'évolution* ».

La théorie du milieu (ou de l'influence du milieu sur le dynamisme vital)

La théorie du milieu est née en biologie avec BUFFON et LAMARCK. Elle concerne les rapports entre les êtres vivants et leur milieu, c'est-à-dire les facteurs extérieurs, ce qu'on appelle aujourd'hui, mais avec un sens différent, l'environnement. Cette action des facteurs externes sur le vivant a conduit à différentes conceptions. Ces facteurs ne sont plus aujourd'hui considérés comme fondement d'une théorie. CANGUILHEM a remarquablement analysé les rapports du milieu et du vivant, montrant que les concepts de la mécanique sont à l'origine de la théorie défendue par LAMARCK dans son livre majeur, *Philosophie zoologique*, publié en 1809 (réédition chez Flammarion en 1999 ; abrég. PZ). NEWTON, dit-il, est « *le responsable de l'importation du terme (milieu) de la physique à la biologie* ». Il rappelle que « *NEWTON, dans son Optique, considère l'éther comme étant en continuité dans l'air, dans l'œil, dans les nerfs, et jusque dans les muscles* » (G. CANGUILHEM, *La Connaissance de la vie*, Vrin, Paris, 1971, p. 131 ; abrég. LCV). Ainsi le milieu a un rôle moteur, cause de la transmission du mouvement jusqu'aux muscles.

LAMARCK reprend cette notion et l'étend. La théorie du milieu sert à justifier une autre théorie, celle du transformisme. En effet, cette dernière prend pour base les observations des relations de complexité croissante des petits animaux, les infusoires par exemple (LAMARCK tenait la chaire des invertébrés au muséum), aux plus grands (les mammifères). À ce titre, l'idée d'évolution lui doit beaucoup. Pour la justifier et la faire accepter, il lui fallait en proposer la genèse. D'où la théorie du milieu agissant sur le dynamisme vital. Cette action du milieu est justifiée par des observations, dont certaines étaient connues mais qu'il utilise pour montrer « l'évidence » de sa théorie. Il cite le cas de végétaux dont la forme des feuilles change radicalement sous l'influence du milieu environnant. « *Cette cause qui anime les corps qui jouissent de la vie se trouve dans les milieux qui environnent les corps, y varie selon son intensité, selon les lieux, les saisons et les climats de la terre [...]* » (PZ, p. 312). En insistant sur l'environnement, il souligne la cause de la transformation des organismes. Voulant justifier sa théorie de l'évolution, LAMARCK conçoit un mécanisme en se référant aux concepts physiques de l'époque.

Les forces agissant sur le milieu sont déterminantes dans les changements continus des organismes. Comment sont-elles transmises d'une espèce à l'autre ? « *C'est à l'influence des mouvements des divers fluides sur les matières plus ou moins solides de notre globe, qu'il faut attribuer la formation, la conservation temporaire et la **reproduction** de tous les corps vivants qu'on observe à sa surface, ainsi que toutes les mutations que les débris de ces corps ne cessent de subir.* » (PZ, p. 314). Ce sont les fluides qui agissent sur la reproduction. LAMARCK laisse aussi entendre que les forces de l'environnement seraient à l'origine des premières apparitions de corps vivants. « *La nature, à l'aide de la chaleur, de la lumière, de l'électricité et de l'humidité, forme des générations spontanées ou directes (note : des générations opérées directement par la nature), **à l'extrémité de chaque règne des corps vivants**, où se trouvent les plus simples de ces corps.* » (PZ, p. 400).

Avec le développement des sciences, notamment de la chimie puis de la biochimie, ces idées imprécises sont vite tombées en désuétude. Ce que je retiens, c'est l'existence d'un lien continu entre les espèces pour appuyer la conception de l'évolution. LAMARCK cherche une cause à ce que CANGUILHEM appelle un « *vitalisme nu* » car le milieu « *reste étranger, il ne fait rien pour la vie* » (LCV, p. 136). Nous voyons plutôt que pour LAMARCK le milieu transmet les forces qui permettent aux « masses gélatineuses » (expression courante à l'époque) de s'organiser en parties, en combinaisons, permettant la vie, et rassemblant une énergie vitale. Mais cette énergie occasionne un mouvement interne résultant des forces extérieures et n'a ainsi rien à voir avec le vitalisme philosophique. Ceci est bien clair dans l'introduction de LAMARCK à la 2^e partie de la *Philosophie zoologique*. En effet, il y est dit que « *la cause excitatrice des mouvements vitaux se trouve nécessairement dans des fluides invisibles, subtils, pénétrants, et toujours actifs, dont les milieux environnants ne sont jamais dépourvus* » (PZ, p. 355). Le mouvement vital chez LAMARCK est interne à la cellule, ou à l'organisme. Il cherche des arguments

permettant de comprendre l'évolution des différentes espèces présentes dans tous les règnes animaux ou végétaux, arguments que l'on dirait aujourd'hui matérialistes. À la conception dominante à cette époque de la génération spontanée et du fixisme de chacune des espèces, il apporte une explication « naturelle » faisant intervenir les éléments de la physique. Notons que ce « matérialisme » n'exclut pas pour LAMARCK l'idée d'un créateur, « *L'Auteur suprême de toutes choses* » (PZ, p. 388). Plus que la référence à la génération spontanée (appelée génération directe), il veut décrire le passage de l'inanimé à l'animé, mais sans certitudes. Il dit : « *que les générations directes, aient ou n'aient pas réellement lieu, je n'ai point d'avis prononcé.* » (PZ, p. 406), montrant bien que la question de la génération spontanée n'est pas fondamentale dans sa théorie.

Si nous rapportons ces éléments de la *Philosophie zoologique*, c'est pour montrer que la théorie du milieu défendue par LAMARCK est soutenue par les concepts de l'époque. Il coordonne la théorie essentielle de l'évolution des espèces avec la philosophie des Lumières. Dans la seconde partie de son ouvrage (*op. cit.*) consacrée aux « *considérations sur les causes physiques de la vie* », il tient « *pour une "grande vérité" que les opérations que l'on nomme morales, résultent directement, comme celles qu'on appelle physiques, de l'action, soit de certains organes particuliers, soit de l'ensemble du système vivant, et qu'enfin, tous les phénomènes de l'intelligence et de la volonté prennent leur source dans l'état primitif ou accidentel de l'organisation* ». Voilà qui devrait satisfaire plusieurs de nos contemporains. Nous voulons montrer, par ces citations, que la théorie à cette époque relève en partie d'un discours de type philosophique. C'est d'ailleurs ce que soulignera plus tard un commentateur célèbre, Auguste COMTE, dans le *Cours de philosophie positive* (1830-1842). Il y indique que « *tous les naturalistes s'accordent aujourd'hui à reconnaître que l'action du milieu [...] ne peut jamais s'étendre jusqu'à la transformation mutuelle des genres, et à plus forte raison des familles* » (« Cours, Leçon 42, III », Auguste Comte - *Philosophie des sciences - Textes choisis*, J. Laubier ed., Presses Universitaires de France, 1974, p. 298-299). Il indique ainsi que la « théorie » de LAMARCK n'est pas acceptée et que les arguments avancés restent, sur le plan des observations générales, hors des études expérimentales. Ses propos ont une base d'observation mais relèvent aussi de concepts non-scientifiques (métaphysique, au sens de POPPER). Le père de « l'état positif » des connaissances le dit explicitement : « *Aucune considération positive, a priori ou a posteriori, n'a jusqu'ici véritablement démontré l'influence du milieu ambiant. En un mot, la théorie rationnelle de l'action nécessaire des divers milieux sur les divers organismes reste encore presque tout entière à former. On doit regarder cette question comme ayant été simplement posée conformément à sa vraie nature philosophique.* » (« Cours, Leçon 42, III », p. 300-301). Voilà on ne peut plus clairement dit ! La théorie du milieu (pour justifier l'idée de l'évolution par transformation des espèces) n'a pas acquis un statut pleinement scientifique aux yeux des philosophes, quelque 30 ans après la publication du livre de LAMARCK. Cette théorie du milieu ne fut d'ailleurs pas admise par les naturalistes, notamment par CUVIER,

et en conséquence l'idée d'évolution ne fit pas son chemin en dehors de quelques groupements sociaux. Les idées de LAMARCK exprimées à propos de la théorie du milieu, trop conjecturales, sont restées dans l'ombre.

Les méthodes

Ces critiques sur le passé sont faciles aujourd'hui. Qu'en était-il à cette époque ? Les théories étaient d'autant plus nombreuses en biologie que les outils pour les soutenir, voire les réfuter, n'existaient pas. Le seul outil disponible était l'observation, éminemment subjective. LAMARCK a sans doute beaucoup apporté à la connaissance des invertébrés qu'il a étudiés et qu'il a classés, tout comme LINNÉ avait auparavant dressé le tableau des ressemblances et des différences chez les végétaux. À la différence de LINNÉ, LAMARCK a développé ses observations sur l'ensemble du vivant pris comme un tout. En critiquant les conceptions taxonomistes anciennes, il indiquait qu'une nouvelle méthode était nécessaire. Il la définit par l'étude des « rapports », insinuant qu'il était indispensable de faire les comparaisons entre les morphologies et les anatomies des différents organismes afin d'en déduire des conclusions excluant toute intervention extérieure. La connaissance de l'ordre établi par la nature pour chacun des règnes, l'animal et le végétal, est approchée par l'utilisation des « *rappports particuliers et généraux qui existent entre les différents objets qui font partie de ces règnes* » (PZ, p. 80). Les rapports sont ceux qu'il faut déduire de la comparaison des organismes distribués dans l'ordre de la complexification, en allant jusqu'aux extrémités de cet ordre, des organismes les plus simples aux plus compliqués. « *Cette méthode, dit LAMARCK, a déjà été employée en botanique par Jussieu, mais ne l'a pas été pour les animaux.* » (PZ, p. 81). Il développe cette méthode dans un chapitre spécial consacré à « *l'importance de la considération des rapports* » (PZ, 1^{re} partie, chapitre 2). Cette référence à une méthode nouvelle correspond à l'émergence d'un nouveau cadre de pensée considérant la totalité du vivant. La méthode ouvre la voie vers une approche plus scientifique, sans doute la seule possible à cette époque en l'absence d'autres outils. Les méthodes de la biologie à la fin de la Révolution française restaient en deçà, dans un cadre naturaliste d'observation des ressemblances. Ainsi, si la théorie du milieu, comme d'autres théories biologiques de cette époque, est basée sur des conjectures, ces dernières relèvent d'une logique définie par les « rapports ». Ses observations, notamment celles sur les invertébrés, ont ouvert la voie à une classification qui a été reprise par la suite sous le regard de l'évolution. Elles ont donc été productives. Ce n'est pas le manque de logique qui empêchait les chercheurs de l'époque d'aborder scientifiquement les sujets de biologie, ce sont les outils qui auraient permis une approche expérimentale. Ils ne sont d'ailleurs pas les seuls éléments.

La théorie du milieu dans son contexte

Ce qui caractérise la théorie biologique chez LAMARCK, c'est le développement d'un nouveau cadre général des concepts qui, appliqué à de nouvelles observations, permet d'interpréter la nature et d'émettre une théorie. Son principal ouvrage (PZ) nous montre la radicale différence existant entre son approche et celle des botanistes et zoologistes du XVIII^e siècle, lesquels ont conçu une histoire naturelle, analysée par Michel FOUCAULT dans *Les Mots et les Choses* (Gallimard, 1966).

Une conséquence importante de l'utilisation par LAMARCK de cette « méthode des rapports » fut une révolution conceptuelle dans l'idée du vivant. La biologie est née avec LAMARCK et il fut le premier à utiliser le mot de biologie (un botaniste allemand, resté dans l'oubli, l'aurait aussi utilisé la même année). Il voulait donner une explication « naturelle » au nouveau concept de formation des vivants en opposition aux idées dominantes. Naturelle s'entend par référence unique à l'observation de la nature. La méthode naturelle est pour LAMARCK la méthode des « rapports ».

La théorie lamarckienne du milieu ne pouvait être réfutée pour plusieurs raisons. Tout d'abord la méthode expérimentale caractérisant les sciences biologiques modernes n'avait pas cours au début du XIX^e siècle. Puis le fixisme constituait une barrière (un obstacle) au développement de l'idée de l'évolution. Enfin, la question de l'hérédité des modifications liées à l'environnement restait ouverte. En effet, la redécouverte des travaux de MENDEL est intervenue près d'un siècle plus tard. En refusant le fixisme, LAMARCK a été conduit à interpréter ses observations sur les animaux et à donner force à l'idée d'évolution. Ce nouveau concept était révolutionnaire mais insuffisamment formulé.

La théorie moderne de l'évolution

Nous avons insisté sur l'origine de la théorie lamarckienne du milieu en la remettant dans le contexte d'une autre théorie, celle de l'évolution. En effet, nous faisons clairement la distinction entre ces deux théories. Appliquant le concept des forces agissant sur le milieu, LAMARCK proposait un mécanisme permettant de comprendre pourquoi des organismes complexes sont formés à partir d'autres organismes plus simples. Plusieurs historiens des sciences ont remarqué que l'idée d'évolution a eu des précurseurs mais ils s'accordent pour dire qu'elle a été mise en lumière par LAMARCK, qui l'a étayée d'observations sur la complexité croissante des animaux. Nous sommes bien dans le domaine d'une théorie : une interprétation d'un ensemble de données (ici des données d'observation), en vue d'établir une logique permettant de comprendre rationnellement les relations entre divers objets (ici des êtres vivants).

Restons dans le XIX^e siècle pour voir comment s'est constituée et précisée la théorie de l'évolution. Avec DARWIN (1809-1892), la théorie a été formulée amplement

et fut rapidement comprise et divulguée (*L'Origine des espèces*, trad. franç., 1859 ; réédition chez F. Maspero en 1980). Nous ne décrivons pas le parcours des idées développées ou combattues après DARWIN, parcours maintes fois décrit et faisant l'objet d'ouvrages destinés à l'enseignement. Signalons en particulier la seconde édition de l'ouvrage de M. RIDLEY, *Evolution* (Blackwell scientific publications Ltd, 1996 ; traduction française chez Deboeck Université en 1997 : *Évolution biologique*). Nous nous limiterons à décrire quelques points de l'évolution pour réfléchir à quelques-unes des caractéristiques de cette théorie et de ses développements. Les observations de DARWIN sur la variation géographique des espèces l'amènèrent à concevoir que les espèces peuvent être modifiées au cours du temps. Cette idée fut facilement admise par les naturalistes. Remarquons que pour certains d'entre eux l'idée d'évolution n'était pas nouvelle, notamment depuis LAMARCK. Mais, dans le grand public anglais et ailleurs, elle a eu quelque mal à être admise comme l'on sait.

Si nous considérons les méthodes utilisées pour asseoir l'idée d'évolution chez DARWIN, on peut remarquer qu'elles ne diffèrent pas de celles de LAMARCK : ce sont des observations sur des populations conduisant à l'établissement d'un « rapport » (sens lamarckien) avec les espèces originaires. Les variations morphologiques des pinsons des îles Galapagos ont été interprétées comme issues d'une même espèce de pinson. Variations morphologiques d'une même espèce chez DARWIN et variations morphologiques et anatomiques entre des genres voisins et distants chez LAMARCK. Les rapports évolutifs entre deux genres différents étaient moins évidents (donc l'hypothèse plus osée) que ces mêmes rapports à l'intérieur d'une même espèce, entre ce que nous appellerions des races. Ainsi, pour LAMARCK et DARWIN, la théorie de l'évolution n'a pas de fondement expérimental et se limite à des rapprochements déduits d'observations. Ce n'est pas la solidité scientifique des faits qui asseoit la théorie mais des conjectures convaincantes. La méthode expérimentale a été introduite après la publication de *L'Origine des espèces* (1859), notamment par les travaux de Claude BERNARD (*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, 1865) mais, concernant le domaine de l'évolution, la méthode expérimentale n'existait pas.

La force de la théorie de l'évolution chez DARWIN tient à l'explication qu'il apporte pour justifier des variations morphologiques. Il propose un mécanisme partiel : la sélection des espèces les plus adaptées au milieu, idée révolutionnaire, formulée à la suite de l'essai de MALTHUS sur les populations. Le concept d'évolution proprement dit courait tout au long du XIX^e siècle, et sur ce point les idées de DARWIN n'apportaient rien de vraiment nouveau. Sa contribution majeure fut d'apporter un grand nombre d'observations en faveur de l'évolution et de proposer un mécanisme plus immédiatement acceptable que l'action du milieu, la sélection naturelle. Le concept qui faisait défaut dans *L'Origine des espèces* était une théorie acceptable de l'hérédité. Elle était absente chez DARWIN comme chez LAMARCK. Tous deux, rappelons-le, acceptaient l'idée de l'hérédité des caractères acquis, idée que l'on attribue seulement à LAMARCK aujourd'hui. Par la suite, une des questions majeures a été de savoir si la sélection naturelle suffisait à rendre compte de l'acqui-

sition progressive d'avantages du comportement (par exemple la formation de l'aile chez les oiseaux), ou bien si une acquisition progressive, directionnelle (théorie des mutations dirigées) était possible. À vrai dire, cette discussion existe encore sous différentes formes. Les découvertes de MENDEL (1865) ont été déterminantes dans l'évolution des concepts. Ce qu'on a pu appeler la théorie mendélienne a acquis une dénomination moins hypothétique de lois de l'hérédité. L'utilisation d'une méthode quantitative vérifiable a été pour beaucoup dans ce déplacement conceptuel. On connaît la suite. Après plusieurs décennies de confrontations, le développement de la génétique, la notion de mutation, la reprise de l'importance de la sélection naturelle, ces nouvelles connaissances ont abouti à la formulation d'une théorie synthétique de l'évolution encore appelée néo-darwinienne. Les travaux de LURIA et DELBRÜCK, publiés en 1943, ont consacré la naissance de la génétique bactérienne et apporté une preuve expérimentale de l'origine aléatoire de la mutation, antérieure à l'agent sélectif (« Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance », *Genetics* **28**, p. 491-511). Ainsi la sélection fait le tri dans une population et donne un avantage à l'organisme porteur d'une mutation permettant l'adaptation. Ces travaux novateurs caractérisent le passage, pour l'évolution, d'une biologie d'observations à une biologie quantitative, expérimentale. La théorie de l'évolution est définitivement entrée dans le champ scientifique. Avec les méthodes de la biologie moléculaire, l'évolution ne sera plus une théorie, elle deviendra un fait. Pourtant d'anciens et de nouveaux problèmes sont toujours à résoudre.

La théorie neutraliste de l'évolution, falsification ?

Les gènes – et les régions non-codantes – subissent des variations au cours du temps, conduisant à « une dérive génique », terme employé en génétique des populations. La réalité de cette dérive peut être mesurée par l'analyse des séquences au cours du temps. KIMURA (« Evolutionary rate at the molecular level », *Nature* **217**, p. 624-626) suggéra, en 1968, que les changements évolutifs étaient dus à la dérive génique et à une adaptation positive, donnant naissance à la théorie neutraliste de l'évolution. La majorité des variations dans les génomes serait neutre et pourrait être décrite en termes de fluctuations stochastiques. Dans le cadre de cette théorie, la majorité des modifications évolutives conduisant au passage d'une espèce à une autre serait causée par la dérive génique. La sélection interviendrait également mais jouerait principalement sur les phénomènes d'adaptation. Cette nouvelle théorie est importante parce qu'elle permet de mieux comprendre des évolutions majeures sans rapport avec le milieu. Le débat concernant son rôle dans l'évolution est très actuel. Les revues les plus récentes donnent un poids grandissant à la théorie neutraliste. En outre, dans l'évolution, une importance est accordée aux éléments mobiles (rétrotransposons) conférant une grande plasticité, à la duplication des génomes, aux transferts génomiques horizontaux, à l'accroissement de la taille des génomes en rapport avec la complexité (l'absence de corrélation a

conduit à la formulation du « paradoxe C »). Il est certain que le champ nouveau de connaissances ouvert par le séquençage de génomes entiers d'espèces connues permet et permettra une connaissance plus approfondie des mécanismes de l'évolution. En effet, l'évolution est d'abord l'évolution des génomes. L'attente est également grande en ce qui concerne le séquençage de génomes d'espèces inconnues, telles que celles supposées par les prélèvements dans les profondeurs des océans. Avec l'intérêt scientifique accordé à la biodiversité, on peut espérer une compréhension beaucoup plus approfondie des mécanismes de formation des espèces.

Cette introduction de l'aléatoire dans l'évolution est particulièrement intéressante. Elle relie l'évolution des génomes à un dynamisme intrinsèque, sans exclure que le milieu environnant ait une action (causes extrinsèques) sur ce dynamisme conduisant à des changements génomiques et donnant place à une évolution héritable des génomes (erreurs non-corrigées de la réplication, duplication des gènes, mobilité des transposons, points chauds de mutation, transferts horizontaux de gènes). Elle donne la possibilité d'une variation dans les phénotypes des espèces liée aux pressions de l'environnement, ouvrant tout grand le champ des possibles. Ce qui est particulièrement intéressant c'est que cette théorie ne contredit pas la théorie de l'adaptation par la sélection naturelle, bien que ne lui accordant pas la même importance. Elle introduit un concept supplémentaire. Dans ce sens, elle ne falsifie pas la théorie néo-darwinienne. La théorie permet de faire avancer la connaissance, comme l'a souvent souligné POPPER, mais dans le cas de l'évolution la théorie n'est pas remplacée par une autre mais participe à un ensemble plus complexe, correspondant à la réalité du vivant.

La théorie de l'évolution, paradigme du vivant

Le fait de l'évolution des espèces, disons-nous, est indéniable. Dans la perspective des relations évolutives entre les espèces, la théorie est admise et ne relève plus de l'hypothèse. Les faits décrits sont reconnus comme vrais. Pourtant les éléments présentés comme des vérifications ne sont pas rigoureusement convaincants. POPPER parle d'environnement logique. À propos du darwinisme et des organismes vivants sensibles à l'environnement, il indique que « *la méthode d'essai et d'erreurs qui a conduit à tout ceci [...] n'est pas une méthode empirique, mais qu'elle appartient à la logique de la situation* » (*La Connaissance objective*, trad. franç., Éditions Complexe, 1978, p. 81). Certains avancent que l'évolution serait réalisable sous nos yeux : les hybrides des agriculteurs sont des créations nouvelles, mais on ne peut assimiler les modifications génétiques introduites par l'homme à des expériences sur l'évolution. D'autres arguments sont en faveur de la théorie : les découvertes paléontologiques datées par l'âge des sédiments, les homologies de formes montrant ou suggérant un ancêtre commun. C'est surtout la biologie moléculaire qui a apporté des arguments très forts, par l'analyse des séquences indiquant l'origine phylogénétique de familles de gènes, par l'universalité du code génétique, ... Cette

série d'arguments, tous en faveur de l'évolution, génère une forte conviction et aboutit très souvent à l'abandon d'un état théorique. Ce n'est pas la confrontation avec d'autres théories qui rend l'évolution objective. C'est le dévoilement de la nature et la cohérence des origines des structures du vivant qui conduit à l'objectivité de l'évolution. Toutes les observations qui peuvent être faites sur la nature sont en accord avec l'évolution des espèces. La théorie est plus vérifiable que falsifiée. Déduite de mille observations, l'idée de l'évolution est paradigmatique. En soi, elle échappe au besoin de l'expérience parce que ce besoin formel et intellectuel est reporté sur d'autres théories sous-jacentes. L'évolution est une sur-théorie qui concerne la biologie, c'est-à-dire le regard scientifique sur la vie. Elle n'est pas une théorie « métaphysique » au sens poppérien, parce qu'elle reste formellement atteignable par l'expérimentation. Le sens d'une théorie pour POPPER est qu'elle n'est jamais définitive et qu'elle est toujours falsifiable. Ce fut formellement le cas au début des énoncés de la théorie, ce n'est plus le cas actuellement. La théorie s'est dissoute dans l'édifice scientifique du vivant.

Nous avons distingué deux parties dans la théorie de l'évolution, lesquelles ont à l'origine constitué des théories séparées. D'une part ce qui relève de la progression du vivant, d'un organisme simple évoluant à la façon d'un arbre en de multiples branches dont certaines ont abouti aux mammifères et à l'homme, et d'autre part ce qui relève du mécanisme de la transformation des espèces. Mais le concept d'évolution génère une quantité d'autres problèmes pour lesquels les solutions proposées ont pris la forme de théories, voire d'hypothèses. De nouveaux concepts émergent, répondant à des questions laissées dans l'oubli. Par exemple, la prise en compte des explosions évolutives dans les mécanismes de l'évolution est récente. Ces explosions sont reliées aux changements climatiques. Ces changements ont accéléré le rythme des modifications du génome. Soulignons en particulier l'intérêt des questions soulevées par l'héritabilité des caractères épigénétiques. Ces derniers appellent aussi à une révision des concepts évolutifs. En effet, plusieurs loci génétiques sont soumis à des modifications au cours du développement (par exemple la méthylation). Ces modifications sont héréditaires dans plusieurs cas. Ceci est connu chez les plantes, mais la vérification en a été faite également chez la levure, la drosophile et la souris (CHONG S. & WHITELAW E., « Epigenetic germline inheritance », *Curr. Opin. Genet. Dev.* **14**, 2004, p. 692-696). Ces idées du caractère établi chez les parents en réponse à l'environnement ou à une variation stochastique ont un parfum évident de lamarckisme.

La théorie de l'évolution s'est déclinée en plusieurs théories proposant des cadres d'interprétation à des ensembles de faits. Le concept d'évolution est maintenant éclaté en plusieurs branches. Nous citerons deux des théories dérivées. La première est la théorie de l'adaptation. Le débat est complexe, en partie parce que ce sur quoi s'applique l'adaptation est en soi une notion extensible. Stephen GOULD et Richard LEWONTIN ont sévèrement critiqué les plans des « *adaptationists* », leur reprochant de regarder l'adaptation par séparation de l'organisme en microparties, de citer les propos prêtés par VOLTAIRE au D^r PANGLOSS : « *Les choses ne peuvent*

être autrement que ce qu'elles sont [...] Chaque chose est faite pour le meilleur usage. Nos nez ont été faits pour porter des lunettes [...]. » Et de dire : « *Yet evolutionary biologists, in their tendency to focus exclusively on immediate adaptation to local conditions, do tend to ignore architectural constraints and perform just such an inversion of explanation.* » (GOULD S.J. & LEWONTIN R.C., « The spandrels of San Marco and the Panglossian paradigm: a critic of the adaptationist program », *Conceptual issues in evolutionary biology*, E. Sober ed., Massachusetts Institute of Technology, USA, 1994, p. 73-90 ; reprise de *Proc. Roy. Soc. London*, 1978). L'optimisation mathématique de données en vue de l'étude de l'adaptation a aussi été critiquée par LEWONTIN en ce sens qu'elle utilisait des prémices non-testables (voir MAYNARD SMITH J., « Optimization theory in evolution », *Annu. Rev. Ecol. Syst.* **9**, 1978, p. 31-56 ; repris dans *Conceptual issues in evolutionary biology*, E. Sober ed., Massachusetts Institute of Technology, USA, 1994, p. 91-118). Ces remarques sont intéressantes parce qu'elles soulignent une tendance positiviste des études de l'adaptation, tendance critiquée par ceux ne voulant pas dissoudre dans le détail l'ensemble du problème. Il est en effet plus facile de répondre aux caractères de scientificité (falsifiabilité) pour de petits ensembles plus facilement formulables que pour des ensembles plus conséquents.

La deuxième théorie est celle de la spéciation. La notion d'espèce est un vieux problème. La théorie nominaliste (noms donnés aux entités naturelles dispersées sur un continuum) s'oppose à la théorie réaliste où la nature comporte des espèces discrètes. Trois concepts de l'espèce sont proposés par les biologistes de l'évolution : concepts phénétique, cladistique et écologique. Sans entrer dans les débats, les conclusions de E. MAYR sur les voies des différentes classifications me semblent très intéressantes pour notre réflexion sur les théories biologiques. Il souligne que ces classifications constituent les bases de généralisations biologiques, rappelant que derrière les choix se trouvent des problèmes d'évolution. Il indique que les choix des trois voies de classification sont scientifiquement équivalents et que « *if we choose one of them, it is not necessarily because the alternatives were "falsified", but rather because the chosen method is "more practical"* ». Et d'ajouter, « *scientific theories are nearly always judged by criteria additional to truth or falsity, for instance by their simplicity or their "elegance"* ». Par cette opinion d'un illustre évolutionniste nous voyons l'introduction d'éléments psychologiques dans l'estimation de la valeur des théories.

La théorie endosymbiotique

Afin d'élargir notre champ de réflexion sur les théories en biologie, nous avons considéré une troisième théorie, celle de l'endosymbiose qui interprète la présence de deux ou trois génomes (cellules animales et cellules végétales, respectivement) dans les cellules eucaryotes.

La théorie endosymbiotique remonte à près de 100 ans. Après une période de latence, la théorie a été confrontée aux résultats de la biologie moléculaire, à partir des années 1960. Pour caractériser les éléments de cette théorie sur le plan épistémologique, il est nécessaire d'en retracer rapidement l'histoire.

La présence d'organites dans la cellule a conduit à une série d'observations portant sur leur origine. Les cellules proviennent de cellules préexistantes, conformément à la théorie cellulaire. Dans ce cadre, quelle pouvait être l'origine de ces petits organites observés à l'intérieur des cellules ? Dès 1883, le botaniste SCHIMPER suggérait que les plastes (les chloroplastes en sont l'une des formes) présents chez les végétaux ne sont pas créés *de novo* mais par division de plastes préexistants (SCHIMPER A.F.W., « Über die Entwicklung der Chlorophyllkörner und Farbkörper », *Bot. Zeitung* **41**, 1883, p. 105-114). Les plastes suivaient un chemin différent des cellules. Plus tard, à la suite de la redécouverte, en 1900, des lois de MENDEL sur l'hérédité des caractères, CORRENS et BAUR, indépendamment, ont découvert et publié, tous deux en 1909, que des mutations affectant le phénotype des chloroplastes de plantes supérieures, c'est-à-dire leur coloration, suivaient une hérédité non-mendélienne. Cette conclusion faisait suite à une expérimentation par croisement de parents ayant des caractères phénotypiques différents, issus d'une même plante dite variégée (fleurs issues d'un rameau blanc et fleurs issues d'un rameau vert de la même plante). Ces expériences contredisaient-elles la théorie mendélienne ? Non, si les génotypes étaient différents. L'héritabilité des caractères serait mendélienne pour le noyau et non-mendélienne pour les organites. En accord avec les résultats, une hérédité cytoplasmique uniparentale, maternelle, fut proposée pour les chloroplastes. Plus tard, les mêmes hypothèses ont été formulées à propos des mitochondries présentes dans toutes les cellules eucaryotes (cellules ayant un noyau).

La démonstration de la présence d'un génome support de l'hérédité dans les plastes et dans les mitochondries vint plus tard, au début des années 1960. Des observations en microscopie optique liées à la coloration des ADN, puis la visualisation en microscopie électronique des structures de l'ADN ont montré les correspondances avec les propriétés des bactéries. Depuis, les méthodes de la biologie moléculaire ont permis la caractérisation des appareils génétiques de ces deux types d'organites de la cellule. Tous ces éléments ont conduit à l'hypothèse d'une origine bactérienne des mitochondries d'une part, et des chloroplastes d'autre part. Ces idées qui étaient courantes parmi les scientifiques dans les années 1960 ont constitué la théorie endosymbiotique qui reçut une formulation détaillée par MARGULIS (MARGULIS L., *Origin of eukaryotic cells*, Yale University Press, New Haven, Connecticut, USA, 1970). Selon cette théorie, une bactérie ancestrale aurait fusionné avec une cellule primitive possédant un noyau, constituant ce qu'on appelle une endosymbiose. Des modèles alternatifs ont été présentés « pour la forme », pourrait-on dire, sans y croire vraiment car ils ne furent jamais testés. La théorie fut vite une référence courante, notamment quand les propriétés du système génétique de chacun des deux organites furent connues. Il n'y a que très

peu de doute maintenant, sinon pas du tout, que les chloroplastes aient une origine cyanobactérienne (les cyanobactéries possèdent un appareil photosynthétique) et que les mitochondries aient une origine alpha-protéobactérienne. Le séquençage des génomes de la bactérie *Rickettsia prowazekii*, une alpha-protéobactérie, et depuis celui d'autres bactéries du même groupe ont montré un rapport phylogénétique avec les mitochondries. De même, le séquençage de plusieurs génomes de cyanobactéries et des génomes de plastides de plantes (la première séquence complète du chromosome plastidial date de 1986), puis de plusieurs algues primitives, montre également une correspondance phylogénétique.

Il est intéressant de relever que la théorie endosymbiotique a aussi ouvert la voie à d'autres problèmes générant eux-mêmes des hypothèses et des modèles. Ainsi l'événement de l'endosymbiose était-il unique (origine monophylétique) à l'origine des eucaryotes, ou bien plusieurs (origine multiphylétique) endosymbioses avaient-elles eu lieu ? Un autre problème est né de l'observation d'algues en microscopie électronique. Ces observations conduisirent à proposer l'hypothèse d'endosymbioses secondaires (une cellule eucaryote acquérant ses chloroplastes par l'endosymbiose d'une autre algue symbionte). Ces hypothèses sont actuellement bien documentées et des concepts clairs se dégagent. De nouveaux modèles ont été proposés, impliquant que l'acquisition des mitochondries aurait été effective dès l'origine des cellules eucaryotes, c'est-à-dire plus tôt que ne le suppose la conception classique de la théorie endosymbiotique (GRAY M.W., « Evolution of organelle genomes », *Curr. Opin. Genet. Dev.* **9**, 1999, p. 678-687). Dans cette revue, l'auteur fait référence à la théorie endosymbiotique comme élément de l'histoire récente des sciences et parle d'hypothèses ou de modèles émergeant à propos des nouveaux problèmes posés. L'heure de la théorie est passée. La théorie mère est éclatée en plusieurs hypothèses nées de l'accumulation des données génétiques.

Voici des références relatives à la théorie endosymbiotique, non-incluses dans le texte :

- ▶ CORRENS C., « Vererbungsversuche mit blass (gelb) grünen und buntblattrigen Sippen bei *Mirabilis jalapa*, *Urtica pilulifera* und *Lunaria annua* », *Z. Vererbungs* **1**, 1909, 291-329.
- ▶ BAUR E., « Das Wesen und die Erblichkeitsverhältnisse der "varietates albomarginatae hort" von *Pelargonium zonale* », *Z. Vererbungs* **1**, 1909, 330-351.

Quelques réflexions sur les théories

En regard des théories selon POPPER

Les théories rappelées ici, relatives à l'évolution, ont plusieurs traits en commun que nous soulignerons en rapport avec les propriétés épistémologiques des théories scientifiques. La théorie remplit un certain nombre de conditions décrites par

POPPER dans *La Logique de la découverte scientifique* (POPPER K., *La Logique de la découverte scientifique*, trad. franç., Payot, Paris, 1973 ; abrég. LDS). On ne peut que l'approuver quand il attribue à la théorie la fonction de chercher à rendre « le monde » rationnel, à l'expliquer et à le maîtriser (LDS, p. 57). Le concept de théorie qu'il a développé permet-il de comprendre l'apport des théories évolutionnistes à l'accroissement du rationnel en biologie ?

Les théories biologiques ne sont pas opposées à d'autres théories

POPPER cherche à délimiter ce qui est scientifique de ce qui ne l'est pas. On a souvent insisté sur l'importance qu'il accorde au problème de la démarcation. Il veut « *distinguer avec précision la science objective, d'une part, et "notre connaissance", de l'autre* » (LDS, p. 97). Il établit une distinction entre les énoncés universels et les énoncés de base. Les théories appartiennent à la catégorie des énoncés universels parce qu'elles sont falsifiables et non-vérifiables. Parmi les énoncés universels (théories) possibles, il faut choisir « *la théorie qui se défend le mieux dans la compétition avec d'autres théories* » (LDS, p. 108). Et, à nouveau : « *Lorsque je parle du développement de la connaissance, je ne me réfère pas à une accumulation d'observations, mais à l'élimination réitérée de théories scientifiques, remplacées par d'autres meilleures ou plus satisfaisantes.* » (POPPER K., *Conjectures et Réfutations*, Payot, Paris, 1985, p. 319-320). Ces caractères généraux s'appliquent-ils aux théories que nous avons analysées ? Non, sans doute car aucune des théories que nous avons décrites n'a été opposée à une autre théorie quand on considère les phases de leur développement. Ainsi la théorie du milieu est une théorie des mécanismes de la transformation du vivant par la pression de l'environnement. Une autre théorie, celle de la sélection naturelle, est venue prendre le devant de la scène des idées, bien plus convaincante. Elle ne s'est pas opposée à la théorie du milieu, elle l'a supplantée, sans la contrecarrer. La théorie neutraliste de l'évolution est sans doute celle qui rentre le mieux dans le cadre d'une compétition avec la théorie synthétique de l'évolution. Dans le premier exemple, une théorie s'est substituée à l'autre sans qu'il y ait eu falsification mais parce qu'elle rendait mieux compte de faits d'observation. Dans le deuxième cas, le concept apparemment en compétition est devenu complémentaire. L'image d'une théorie éliminée par une autre ne convient pas. L'histoire de la science montre que les concepts évoluent et que, même de façon très inégale, il arrive que chacun ait sa part de vérité. Ainsi, à leur début, les théories biologiques ne sont pas suffisamment formulées (sens poppérien) ou conceptualisées. La formulation évolue avec le temps, par modification et accroissement, en fonction des nouvelles connaissances.

Il faut distinguer la nature biologique de la nature physique

Si les caractères des théories définis par POPPER ne sont pas applicables, cela pourrait tenir à la différence profonde entre le concept de la « nature » physique et

celui de la nature biologique. Dans la première, des lois universelles – falsifiables – existent. La gravitation concerne tous les corps. Dans la nature biologique, le vivant possède bien un caractère universel (limité bien sûr à notre espace terrestre), mais il est si complexe que le même type de lois ne peut être érigé. Les lois de MENDEL ont un caractère de généralité mais pas d'universalité. Elles sont applicables dans des conditions bien déterminées à des organismes eucaryotes sexués. Ainsi on peut parler de lois biologiques dans un sens restreint. Ces lois s'installent dans le berceau des lois physiques et sont plus limitées. On comprend qu'elles n'aient pas le même caractère d'universalité que les lois de la physique, appelées « lois de la nature » par POPPER.

À leur naissance, les théories biologiques ont plusieurs assises (justifications) dans la réalité visible, celle du monde vivant. Cette réalité correspond à l'observation directe dans la nature (des petits et des grands animaux, des variations morphologiques parmi les oiseaux), ou bien à des observations à l'échelle de la cellule (les organites cellulaires). Aujourd'hui, la réalité biologique visible est étendue par l'observation microscopique jusqu'à l'échelle de la molécule. C'est dire que cette réalité a une limite inférieure et une limite supérieure, limites au-delà desquelles la physique étend son pouvoir d'analyse et propose, en particulier, des théories. Ainsi les théories biologiques sont déterminées dans le champ du visible de la nature. Ceci peut paraître banal, mais l'est moins quand cela souligne une démarcation entre les théories biologiques, au moins celles établies durant les deux derniers siècles, et les théories physiques auxquelles se réfère POPPER, c'est-à-dire principalement celles du XX^e siècle. D'ailleurs POPPER n'a pas été le seul à penser une épistémologie d'après l'observation des avancées conceptuelles en physique. Certains sont allés plus loin. À titre d'exemple, P. WAGNER, dans un article sur « Carnap et la logique de la science » (*Les Philosophes et la Science*, Gallimard, Paris, 2002, p. 287), indique que pour ce philosophe tous les énoncés théoriques des différentes sciences sont traductibles dans l'unique langage de la physique. Les théories que nous avons rappelées sont en désaccord avec ce point de vue qui n'accorde pas d'autonomie à la connaissance du biologique, et pose fondamentalement la question du réductionnisme. Le langage de la physique ne peut rendre compte de la complexité du vivant. C'est pourquoi le point de vue de CARNAP conduit à un appauvrissement de notre capacité à penser le monde. On peut d'ailleurs remarquer que l'influence de physiciens sur la naissance de la biologie moléculaire, celle de SCHRÖDINGER par exemple, n'a pas donné lieu à des théories mais conduit à ouvrir un champ nouveau en biologie et à définir de nouvelles méthodes. Il en allait autrement au XVIII^e siècle, où la théorie dans les sciences de la nature utilisait le langage de la physique pour tenter, comme le firent BUFFON et LAMARCK, d'expliquer par des notions simples la complexité des relations entre les organismes. La dépendance conceptuelle vis-à-vis de la physique à cette époque a déjà été notée par G. CANGUILHEM, pour qui « *une théorie biologique naît du prestige d'une théorie physique* » (LCV, p. 56).

Les théories biologiques contemporaines possèdent les mêmes caractères

On pourrait se demander si des théories biologiques plus récentes que celles que nous avons décrites en ont les mêmes caractères. Dans cette perspective, nous aurions pu ajouter la description d'une théorie formulée après l'avènement de la biologie moléculaire, telle la théorie de l'intron ancien, également liée à l'évolution. Cette théorie, formulée à son début par GILBERT, postulait que le codage dispersé de protéines résultait du rassemblement d'exons différents, chacun correspondant à des domaines particuliers, fonctionnels de protéines (par exemple les glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénases). Cette théorie a fait l'objet de vifs débats en opposition à la théorie de l'intron introduit dans les exons au cours de l'évolution des génomes. Ces théories ont été formulées après les débuts du séquençage des génomes et sont nées du rapport établi entre les exons et des domaines fonctionnels de protéines. Ce ne sont plus des observations directes, mais des déductions faites à partir de la réalité des génomes. Ainsi les théories que nous avons décrites, la dernière comme les précédentes, ne se forment pas par la construction d'hypothèses interprétant une lacune dans des théories anciennes. Elles ne proposent pas de nouveaux concepts de la réalité. Elles se forment en vue d'interpréter des données de la nature biologique. La théorie n'est pas essentiellement prédictive. Elle est précédée par des observations portant sur les réalités du monde vivant.

Les théories biologiques sont provisoires et amenées à disparaître

POPPER a bien vu que les systèmes théoriques sont changeants et qu'un système peut être construit provisoirement. Mais c'est pour que ce système acquière une forme suffisante en vue d'être soumis à des tests rigoureux (LDS, p. 69). La formalisation va de pair avec la cohérence. La théorie doit être bien circonscrite et la compétition avec d'autres théories est vue comme une sélection naturelle. On doit choisir celle qui est la plus apte à survivre (LDS, p. 108). Ces caractères de la théorie poppérienne sont loin des théories que nous avons décrites. Au cours de l'histoire, ces dernières ne sont pas réfutées par d'autres théories les mettant en concurrence. Au mieux, les théories biologiques sont des systèmes provisoires, dont les formulations sont approximatives, incomplètes, évoluent avec le temps et l'apport de nouvelles connaissances. Le déroulement des recherches aboutit à de nouvelles compréhensions, de nouveaux problèmes. On s'accordera bien volontiers à reconnaître que la théorie du milieu de LAMARCK n'a pas atteint un grand degré de scientificité. Cette théorie ancienne, comme celle de l'évolution, ou bien celle de l'endosymbiose ne répondent pas au niveau de formalisation qu'appellent les théories envisagées par POPPER. Elles ne sont pas reformulées pour être plus compétitives. Au contraire, l'histoire de ces théories est l'histoire de leur disparition, de leur dissolution dans la réalité. Les théories biologiques ne sont pas testées par des observations correspondant aux prédictions de la théorie. Elles sont validées par d'autres observations des phénomènes naturels dont l'accumulation conforte ou non la théorie. Plus les observations s'accumulent, moins la théorie

subsiste. Ces théories avancent par dévoilement du réel, celui de la nature vivante, plus que par remplacement d'une théorie obsolète par une théorie plus solide. La réflexion sur les systèmes logiques en science ne peut faire l'économie de l'histoire des découvertes scientifiques sans tomber dans l'abstraction.

Les théories sont déclinées en de multiples sous-théories ou concepts nouveaux

Dans les exemples que nous avons choisis, les concepts et les théories s'enchevêtrent.

Le développement des connaissances se traduit par l'explosion de concepts plus ou moins importants. Nous avons déjà souligné que les concepts initiaux évoluent avec l'histoire. Ils sont étendus à des sous-théories ou diversifiés en sous-chapitres du fait de la complexité biologique. L'évolution est un ensemble si grand qu'il concerne toute la vie et constitue un cadre dans lequel d'autres théories ont été formées, liées à l'émergence de problèmes particuliers. Nous l'avons montré pour les concepts dérivés de la théorie de l'évolution (adaptation, spéciation). D'autres pourraient être cités : l'orthogenèse, la formation des premières cellules, le monde premier des ARN. L'évolution biologique est une réalité qui n'est plus théorique, et c'est le dévoilement progressif des génomes qui permettra de voir la diversité des mécanismes à l'origine des transformations adaptatives, comme des transformations de la « macroévolution ». De même, les problèmes posés par la théorie du milieu n'ont pas disparu. Ils ont été absorbés par d'autres concepts abordant les mécanismes de l'évolution. Nous restons attentifs aux actions du milieu environnant sur les modifications du génome et sur les mécanismes épigénétiques. La théorie endosymbiotique s'est dispersée en de nouvelles questions liées à l'évolution des génomes. L'endosymbiose est admise sous la pression des observations portant sur la structure des génomes, ainsi que sur les mécanismes fonctionnels ayant pour matrice ces génomes. L'émergence de nouveaux problèmes liés aux grandes théories tient en partie au fait que les domaines concernés sont au sommet des problèmes posés aux sciences du vivant.

Le contexte des théories à leur origine

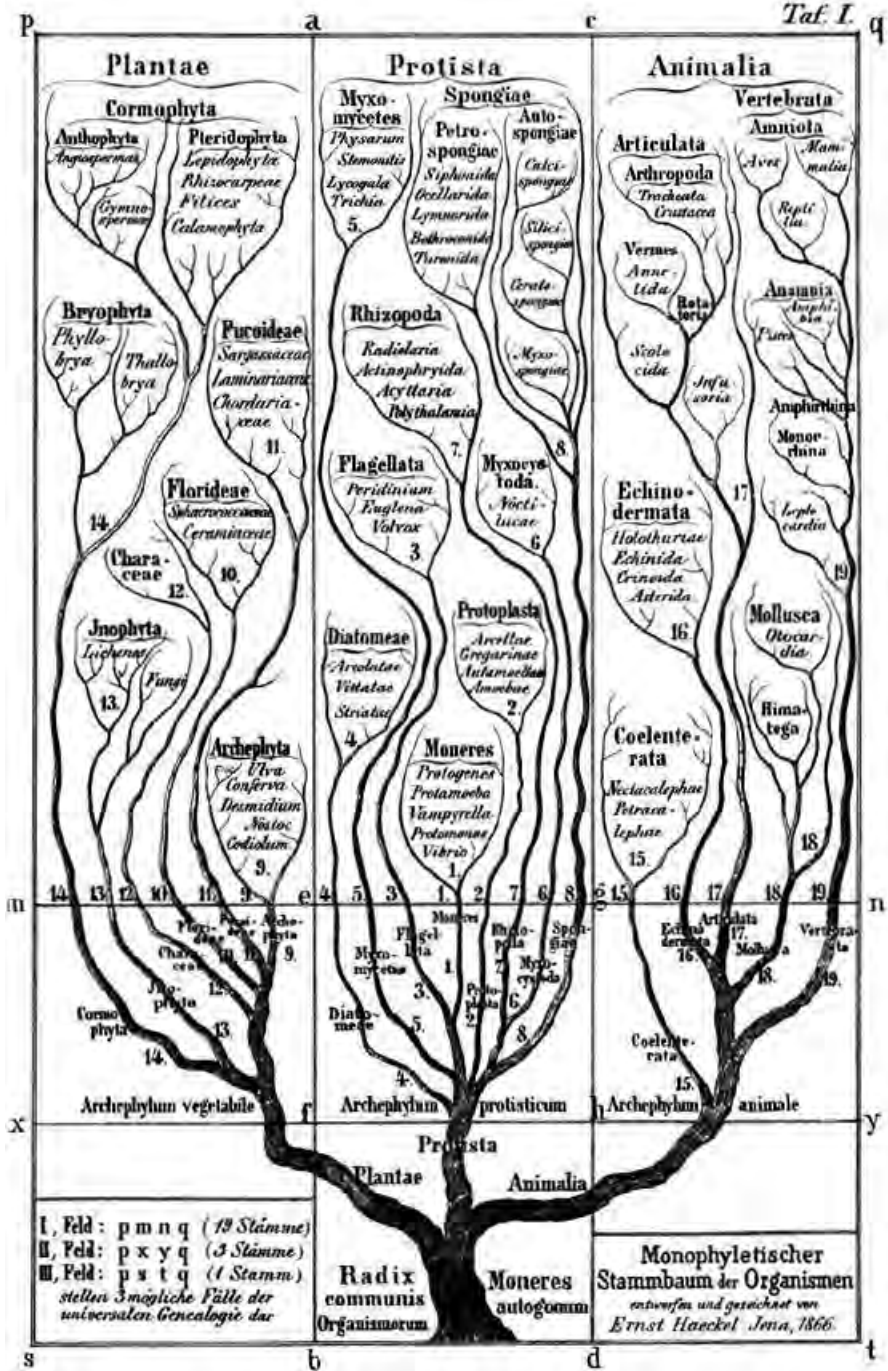
Les formulations des théories, si incomplètes ou insatisfaisantes qu'elles soient, se font dans un contexte général d'idées. Pour la biologie, le contexte n'est plus la recherche des lois universelles de la nature, celles-ci appartenant au monde de la physique. Il est dans le domaine du monde vivant depuis son origine, c'est-à-dire l'ensemble des causes expliquant la diversité du vivant. Les premières théories de l'évolution ont un caractère philosophique et concerne la vision du monde. L'évolution relève d'abord d'une intuition et les observations ont été constituées en un système. Ceci est vrai pour les deux théories, celle du milieu et celle de l'évolution.

Pour la théorie endosymbiotique, le contexte philosophique général n'est plus applicable. En effet, cette théorie est fondée sur l'expérience biologique. Ce n'est plus la conception du monde qui est l'arrière-fond mais la recherche de lois. Les références sont celles de la génétique mendélienne aboutissant à des lois déduites de l'expérience et non proposées à partir d'une théorie. Les observations cellulaires à la base de la théorie endosymbiotique ne rentrant pas dans le cadre mendélien, elles constituent formellement les éléments d'une falsification. Pourtant on n'assiste pas à une attaque en règle de la théorie endosymbiotique, mais au dévoilement d'une complexité plus grande. La « découverte » de caractères héréditaires non-mendéliens ne dissout pas la loi, elle ouvre la porte à d'autres phénomènes.

Théories évolutionnistes générales et société

Les théories générales évolutionnistes ont eu un impact important sur les visions du monde, les croyances et parfois des conséquences sociales importantes. Ce fut le cas de la théorie de l'évolution. Aujourd'hui, hormis le cas de quelques communautés américaines défendant le « créationnisme », l'évolution biologique est socialement admise dans les sociétés occidentales, conséquence de son acceptation scientifique. Concernant les mécanismes de l'évolution, les théories lamarckienne et darwinienne ont eu et ont toujours un impact, parfois inattendu. Sortant du champ scientifique, elles ont toujours été simplifiées. Le système soviétique a favorisé le développement des idées de T.D. LYSSENKO (1898-1976), un diplômé d'un Institut agricole ukrainien, pour qui les facteurs environnementaux pouvaient modifier les caractères héréditaires des plantes. La référence à la théorie de l'action du milieu de LAMARCK lui servait de justification. Il reçut le soutien d'un système politique autoritaire, heureux de trouver dans la négation de l'hérédité mendélienne un argument contre l'esprit « bourgeois » de la « science occidentale ». Sans ce soutien, LYSSENKO n'aurait pas été connu. Ses erreurs, le pouvoir qui lui fut accordé ont eu des conséquences désastreuses. L'ineptie se mêla à l'arbitraire. Les positions de certains biologistes européens de cette époque éclairent l'influence de l'idéologie sur l'énoncé de concepts scientifiques. On ne pourrait évidemment pas trouver chez LAMARCK un soutien aux mensonges de LYSSENKO, ni aux raisons politiques (le stalinisme et les échecs de l'agriculture soviétique) qui ont été les moteurs des « théories » de LYSSENKO. Ce dernier, agriculteur non-scientifique, a été en quelque sorte la marionnette d'un système. C'est ce système qui eut des effets néfastes et non la théorie lamarckienne.

Curieusement, à la même époque que celle de LYSSENKO, précédant la deuxième guerre mondiale, les idées simplifiées de l'évolution et de la sélection naturelle ont été utilisées pour soutenir le régime hitlérien. Les idées du zoologiste allemand E. HAECKEL (1834-1919), fervent défenseur de l'évolution après la lecture de *L'Origine des espèces*, ont servi de prétexte.



L'arbre de la vie de HAECKEL

[d'après HAECKEL E., *Generelle Morphologie der Organismen*, Georg Reimer, Berlin, 1866]

Au contraire de LYSENKO, HAECKEL a contribué au développement de la biologie en décrivant de très nombreuses nouvelles espèces. Il fut le premier à construire l'arbre de la vie (voir illustration), le premier à introduire des mots maintenant couramment utilisés (écologie, phylogénie). Il proposa aussi un concept du développement de l'organisme maintenant abandonné : « *L'ontogénèse résume la phylogénèse.* » Pour justifier ce concept, il n'hésita pas à introduire de faux documents. HAECKEL avait des intérêts qui n'étaient pas seulement scientifiques. Défenseur excessif des idées de DARWIN, il a aussi postulé une corrélation entre les races et le progrès, proposant que certains peuples sont supérieurs aux autres. Ces idées ont conduit plusieurs historiens à ranger HAECKEL parmi les protonazis. Mais on ne saurait évidemment pas imputer à DARWIN l'utilisation abusive du concept de la sélection naturelle.

Plus récemment, la sociobiologie, s'appuyant sur la sélection naturelle, montre que les usages du modèle darwinien ne sont toujours pas dénués d'excès. Pour elle, une société humaine obéit aux lois de la sélection en vue d'assurer sa descendance. Les règles sociales sont inconsciemment le reflet des lois biologiques. Cette conception pervertit la notion darwinienne de sélection naturelle. On pourrait aussi s'étonner de la référence très fréquente à DARWIN dans de nombreux domaines différents.

Ainsi les théories ont été produites dans un contexte philosophique et malgré leur dissolution dans le réel, comme nous l'avons dit, ce qui est pris pour une réalité a toujours des conséquences sur les comportements humains, allant jusqu'à la déviation des concepts initiaux. Ceci souligne, s'il en était besoin, les rapports étroits existant entre les concepts scientifiques et leur utilisation dans la société, utilisation où interviennent des éléments qui n'ont rien à voir avec la science.

Conclusions

Nous avons vu que le concept de théorie utilisé par POPPER s'applique mal aux théories évolutionnistes. Pour la biologie, notre opinion rejoint celle de plusieurs commentateurs qui ont reproché à POPPER de considérer la théorie comme une fin en soi. Les théories évolutionnistes évoquées ici n'ont pas été supplantées par d'autres théories, et elles jouent toujours un rôle très important dans l'histoire de la biologie. Elles ont donné un cadre permettant d'y intégrer les nouvelles découvertes.

Si, maintenant, ces théories ont fait place à des concepts tenus pour vrais, c'est qu'elles ont eu une fonction dans le progrès des connaissances. Elles ont contribué à changer les conceptions du monde en introduisant le monde de la nature dans le domaine scientifique, en « soulevant le voile de la nature ». Le dévoilement s'accompagne d'un déplacement de l'homme-observateur subjectif vers la nature objectivée. L'homme-observateur a tout d'abord une conception du monde qui

se modifie profondément au cours de l'histoire. En effet, le monde observé par nos sens n'est pas nécessairement la réalité parce que nos sens sont trompeurs. Cette critique cartésienne a conduit à un développement de nouveaux concepts interprétant le monde, soumis à la critique notamment par réfutation. Un monde de concepts se développe que POPPER appelle le troisième monde (LCO). En biologie, les concepts ont une formulation théorique particulière, laquelle s'évanouit dans la réalité au fur et à mesure du progrès des connaissances. Le troisième monde fait place au monde réel, celui de la nature. Ainsi peut-on parler de déplacement vers la nature qui devient la pierre de touche de la réalité. Le concept du dévoilement nous permet d'éclairer ce qu'apportent les théories biologiques à la connaissance, d'éclairer leurs fonctions. Les théories sont une voie de transition entre une vision rationnelle du monde et une formulation scientifique décrivant le réel. Les théories biologiques sont d'abord une interprétation de la nature. Leurs formulations sont descriptives sans modélisation conceptuelle poussée, loin de la *mathesis universalis* et hors de cette perspective. Elles ouvrent le champ à d'autres investigations sur la nature. Le dévoilement se poursuit, évacuant l'incertitude première apportée par la théorie. Parler de dévoilement du réel suppose que l'on tienne pour vrai ce qui est découvert. La nature apparaît dans sa complexité, dans son détail moléculaire. Des instruments sont nécessaires pour avoir la connaissance de ces détails, et de ce fait nous pouvons nous représenter la nature dans sa profondeur. Pourtant, la représentation de l'évolution, parce qu'elle est liée au temps, nous échappe. Elle n'est pas visible instantanément mais ne peut être que déduite d'une série d'observations. Sa meilleure représentation se fait par la phylogénie moléculaire. Ce ne sont plus des observations directes de la nature, c'est la représentation des arrangements conservatifs entre des séquences réelles. Nous pensons que cette représentation n'est pas une fiction parce qu'elle est une construction rigoureuse déduite de l'expérience. Ainsi l'évolution, elle aussi, appartient à la réalité.

Il reste, comme le dit WITTGENSTEIN, que ce n'est pas comment est le monde qui pose problème mais le fait qu'il soit. Mais ceci n'est plus du domaine scientifique.

RÉDUCTIONNISME ET COMPLEXITÉ

Bernard JACROT

Du réductionnisme

Le réductionnisme est un des thèmes les plus importants de l'épistémologie. En 1972, une conférence, rassemblant essentiellement des philosophes, a été spécialement consacrée aux problèmes de la réduction en biologie. Les exposés ont été publiés dans un recueil d'études intitulé *Studies in the philosophy of biology*, édité par AYALA et DOBZHANSKY (1974). Il existe plusieurs formes de réductionnisme et, dans l'introduction de ce recueil, AYALA décrit certaines de ces acceptions du réductionnisme.

La première, dite **ontologique**, consiste simplement à admettre que les lois d'une discipline s'appliquent à une autre. Dans le cadre qui nous intéresse ici, cela veut dire admettre que toutes les lois de la physique, et elles seules, sont valables dans les systèmes biologiques et dans l'ensemble de la biologie³⁹. AYALA décrit aussi un niveau de réduction **méthodologique** qui consiste à admettre que l'on peut tout déduire dans une discipline à partir d'une autre. Ici cela voudrait dire que l'on peut analyser et comprendre le comportement d'un système biologique à partir des seules lois de la physique. Il y a enfin un réductionnisme **épistémologique** qui consisterait à admettre que la biologie n'est qu'une branche de la physique. Il n'est jamais simple de mettre tout le monde d'accord sur les réductions existant entre deux champs disciplinaires. On peut cependant reconnaître que la chimie est réductible à la physique du point de vue ontologique et méthodologique, mais pas du point de vue épistémologique. La chimie n'est certainement pas une branche de la physique, mais la mécanique quantique, et elle seule, permet de calculer avec une grande précision les liaisons chimiques.

Une autre conférence organisée par la fondation Novartis, consacrée elle aussi au réductionnisme en biologie, s'est tenue en mai 1997. À la différence de celle

³⁹ Pour les vitalistes il existait une entité non-matérielle, dite force vitale indispensable à la vie ; ils rejetaient donc le réductionnisme ontologique. Ce courant de pensée, important au XIX^e siècle et auquel participait PASTEUR, ne joue plus aucun rôle.

mentionnée avant, elle réunissait principalement des biologistes. Les contributions ont été publiées sous le titre *The limits of reductionism in biology* (1998).

Le réductionnisme est un problème général dans toutes les sciences. Dans son introduction à la conférence citée ci-dessus, Lewis WOLPERT dit que la question est de savoir à quel niveau d'organisation on essaie de comprendre un problème. Un biologiste du développement veut comprendre les phénomènes qu'il observe au niveau de la biologie cellulaire, mais il ne cherche pas à les comprendre au niveau de la chimie qui est pourtant sous-jacente à tous les phénomènes qui l'intéressent. Pour en revenir aux distinctions faites par AYALA, la médecine n'est réductible à la biologie ni du point de vue méthodologique ni du point de vue épistémologique, mais elle l'est du point de vue ontologique. La psychologie (si tant est qu'on puisse la considérer comme une science) n'est réductible ni à la biologie ni à la médecine. On peut aussi noter que la physique commence avec les particules élémentaires auxquelles n'est certainement pas réductible la physique du solide. Etienne KLEIN (2000) remarque qu'il est très difficile de dériver la loi d'OHM du seul formalisme quantique. On peut aussi dire que le théorème de GÖDEL montre que les mathématiques ne sont pas réductibles, du point de vue épistémologique, à la logique. On trouve une remarquable analyse historique et logique du pouvoir du réductionnisme et de ses limites dans la contribution de Karl POPPER à la conférence « Studies in the philosophy of biology ». Ce texte est repris dans l'ouvrage déjà cité de POPPER (1994).

Dans le cas de la biologie, il est plus difficile de définir ce qui peut être analysé dans un cadre réductionniste. Ceci résulte d'abord de ce que le terme biologie recouvre lui-même un grand nombre de sous-disciplines, de la biologie moléculaire à la biologie des populations et à l'écologie. Il faut d'abord essayer de clarifier le problème de la réduction entre ces sous-disciplines. Et cela est loin d'être simple. La biologie moléculaire étudie les molécules que l'on trouve dans la cellule. Elle en permet la caractérisation, en particulier la détermination de leur composition et, dans le cas des protéines, de l'enchaînement des acides aminés les constituant et de la structure tridimensionnelle propre à chacune d'elles. Lorsque les premiers chercheurs (principalement à Cambridge, en Angleterre) ont entrepris des recherches dans cette voie, ils allaient à contre-courant des idées dominantes à l'époque chez les biologistes qui pensaient que les protéines n'étaient pas des molécules parfaitement définies. La biochimie permit ensuite de déterminer et de quantifier les interactions existantes entre ces protéines et leur environnement en petites molécules (en particulier l'eau). L'ADN fut étudié dès 1954 et sa structure en fut déterminée par CRICK et WATSON. Cette structure suggérait un mécanisme pour la réplication de cet ADN dont on savait alors qu'il était porteur de l'information génétique dans la cellule. Rapidement, le code utilisé pour cette information fut décrypté. Maintenant, on sait analyser n'importe quel ADN et déterminer la séquence des nucléotides qui le composent. Ceci a même été réalisé pour la presque totalité du génome humain. On sait également modifier tout ADN à volonté.

On tend à présent, dans le langage courant, à réserver le terme de biologie moléculaire à ces derniers aspects à cause de l'importance pratique qu'ils ont pris. Mais je conserverai, en accord avec l'EMBO (*European Molecular Biology Organisation*), le sens originel de cette sous-discipline de la biologie : l'étude des molécules, qu'elles soient petites ou grosses, présentes dans la cellule, de leurs structures et de leurs interactions.

La biologie moléculaire n'est qu'une des facettes de la biologie, celle qui s'occupe de l'aspect le plus microscopique des êtres vivants. À l'autre bout de l'échelle, on trouve l'écologie qui traite des interactions entre ces êtres vivants. Entre ces deux extrêmes, il existe d'autres branches de la biologie dans lesquelles on travaille à des échelles intermédiaires, telles que celle de la cellule, ou celle de l'organisme. Entre ces diverses branches, le réductionnisme ontologique est certainement valable. Par contre, en ce qui concerne le réductionnisme méthodologique et le réductionnisme épistémologique, les choses se compliquent et peut-être même se modifient en fonction des progrès des divers secteurs de la biologie.

Un effort considérable a permis au cours des vingt dernières années d'analyser progressivement presque tout le fonctionnement de la cellule (de sa naissance à sa mort programmée) en termes de biologie moléculaire. On peut alors parler de réduction méthodologique entre ces deux branches, mais pas de réduction épistémologique car la biologie cellulaire n'est pas qu'une branche de la biologie moléculaire. Les choses sont moins avancées entre le niveau cellulaire et celui de l'organisme entier. Le passage au niveau supérieur qui implique des interactions entre des organismes, semblables et différents, est encore loin de pouvoir se déduire de ce que l'on sait sur les organismes même si, parfois, on a pu identifier certaines des molécules servant à la communication. Les limites d'un programme réductionniste en biologie sont bien indiquées par le fait suivant : la séquence du génome d'un organisme définit à elle seule son architecture et les divers métabolismes de cet organisme. Mais sa seule connaissance ne permet certainement pas au biologiste de décrire cet organisme. Le nombre de produits codés par ce génome et la complexité des interactions entre ces divers produits rendent cela impossible.

J'ai mentionné au début de ce chapitre les diverses réunions sur le réductionnisme en biologie qui ont eu lieu ces dernières années. Plus récemment, en 1999, la revue *Science* a publié un dossier intitulé « Beyond reductionism ». Ce dossier traite en principe du réductionnisme dans tout le champ scientifique, et l'une de ses parties est consacrée à la biologie. Les débats sur le réductionnisme en biologie ne sont pas nouveaux et l'on peut penser que l'importance qu'ils ont prise est l'indice d'un développement de la réflexion philosophique sur la biologie, elle-même conséquence de la place qu'a prise la biologie comme science dominante, se substituant progressivement dans ce rôle à la physique.

Arthur KORNBERG (1987) a défendu le réductionnisme de la biologie à la chimie. Il les considère en effet comme deux cultures que peu de choses séparent. Il est bien vrai que l'on peut considérer la biochimie, qui est un élément constitutif essentiel de la biologie, comme une branche de la chimie.

Réductionnisme et complexité

L'essence de ces débats sur le réductionnisme est la question suivante : la connaissance d'un objet complexe se réduit-elle à la seule connaissance de ses composants ? Cette conception de la réduction du complexe au simple a déjà été réfutée par ARISTOTE (dans la *Métaphysique*), qui remarquait que la syllabe BA n'était pas identique à B et A, mais avait un contenu informatif qui allait au-delà de celui des deux lettres qui la composent. Elle est autre chose. Il y a **émergence** d'une propriété nouvelle. La définition de ce que sont des objets ou des systèmes complexes demande à être précisée. Pour GALLACHER et APENZELLER, dans leur introduction au dossier déjà mentionné de *Science* (1999) : « *Un système complexe est celui dont les propriétés ne sont pas complètement expliquées par la connaissance et la compréhension de ses composants.* » Cette définition identifie objets complexes et objets pour lesquels il est nécessaire d'aller au-delà d'une analyse purement réductionniste pour les comprendre. Selon cette définition, une syllabe ou un mot sont déjà des objets complexes.

Une autre définition d'un système complexe est celle, empirique, d'un système dont les composants sont nombreux et en interaction. D'autres définitions sont données dans un dossier⁴⁰ consacré aux systèmes complexes, principalement physiques, paru dans *Nature*, comme par exemple celle d'un système opérant à la limite du chaos. On trouve de nombreux exemples de complexité dans un livre récent, totalement consacré à ce thème (Réda BENKIRANE, 2002). En fait, il me semble que l'on parle de choses assez différentes quand un physicien, un informaticien ou un biologiste utilisent le terme de complexité. Ce qui est commun est sans doute ce que CHAITIN, dans cet ouvrage, appelle complexité algorithmique, qui est essentiellement la quantité d'informations (les composants mais aussi toutes les interactions pouvant exister entre eux) nécessaires pour décrire le système.

L'un des objectifs de la science est d'essayer de surmonter les problèmes posés par cette complexité. Dans le cas de la syllabe AB, la grammaire et la linguistique permettent de traiter cette classe de cas. En physique, dans le cas du problème à N corps, la théorie du chaos permet de surmonter la complexité.

⁴⁰ « *Complex systems* », *Nature* **410**, 2001, p. 241-284.

De la complexité en biologie

La complexité est, comme dit plus haut, une notion très ancienne ; mais elle a connu récemment un développement important dont témoigne la publication, en décembre 2003, par la revue *Pour la science*, d'un numéro spécial qui lui est totalement consacré sous le titre « La complexité : la science du XXI^e siècle ». Ce concept a des applications dans tous les domaines, y compris les sciences humaines. Mais la complexité, dans toutes les définitions que l'on peut en donner, est un élément fondamental de la science biologique. La biologie est, par définition, une science qui, dans sa totalité, relève de la complexité dans son sens le plus riche. En effet, la vie est une propriété émergente qui existe dans la cellule, mais ne se manifeste dans aucun de ses composants isolés. L'origine de la vie, à partir de petites molécules organiques, telle qu'elle est apparue sur Terre il y a des milliards d'années n'est pas encore bien comprise. Mais c'est certainement un événement historique, dû sans doute à un concours de circonstances qui ne se renouvelle pas, comme le prouve l'absence de génération spontanée démontrée par PASTEUR. En laboratoire, on ne sait créer la vie qu'à partir d'autres organismes vivants. Il est vrai que l'on est capable de fabriquer « *de novo* » un virus simplement par des synthèses chimiques, mais (comme cela sera développé dans l'encart sur la virologie) un virus n'est pas réellement un organisme vivant, puisqu'il ne peut se reproduire qu'à l'intérieur d'une cellule vivante.

Par ailleurs, si l'on considère la définition empirique de la complexité, on constate que dans un système biologique réel, il n'y a jamais deux composants seulement en interaction. Un tel système n'existe que s'il est créé artificiellement en isolant ces deux composants et en étudiant leur interaction dans un tube à essais. Mais un tel système est très loin d'une réalité dans laquelle chaque composant de la cellule est en interaction avec plusieurs autres. Au niveau de l'écologie, il n'y a jamais non plus deux animaux ou deux plantes isolés. Il y a toujours, au minimum, un environnement, plus ou moins complexe, avec lequel ils interagissent.

Un des phénomènes essentiels du fonctionnement cellulaire est la synthèse de protéines. On peut donner une vision simplifiée de cette fonction. Dans cette vision, une enzyme, la ARN polymérase vient se fixer sur l'ADN du génome ; il en résulte la synthèse d'un ARN, dit ARN messenger, de séquence complémentaire à celle de l'ADN. Cet ARN sort du noyau et pénètre dans la machine de synthèse des protéines, le ribosome. L'architecture du ribosome est le résultat de l'assemblage d'une cinquantaine de protéines et de trois morceaux d'ARN. Cet organelle est donc lui-même complexe. La détermination de sa structure a été le résultat de la combinaison de plusieurs méthodes de la biologie structurale. Cette détermination a pris plusieurs dizaines d'années et il a fallu surmonter de grandes difficultés. Mais cette complexité du ribosome n'est pas représentative de celle qui caractérise la biologie. En effet, la structure du ribosome met en jeu des composants tous

identifiés, dont le nombre peut être relativement grand mais parfaitement défini. Il faudrait, en reprenant une distinction introduite par Jacques RICARD dans l'introduction du numéro de *Pour la science* cité plus haut, parler dans ce cas de complication plutôt que de complexité. La synthèse par le ribosome de la protéine codée par l'ARN messager résulte par contre d'un mécanisme complexe, qu'il est toutefois possible de détailler grâce à la connaissance de la structure du ribosome et à toute une série d'études biochimiques.

Ce qui caractérise vraiment la complexité de la biologie est l'existence de réseaux mettant en jeu un nombre le plus souvent inconnu de composants, dont certains n'ont pas encore été identifiés, qui interagissent entre eux. Un domaine très actif actuellement de la biologie, suivant nécessairement la détermination de la séquence d'un génome, est l'identification des interactions entre les protéines codées par ce génome. Dans un travail sur la levure (UETZ, 2000), un millier de telles interactions ont été mises en évidence. Il est très vraisemblable que cet inventaire ne soit pas exhaustif. La situation peut être encore plus difficile à décrire car des nouveaux composants peuvent apparaître au cours du cycle cellulaire, à la suite d'interactions entre composants, par exemple les produits d'une protéolyse. Plusieurs groupes cherchent comment faire le meilleur usage de cette masse inouïe d'informations. Particulièrement intéressant est le travail de David EISENBERG et de son groupe (EISENBERG, 2000 ; XENARIOS, 2000) qui utilisent des graphiques pour représenter les réseaux formés par ces interactions, entrant par cette analyse, comme le dit le titre d'un des articles cités, dans l'ère post-génomique. JEONG *et al.* (2001) ont utilisé ce type de graphique pour représenter le réseau formé par 1870 protéines de la levure et 2240 interactions expérimentalement identifiées entre elles. Le même type de représentation a été utilisé par RAIN *et al.* (2001) pour les protéines, ou plus exactement une partie des protéines d'une bactérie nommée *Helicobacter pylori*.

Ce type d'études de biologie fondamentale se rattache au domaine très vaste des réseaux complexes que l'on retrouve en particulier dans l'internet, l'épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles, le réseau téléphonique ou le réseau électrique. ALBERT et BARABASI (2002) ont publié une revue de ces réseaux complexes, en particulier de leur mécanique statistique. Les mêmes auteurs avaient, en 2000, cherché quelles sont les caractéristiques qui permettent à de tels réseaux d'être résistants car tolérants vis-à-vis des erreurs. Ce point est particulièrement important pour comprendre le fonctionnement de la cellule vivante. Celle-ci est un modèle de réseau robuste, tolérant envers les changements d'environnement qui peuvent être considérables. D'une façon plus générale, le rattachement de ce domaine au corpus des réseaux complexes permet d'espérer des progrès en biologie résultant d'acquis dans d'autres domaines de ce corpus.

Cette façon d'aborder le fonctionnement de la cellule s'écarte considérablement de celle qui a prévalu longtemps, dans laquelle on ne considérait que les correspondances binaires, un gène-une protéine-une fonction, en négligeant les interactions

qui sont au cœur de l'analyse en réseau. HARTWELL *et al.* (1999) ont décrit une approche intermédiaire dans laquelle la cellule est traitée comme un ensemble de modules, chacun comprenant de nombreux composants (protéines, ADN, ARN et petites molécules) et ayant une fonction biologique, par exemple la réponse à une molécule attirant la cellule (chimiotaxie). Les auteurs pensent qu'une telle structure en module, ayant des analogies avec celles que l'on trouve en ingénierie, serait plus favorable à l'évolution qu'un réseau global regroupant toutes les molécules de la cellule. Dans ce cas, une mutation n'affecterait qu'un seul module.

Ce qui vient d'être dit sur la complexité à l'intérieur de la cellule pourrait être transposé à l'échelle de l'organisme. Il faudrait alors prendre en compte les interactions entre cellules et celles entre organes.

Revenons à la synthèse des protéines. La compréhension du mécanisme décrit plus haut, qui assure la synthèse protéique, ne répond pas à une question fondamentale : comment la cellule sait-elle qu'elle doit synthétiser telle protéine plutôt que telle autre ? Dans le génome est présente l'information (les gènes) pour la synthèse de milliers ou de dizaines de milliers de protéines. Or une cellule donnée ne produit qu'un nombre beaucoup plus limité de protéines. Elle fabrique les molécules nécessaires à sa division ; elle doit aussi produire les enzymes dont la cellule a besoin pour guider cette construction et assurer la division. Enfin, la cellule produit éventuellement des molécules destinées à être exportées dans d'autres cellules du voisinage. De plus, le génome comprend, à l'intérieur (introns⁴¹) ou à l'extérieur des gènes, des séquences d'ADN qui ne sont pas traduites en protéines. On commence maintenant à penser que le mécanisme assurant la synthèse des protéines est beaucoup plus complexe que la version simplifiée donnée un peu plus haut. On sait depuis peu (LEE *et al.*, 1993) qu'il existe de tous petits ARN composés d'environ 22 nucléotides, appelés micro-ARN, jusqu'alors passés inaperçus et qui proviennent de la transcription de parties de l'ADN du génome ne codant pas pour des protéines. Il semble que ces micro-ARN jouent un rôle essentiel dans la régulation de la synthèse des protéines que la cellule doit fabriquer (voir DENNIS, 2002 et PASQUINELLI, 2002 pour des mini-revues). Leur rôle dans la morphogenèse des feuilles de plante a été récemment démontré (PALATNIK *et al.*, 2003). On ne connaît pas encore le mécanisme de contrôle de l'expression de ces ARN. Cette expression introduit un niveau supplémentaire dans la complexité du fonctionnement cellulaire.

Nous touchons là à ce qui est l'essence même de la complexité en biologie, complexité qui ne fait que croître quand on passe de la cellule à l'organe, puis à l'organisme et enfin à l'écosystème. Dans l'organe, chaque cellule est en interaction

41 Dans beaucoup d'organismes, les gènes sont morcelés. Les parties codantes sont séparées par des parties non-codantes, dites **introns**. Le tout est transcrit en un ARN messager qui est ensuite traité dans la cellule pour éliminer les parties non-codantes. C'est cet ARN traité qui est traduit par le ribosome pour synthétiser une protéine.

avec ses voisines. Cette notion de voisinage ne doit pas être prise strictement au sens géométrique. Par exemple, dans le cerveau, les neurones peuvent être en interaction avec d'autres neurones très éloignés par l'intermédiaire de leurs dendrites et de leurs axones. Dans un organisme, chaque organe interagit avec tous ou presque tous les autres, soit par des contacts directs, soit par l'intermédiaire de molécules (hormones, neurotransmetteurs, ...). La complexité qui en résulte est bien connue et prise en compte, autant que faire se peut, par tous les bons médecins. Dans la nature, chaque être vivant, plantes, animaux et micro-organismes interagissent avec beaucoup d'autres. D'où la notion d'écosystème qui rend compte de l'état d'équilibre fragile auquel parviennent ces organismes en interaction. Il existe aussi des cas dans lesquels deux organismes vivent en symbiose, chacun ayant besoin de l'autre pour survivre.

Le séquençage des génomes produit un nombre considérable de données. On connaît le génome complet (ou presque complet) de l'homme, mais aussi celui de son plus proche parent, le chimpanzé. Les génomes de plusieurs levures et d'un nombre considérable de bactéries ont été déterminés. Maintenant se pose le problème de savoir comment utiliser cette masse énorme d'informations. Passons rapidement sur le développement de logiciels nécessaires pour faire des comparaisons de séquences. La première leçon de ces comparaisons est la très grande conservation de certains gènes entre des organismes primitifs et l'homme. Cela constitue un des plus forts arguments en faveur de la théorie de l'évolution et des bricolages imaginés il y a 35 ans par François JACOB (voir *La Logique du vivant*). La deuxième leçon est qu'il est impossible de déduire la nature d'un organisme à partir de l'ensemble des gènes codés par son génome. Et pourtant, à partir du génome d'une souris se développe une souris et uniquement une souris. Donc toute l'information est présente pour le faire. D'où la recherche de ce que Elizabeth PENNISI nomme le second code du génome (*Science* **306**, 2004, p. 632-635). On pense qu'il faut arriver à déterminer quand et où un gène est exprimé. Cela est contrôlé, dans l'embryon et l'organisme développé, par des séquences régulatrices qui freinent ou stimulent l'expression de chaque gène. Ces séquences sont sans doute localisées dans les parties non-codantes du génome. Ce n'est pas une mince tâche de démêler tout cela. Là aussi la nature fait du bricolage pour, à partir de gènes très proches, fabriquer des organismes très différents. On a aussi découvert le fait qu'il y avait dans la cellule des ARN qui sont des transcrits génomiques de l'ADN mais ne sont pas traduisibles en protéine⁴². Le beau schéma transcription-traduction proposé par les pères de la biologie moléculaire est donc dépassé. On voit que la complexité de la biologie, telle que définie dans ce texte, ne fait que croître.

Cette complexité croissante a des conséquences importantes sur les applications médicales, en particulier la thérapie génique, des découvertes biologiques. Ces applications présupposent une correspondance linéaire entre un gène et une fonc-

⁴² CLAVERIE J.M., *Science* **209**, 2005, p. 1529-1530.

tion unique. On sait que cela n'est pas le cas en général. Ce point a très bien été explicité par Marc VAN REGENMORTEL⁴³.

Ce type de complexité n'existe absolument pas en physique car, en général, on connaît la totalité des éléments en interaction. Mais on en trouve des équivalents approximatifs en dehors de la biologie, dans les disciplines qui étudient des systèmes dans lesquels de nombreux composants, qui ne sont pas tous connus, sont en interaction. C'est le cas, dans une certaine mesure, en climatologie et en physique du globe.

Il y a encore une autre différence considérable entre les complexités en physique et en biologie. Dans un système physique, la complexité résultant du grand nombre de composants du système étudié entraîne en général une impossibilité pratique de faire des prédictions à long terme pour un système qui reste cependant déterministe. La météorologie en est un bon exemple. Cette situation est décrite par la théorie du chaos⁴⁴. Dans le cas de la climatologie, on fait appel au concept de chaos pour rendre compte de l'impossibilité de faire des prédictions précises sur l'évolution d'un système dont on ne connaît pas, à l'instant initial, les différents paramètres avec la précision requise.

La science du chaos n'a, jusqu'à maintenant, que peu d'applications en biologie. Faure *et al.* (FAURE et KORN, 1997 ; FAURE et KORN, 2001) ont proposé un rôle du chaos dans le fonctionnement du cerveau. POON et BARAHONA (1997) ont développé une méthode permettant de mettre en évidence un chaos déterministe et de le distinguer d'un pur comportement aléatoire. Une méthode voisine a été appliquée à l'étude des rythmes cardiaques (POON et MERRILL, 1997).

À la différence des systèmes descriptibles par le chaos, l'état final d'un système biologique est en général parfaitement prédictible. Toute cellule se divise et conduit à un état avec deux cellules semblables à la cellule mère. C'est la conséquence d'un autre facteur de complexité en biologie : il existe souvent plusieurs chemins pour aller d'un état A à un état B. Cette redondance, quoique énergétiquement coûteuse, permet d'atteindre l'état final même s'il survient un accident bloquant un chemin. Ceci est fortement suggéré par le fait que l'inactivation d'un gène (ce que les techniques actuelles permettent de faire) chez un animal donne des résultats variés, suivant le gène et la souche sur laquelle est réalisée l'expérience. Parfois l'animal meurt, mais parfois il est impossible de le différencier de celui porteur du gène actif. Il peut se passer du gène inactivé de deux façons. L'une est la mise en œuvre d'un chemin métabolique alternatif qui n'utilise pas le produit de ce gène. L'autre est la présence d'une seconde copie de ce gène. Avec des expériences sur la levure, Gu *et al.* (2003) ont montré que ces deux alternatives étaient utilisées.

43 « *Reductionism and complexity in molecular biology* », *EMBO reports* 5, 2004, p. 1016-1020.

44 Comme ouvrage très pédagogique sur la théorie du chaos, on peut recommander *Des rythmes au chaos* de Pierre BERGÉ, Yves POMEAU & Monique DUBOIS-GANCE, paru en 1994 aux éditions Odile Jacob.

Plus généralement, on peut dire que dans un système biologique réel (un être vivant par exemple), quelle qu'en soit la complexité, des prédictions à long terme sont cependant, en général, possibles. De la réunion d'un ovule et d'un spermatozoïde résulte, presque toujours, un être vivant très semblable au mâle et à la femelle qui sont les donneurs de ces cellules germinales. Le développement qui conduit de ces cellules primitives à un organisme complet est d'une complexité extrême. Des milliers de réactions biochimiques, dont un certain nombre sont maintenant identifiées, assurent le passage de la cellule initiale à un être vivant chez lequel (chez un mammifère, par exemple) sont présents, à un emplacement parfaitement défini, les divers organes qui lui permettront de vivre. Cette suite d'événements aboutit au même état final avec une relative insensibilité aux conditions dans lesquelles ils se déroulent. Cependant, cet être humain n'est pas déterminé dans tous ses détails par le génome de la cellule initiale. On sait que les vrais jumeaux, qui dérivent de la coupure en deux de cette cellule initiale, ne sont pas rigoureusement identiques et peuvent même avoir des comportements très différents. Ce qui implique que, dès ce stade, l'environnement joue un rôle dans la construction des êtres humains, et plus généralement de tous les organismes, et ceci même pour deux embryons qui sont côte à côte dans la matrice maternelle.

Ce rôle subtil de l'environnement ne fait qu'augmenter la complexité en biologie. Carina DENNIS (2003) mentionne le cas de deux vraies jumelles dont, à l'âge adulte, une et une seule a développé une grave maladie mentale. Pour interpréter cet étrange phénomène (qui est assez fréquent puisque, dans environ 50% des cas, la maladie mentale ne touche qu'un des jumeaux homozygotes), elle invoque des modifications épigénétiques, comme la méthylation d'un gène. Cette interprétation est spéculative, mais ce fait est une réalité qui attire l'attention sur un autre facteur de complexité. KUNUGI (2003) décrit un cas de jumeaux monozygotes dont un seul fut schizophrène. Dans ce cas, il y avait une grande différence de poids entre les deux jumeaux à la naissance, qui est sans doute responsable de la disparité de leur évolution ultérieure.

On pourrait aller plus loin et dire qu'un système vivant, quelle que soit sa complexité, ignore, en dehors des situations pathologiques, le désordre et les comportements aléatoires. Ceci résulte de ce que la complexité d'un objet biologique est en grande partie due à la présence d'un grand nombre de réactions entre composants, dont la fonction est précisément de contrôler le bon fonctionnement des autres réactions et d'assurer une adaptation aux changements des conditions extérieures. Le système immunitaire trouve sa place parmi les nombreuses réponses qui ont été sélectionnées par l'évolution pour assurer cette adaptation. Quand l'un de ces innombrables systèmes de régulation ou d'adaptation se dérègle, par exemple à la suite d'une mutation sur une des enzymes impliquées, une pathologie apparaît. Dans ces situations pathologiques, des phénomènes aléatoires peuvent aussi apparaître. C'est, par exemple, ce qui peut se passer dans le cas de l'épilepsie ou de certains troubles du sommeil. Dans le travail sur le rythme cardiaque cité plus haut (POON et MERRILL, 1997), un chaos déterministe est trouvé pour le cœur sain,

chaos qui disparaît dans le cœur malade au profit d'un comportement purement stochastique.

En physique, on connaît bien les difficultés associées au problème dit à trois corps. Un objet biologique est constitué de nombreux composants dont le nombre même est le plus souvent encore inconnu. L'attitude d'un chercheur à propos du réductionnisme dépend largement du système qu'il étudie. Dans l'ouvrage mentionné sur les limites du réductionnisme en biologie (1998), Ken HOLMES montre que la contraction musculaire peut être analysée et comprise à partir de la connaissance de la nature et de la structure, détaillée à l'échelle atomique, des protéines constituant un muscle et de l'organisation spatiale de l'ensemble de ces molécules. Dans ce cas, le mécanisme de la contraction musculaire à proprement parler est donc parfaitement compris dans un cadre réductionniste (mais ne se limite pas seulement à la connaissance de la structure des molécules impliquées, mais aussi à leur organisation spatiale). Par contre, l'aspect neurobiologique de cette contraction, la façon dont le cerveau la contrôle au moment opportun reste encore à ce jour non-analysable, en tous les cas pas dans sa totalité, dans un cadre réductionniste. Il est possible qu'il en soit toujours ainsi et qu'il faille se limiter à la détermination des zones du cerveau impliquées et à la façon dont le signal engendré par cet organe est transmis aux fibres musculaires. La prise de décision par le cerveau est encore plus complexe, et il est peu vraisemblable qu'elle soit un jour analysable dans le cadre de la biologie moléculaire.

Une métaphore souvent utilisée est celle de l'horloge. Une horloge est composée d'un grand nombre de rouages et de quelques autres pièces de mécanique. Ses propriétés vont au-delà de celles de chacun de ces composants et ne peuvent pas être déduites de la seule analyse détaillée de chacun d'eux. Il n'y a pas de démon caché qui permette de rendre compte des propriétés de l'horloge. Il est simplement nécessaire et suffisant de connaître l'organisation dans l'espace des composants et les façons dont ils interagissent les uns avec les autres. Cette métaphore a aussi été utilisée par DAWKINS (1986) pour analyser la manière dont, dans le cadre de la théorie de l'évolution, sont apparus des organismes complexes. Il intitule son livre *L'Horloger aveugle*, signifiant qu'il n'était pas nécessaire de faire appel à un être surnaturel pour que les pièces de l'horloge s'assemblent, dans le cadre de l'évolution, en une machine fonctionnelle. Il y a un domaine de la biologie pour lequel cette métaphore est inadaptée. C'est celui du cerveau : d'abord le nombre de pièces constituant le cerveau, les neurones, se compte par dizaines de milliards et le nombre de connexions entre neurones est estimé à plusieurs millions de milliards. Il est donc impensable de déterminer comment chaque pièce de l'horloge est localisée et comment chacune d'entre elles interagit avec d'autres. Il paraît donc difficile et même impensable que l'on puisse comprendre le fonctionnement du cerveau à partir de ses composants. Cela dit la métaphore de l'horloger aveugle reste valable ; on a toutes les raisons de penser que cette structure, avec toute sa complexité, est le résultat d'interactions physiques et chimiques des cellules du cerveau entre elles et avec l'environnement (y compris avec le crâne).

Le cas du cerveau est celui d'une complexité extrême, sans équivalent dans le monde de la physique. Il y a en plus une autre différence essentielle entre la complexité d'un système physique et celle d'un système biologique. Dans ce dernier cas, la complexité est le résultat de la sélection naturelle qui a choisi parmi les produits de l'évolution celui qui assure à l'organisme un avantage par rapport aux autres ; la paléontologie montre que c'est après un très long processus et des états intermédiaires que le cerveau s'est élaboré tel qu'il existe maintenant chez l'homme, avec son volume et toute sa complexité. Par contre, dans le cas d'un système physique, la complexité n'est que la manifestation de l'existence d'un grand nombre de composants, comme dans l'univers, sans que l'on puisse y voir la mise en jeu d'un quelconque mécanisme de sélection.

La biologie abonde en exemples de complexité qui, comparés au cas du cerveau, sont simples et pour lesquels il paraît possible, au premier abord, de dénombrer et d'identifier les composants participant au phénomène étudié. On en trouve de nombreux cas dans le mécanisme (appelé transduction) par lequel une information à la surface d'une cellule est transmise au génome et conduit à la régulation de l'expression d'un ou plusieurs gènes. Un bon exemple en a été récemment donné par PEIFER (1999), qui analyse cinq articles portant sur l'étude de la transduction du signal induit par un facteur de croissance appelé « Wingless », qui contribue à la régulation de la différenciation de l'épiderme. Jusqu'à il y a peu, on pensait que cela mettait en jeu une cascade linéaire de signaux (A informe B qui informe C qui à son tour informe D). Les travaux étudiés par PEIFER montrent que la réalité est beaucoup plus complexe, avec un plus grand nombre de participants et des signaux rétroactifs (C agit sur A). Il n'est pas impossible qu'il y ait encore d'autres composants à découvrir et que le schéma accepté maintenant soit encore une simplification de la réalité.

Cette complexité des systèmes biologiques a des conséquences au niveau de l'application des découvertes. Si les découvertes deviennent rares en physique, elles sont quotidiennes en biologie ; on en trouve décrites dans chaque numéro de *Science* ou de *Nature*, et d'autres revues scientifiques.

On pourrait penser que le flux de connaissances découlant de ces découvertes entraîne une abondante correspondance d'inventions. Et c'est souvent ce que l'opinion publique attend, surtout dans le domaine médical. En réalité, la plupart des découvertes en biologie sont le plus souvent rapidement suivies de propositions d'applications, mais il y a une grande différence entre une proposition et une mise en œuvre. Par exemple, on a découvert et identifié un grand nombre de gènes responsables, s'ils sont défectueux, de l'apparition de pathologies, souvent graves. Comme par ailleurs on a développé des méthodes permettant d'introduire dans l'organisme une version correcte du gène déficient, l'invention de nouvelles thérapies semble aller de soi.

Mais la complexité des êtres vivants et des mécanismes en assurant le bon fonctionnement est telle qu'il est difficile d'être sûr que l'effet recherché, par cette thérapie génique, sera le seul qui affectera l'organisme. Ces craintes sont, malheureusement, fondées. Ainsi, des enfants ont été traités pour un très grave déficit du système immunitaire, avec succès ; malheureusement certains d'entre eux ont développé une leucémie. Ce type d'accidents est un grand frein pour le développement des thérapies utilisant les découvertes de la recherche fondamentale. Par ailleurs, il y a des maladies génétiques qui peuvent avoir des avantages pour l'organisme : un exemple bien connu est celui de certaines thalassémies. La maladie, une forme d'anémie, est due à une mutation ponctuelle du gène de l'hémoglobine. Elle est très répandue en Afrique. La sélection naturelle a retenu, dans cette région du globe, cette forme mutée de l'hémoglobine car ses porteurs sont protégés contre le paludisme qui y est très répandu.

L'exemple de la virologie

Une très belle illustration des idées exprimées dans le texte à propos des rapports entre physique et biologie est fournie par la virologie.

Les virus sont des objets biologiques très particuliers. Ils possèdent toute l'information génétique nécessaire à leur reproduction, mais ils ne possèdent pas la machinerie indispensable pour la lecture et la traduction de cette information. Ils ne peuvent donc se reproduire qu'à l'intérieur d'une cellule en détournant à leur profit sa machinerie. Les cellules peuvent vivre sans virus, mais les virus ne peuvent pas vivre, c'est-à-dire se multiplier, sans une cellule hôte. C'est la raison pour laquelle les virus ne sont donc pas considérés comme des organismes vivants. Leur multiplication dans la cellule hôte (hôte involontaire) est très efficace. Dans de nombreux cas, la pénétration d'un seul virus par cellule suffit. La multiplication de cet unique envahisseur se termine par la lyse et la mort de la cellule, libérant les virus qui l'ont tuée. Ces virus peuvent alors pénétrer dans d'autres cellules qui subiront le même sort. On est désarmé devant ce type d'agent pathogène. Il n'y a pas d'antibiotique possible puisque ce sont les mécanismes normaux de la cellule qui sont en action. Le système immunitaire de l'organisme peut seul arrêter la réaction en chaîne en neutralisant les virus. Ce mécanisme de défense peut être stimulé par une vaccination préalable.

L'élément essentiel du virus est l'acide nucléique qui porte toutes les informations requises pour sa réplique. Cet acide nucléique est, selon le virus, soit de l'ADN, soit de l'ARN. Ces molécules sont fragiles et protégées par une coque constituée de protéines. Chez certains virus, la protection est renforcée par une enveloppe membranaire. Les virus sont de petites dimensions (de quelques centaines à quelques milliers d'angströms). Ils n'ont pu être observés qu'avec l'apparition du microscope électronique en 1939.

Il existe des virus pouvant infecter des cellules animales, d'autres des cellules de plante. Il y a même des virus, les bactériophages, qui utilisent des bactéries comme cellule hôte.

La morphogénèse

Les virus ne sont pas des objets vivants, puisqu'ils ne peuvent pas se reproduire de façon autonome. Mais à l'intérieur d'une cellule, ils se comportent comme des objets vivants. Avec peu de composants, ils sont beaucoup plus simples qu'une cellule et peuvent intéresser particulièrement les physiciens. C'est cette constatation qui a conduit Max DELBRÜCK, quand il est passé de la physique théorique à la biologie expérimentale, à choisir de travailler sur les bactériophages.

Les plus simples des virus n'ont que deux composants : un acide nucléique et une protéine, dont il y a juste le nombre nécessaire pour former une coque protéique. C'est principalement parmi les virus infectant les plantes qu'on les trouve. La coque est un assemblage symétrique de protéines. Cette symétrie peut être hélicoïdale dans les virions (on nomme virion la particule physique constituant le virus) en forme de bâtonnets, ou icosaédrique dans les virus dits sphériques. Certains de ces virus peuvent, dans certaines conditions, s'auto-assembler dans un tube à essais à partir de leurs composants. Cette expérience a été réalisée pour la première fois par FRAENKEL-CONRAT et WILLIAMS⁴⁵ (1955) avec le virus de la mosaïque du tabac (TMV). Ce virus a une place importante dans l'histoire de la biologie. Il y a un peu plus de 100 ans, BEIJERINCK démontrait que l'agent qui provoquait la maladie du tabac, appelée « mosaïque du tabac », n'était pas une bactérie puisqu'il passait au travers des filtres imperméables aux bactéries. Ce nouveau type d'agent pathogène, dont on ignorait alors totalement la nature, fut nommé virus filtrant, abrégé plus tard en virus. Le centenaire de cette découverte fut l'occasion d'une réunion en Grande-Bretagne entièrement consacrée à ce virus. Les conférences ont été publiées dans le numéro **354** des *Philosophical Transactions of the Royal Society*⁴⁶ (1999). Ce TMV a joué un grand rôle dans l'élucidation du code génétique.

Ce virus, un des plus simples de tous ceux que l'on connaît, a la forme d'un bâtonnet, de 300 nm de long et 18 nm de diamètre. Il est constitué d'un morceau d'ARN (6395 nucléotides) et de 2130 exemplaires d'une protéine composée de 159 acides aminés. Les protéines forment une hélice d'un pas de 23 angströms. L'acide nucléique est logé dans un sillon hélicoïdal existant dans l'hélice protéique. L'objet obtenu par auto-assemblage a la même structure et le même pouvoir infectieux que le virus natif. On trouve une synthèse des travaux sur la morphogénèse du TMV dans KLUG⁴⁷ (1999). L'organisation de ce virus a d'abord fait penser à un assemblage par addition des protéines une à une. La possibilité d'assembler, dans certaines conditions, les protéines seules en formant une hélice semblait une preuve pour ce mécanisme très simple. Les travaux conduits dans plusieurs laboratoires ont démontré qu'en réalité les choses étaient plus compliquées. Dans les conditions où se réalise l'auto-assemblage, les protéines forment un agrégat en forme de disques, comprenant 34 protéines. Ces disques possèdent un trou central ; la nucléation de l'assemblage se fait par l'insertion dans ce trou d'une séquence très précise de l'ARN qui n'est pas à

45 FRAENKEL-CONRAT H. & WILLIAMS R.C., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **41**, 1955, p. 690-698.

46 Voir en particulier les contributions de :

OKADA Y., *Philos. T. Roy. Soc. London B Biol. Sci.* **354**, 1999, p. 569-582 ;

SHAW J.G., *Philos. T. Roy. Soc. London B Biol. Sci.* **354**, 1999, p. 603-611.

47 KLUG A., *Philos. T. Roy. Soc. London B Biol. Sci.* **354**, 1999, p. 531-535.

une extrémité mais à environ un tiers de la molécule. Ensuite le virus continue de croître par l'addition d'autres disques qui, après leur interaction avec l'ARN, se mettent en hélices. Ce processus, auquel aucun ingénieur raisonnable formé à l'esprit de la physique ne penserait, présente un grand avantage du point de vue biologique. L'assemblage *in vivo* a lieu à l'intérieur d'une cellule où sont présentes de très nombreuses molécules d'ARN. Ce mécanisme s'est développé sous la pression de l'évolution : comme il débute par la reconnaissance par la protéine d'une séquence spécifique d'ARN, il permet aux protéines de n'encapsider que l'ARN viral qui seul possède cette séquence, augmentant ainsi l'efficacité de la réplication virale.

Un grand nombre de virus sont dits sphériques car en microscopie électronique, à basse résolution, ils ont cette forme. Les plus simples d'entre eux ne sont composés que d'un morceau d'acide nucléique, en général de l'ARN, logé dans une coque virale protéique. En fait, cette coque a une symétrie icosaédrique, de la même façon que le ballon rond du football est constitué d'un assemblage de 20 morceaux de cuir de forme hexagonale et de 12 pentagones, le tout arrangé suivant cette symétrie. L'existence de cette symétrie a été déduite d'études aux rayons X et confirmée par la microscopie électronique. Avec cette symétrie la coque est nécessairement composée de 60 ou d'un multiple de 60 protéines identiques. Dans le cas de 60 protéines, chacune d'elles est dans le même environnement, associée à ses voisines par une interaction identique. Une telle structure est très propice à un auto-assemblage utilisant cette interaction. Mais, de même qu'un ballon qui serait constitué de 12 pentagones serait petit, un tel virus est petit, avec une cavité centrale ne pouvant recevoir qu'un morceau d'ARN trop court pour contenir tous les gènes nécessaires à sa réplication. On ne trouve donc des virus composés de 60 sous-unités que parmi les satellites d'un autre virus apportant les gènes indispensables. On peut aussi imaginer des virus à 60 sous-unités de poids moléculaire suffisant pour faire un virus suffisamment grand. De tels objets existent à un stade précoce de l'assemblage. Mais aussitôt après, cette grande sous-unité est coupée très précisément en plusieurs morceaux par une enzyme codée par un des gènes du virus. Il est vraisemblable que cette coupure assure la stabilité physique du virus. On trouve ce type d'assemblage dans la famille des picorna qui comprend, entre autres, le virus de la poliomyélite, celui de la fièvre aphteuse, ainsi qu'un virus responsable de certains rhumes.

Un grand nombre de coques virales sont composées de 180 sous-unités. C'est le cas de beaucoup de virus de plante. Ces sous-unités ont des séquences identiques, mais avec de légères différences de structure pour permettre l'assemblage suivant la symétrie icosaédrique. C'est pourquoi CASPAR et KLUG⁴⁸ ont proposé en 1962 le concept de quasi-symétrie permettant un auto-assemblage. Pour certains de ces virus une reconstitution « *in vitro* » a pu être réalisée à partir de leurs composants. Particulièrement intéressant pour nos réflexions est le cas du *Cowpea chlorotic mosaic virus* (CCMV). À bas pH (~ 5), la protéine s'auto-assemble en capsides vides, alors qu'à pH supérieur à 7 elle reste non-assemblée. Ce qui est remarquable est que la transition entre ces deux états de la protéine s'effectue avec une boucle d'hystérésis (JACROT⁴⁹, 1975). Ceci signifie,

⁴⁸ CASPAR D.L.D. & KLUG A., *Cold. Spring. Harb. Sym. Quant. Biol.* **27**, 1962, p. 1-23.

⁴⁹ JACROT B., *J. Mol. Biol.* **95**, 1975, p. 433-446.

par exemple, qu'à 20°C et à un pH de 5,5, la protéine est sous forme de capsid si elle était auparavant à un pH de 5, mais sous forme non-assemblée si elle était avant à un pH basique. Cela implique que l'un au moins de ces états est métastable, ce qui est favorable à l'initiation d'un processus d'assemblage. Ceci correspond à un phénomène physico-chimique très classique que l'on trouve dans les transitions du premier ordre. Ceci a suggéré une méthode de reconstruction *in vitro* du virus, consistant à mélanger à pH basique ou neutre les protéines et l'ARN et à porter rapidement le pH de la solution à une valeur de 5,5 en plein milieu de la boucle d'hystérésis. L'expérience a été réalisée avec succès par ADOLPH et BUTLER⁵⁰ (1975). C'est un vrai triomphe de la physico-chimie, la cellule apparaissant dans cette morphogenèse simplement comme un milieu assurant le bon pH nécessaire. Mais là encore, il est vraisemblable que d'autres facteurs doivent intervenir. En effet, le virus infectieux est composé de trois virions⁵¹. Dans chacun d'eux est encapsidé un ou deux des quatre morceaux d'ARN composant le génome du virus. On ne sait pas obtenir ce résultat *in vitro*. Il faut donc envisager des mécanismes de reconnaissance entre ARN et protéine plus spécifiques que ceux mis en jeu dans les expériences en tube à essais.

On vient de voir le pouvoir et les limites de l'approche du physicien dans la morphogenèse du virus. Il est vraisemblable qu'il a aussi quelque chose à dire sur la dissociation du virus dans la cellule, étape nécessaire pour que le génome soit lu par la machine de traduction. Il est possible, mais il n'est pas prouvé, qu'il y ait un équilibre entre virus assemblé et virus dissocié, et que quand un virus se retrouve seul dans la cellule dans laquelle il vient de pénétrer, cet équilibre favorise un début de dissociation qui est amplifié quand la machine de traduction s'associe à l'ARN en train de se libérer. Ce mécanisme a été mis en évidence, par microscopie électronique, dans le cas du TMV, où l'on peut observer un ribosome (déjà assurant activement la synthèse d'une des protéines codées par l'acide nucléique) fixé sur un bout de l'ARN dont le reste est encore encapsidé.

On sait avec certains virus obtenir des monocristaux et il a donc été possible de déterminer leur structure à l'échelle atomique (voir, par exemple, HOGLE *et al.*⁵², 1985, pour le virus de la polio). La connaissance de ces structures permet de comprendre comment le virus interagit avec le récepteur cellulaire qui assure sa pénétration dans la cellule, avec les anticorps qui le neutralisent et avec des médicaments qui agissent en empêchant la reconnaissance par le récepteur.

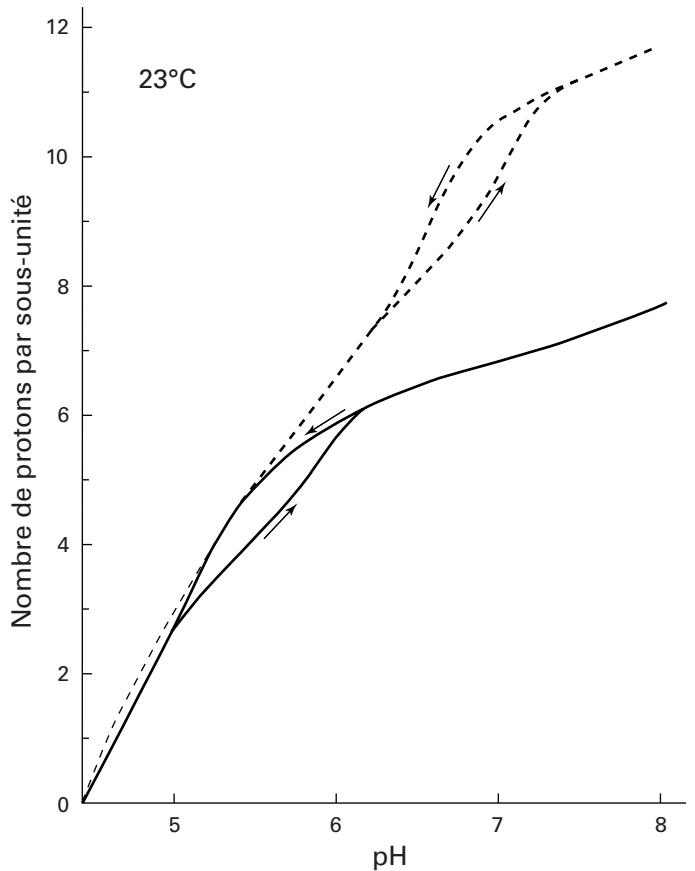
Dans tout le reste de la virologie (voir le livre de Marc GIRARD et Léon HIRTH⁵³, 1989), en particulier pour la compréhension des mécanismes qui rendent un virus plus ou moins virulent, le physicien n'a pas grand chose à proposer.

⁵⁰ ADOLPH K.W. & BUTLER P.J.G., *Nature* **255**, 1975, p. 737-738.

⁵¹ On nomme virion la particule physique et virus la particule infectieuse ; dans certains cas un virus comprend plusieurs virions différents.

⁵² HOGLE J.M., CHOW M. & FILMAN D.J., *Science* **229**, 1985, p. 1358-1365.

⁵³ GIRARD M. & HIRTH L., *Virologie moléculaire*, Doin, Paris, 1989.



Titration potentiométrique du virus de plante *Cowpea Chlorotic Mottle Virus* (CCMV), dénommé en français « virus de la marbrure chlorotique de la fève », et de sa protéine (à 23°C)

[Reproduit d'après JACROT B., « Studies of the assembly of a spherical virus, II The mechanism of protein aggregation and virus swelling », *J. Mol. Biol.* **95**, 1975, p. 437, avec la permission de Elsevier]

Cette technique consiste à mesurer les modifications de pH induites par un apport dans la solution d'acide ou d'une base. Elle est couramment utilisée par les physico-chimistes. Le virus gonfle quand on augmente le pH de la solution. À bas pH, la protéine forme une capsidie vide, qui se dissocie quand on augmente le pH. Ces deux phénomènes sont accompagnés d'une hystérèse dans la titration. L'hystérèse est un phénomène familier au physicien, surtout s'il étudie les transitions de phase ; il l'est beaucoup moins pour un biologiste (voir le texte pour plus d'explications).

ASPECTS DU RÉDUCTIONNISME

Claude DEBRU

Je souhaite commenter l'affirmation de Bernard JACROT, selon laquelle la biologie n'est pas, en général, réductible à une sorte de physique appliquée aux êtres vivants. Dans sa formulation, cette thèse met en jeu la question du réductionnisme. Il est possible de l'aborder sous l'angle de l'histoire des sciences, tout autant que sous l'angle de la philosophie des sciences.

La question du réductionnisme s'est posée à tous les niveaux de la classification des sciences : peut-on réduire les mathématiques à la logique, la chimie à la physique, les sciences de la vie à la physico-chimie, la psychologie et la sociologie à la biologie ? Historiquement, elle a acquis son vocabulaire propre (« réduire », « ramener », tant en langue française qu'allemande) au milieu du XIX^e siècle, en particulier dans l'œuvre de Claude BERNARD, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, en 1865, ainsi que dans un certain nombre de réflexions de physiciens sur les sciences de la vie, comme Ernst MACH qui, au début de son *Abrégé de physique pour les médecins*, en 1863, déclare que par opposition aux visions plus anciennes, l'école médicale moderne s'est efforcée avec succès de ramener (*zurückführen*) les phénomènes des organismes animaux ou végétaux à des lois physiques simples et de transformer la physiologie en physique appliquée. Un tel point de vue était partagé par des « physicalistes », comme Hermann VON HELMHOLTZ, opposés au vitalisme de leur maître, le physiologiste Johannes MÜLLER. En France, Claude BERNARD prenait une position nuancée et posait le problème des relations entre biologie ou physiologie et physico-chimie d'une manière systématique, et cela dans des termes qui sont restés essentiellement ceux dans lesquels la querelle du « réductionnisme » se poursuit aujourd'hui. Claude BERNARD, en 1865, expose le programme d'une fondation de la science de la vie sur la science du non-vivant : les deux sciences partagent la même méthode, expérimentale, qui détermine les conditions d'existence ou les causes des phénomènes. Claude BERNARD rencontre la question du vitalisme lorsqu'il affirme (selon le principe du déterminisme) que ces conditions sont déterminées d'une manière absolue dans les êtres vivants aussi bien que non-vivants. Le rejet qui s'ensuit d'un vitalisme de la pure spontanéité du vivant par rapport au physico-chimique, qualifié de superstition, n'est cependant pas total. Il existe en effet des conditions particulières aux êtres vivants, conditions parfaitement déterminables, qui sont les propriétés du

« milieu intérieur » développé dans les organismes complexes pour protéger l'organisme des variations du milieu extérieur, en maintenant une certaine constance par des régulations appropriées. La deuxième condition, matérielle, des phénomènes de la vie est constituée par les éléments histologiques. Comment ces éléments sont-ils créés ? Pour Claude BERNARD, « *la vie, c'est la création* ». Cette création échappe pour l'instant, à ses yeux, à l'explication physico-chimique. La partie biosynthétique du métabolisme reste enveloppée d'obscurités. La partie de dégradation, de son côté (« *la vie, c'est la mort* »), est explicable par l'activité chimique d'enzymes qui sont des protéines. La réduction physico-chimique est incomplète, car elle bute sur le problème de la création vitale, qui ne sera résolu dans son principe par la biochimie (avec la découverte de la réversibilité d'action des enzymes) qu'à la fin du XIX^e siècle. De même, la constance du milieu intérieur chère à Claude BERNARD sera expliquée au début du XX^e siècle par la physico-chimie biologique.

L'acuité du débat sur le réductionnisme, illustré par les difficultés de Claude BERNARD, traduit en réalité l'émergence dans le champ biologique nouvellement constitué dans sa généralité des outils et des concepts de la physique et de la chimie. Mais une situation analogue se pose concernant l'articulation de la biologie et de la sociologie à l'époque, avec l'échange de métaphores entre les deux domaines. Cette difficulté est donc inhérente à la structure hiérarchique, du simple au complexe, de la classification des sciences adoptée par Auguste COMTE. En 1836, dans la quarantième leçon du *Cours de philosophie positive*, COMTE, qui a dans la leçon précédente démolit les prétentions de la chimie organique à saisir le mouvement vital, observe qu'en biologie l'esprit humain réunit « *avec une profusion jusqu'ici ignorée, l'ensemble de tous ses divers artifices pour surmonter les difficultés capitales que lui oppose cette grande étude. Et néanmoins, un tel faisceau de puissances intellectuelles ne pourra jamais nous offrir qu'une très imparfaite compensation de l'accroissement radical des obstacles* ». Selon COMTE, la « *plus grande imperfection relative* » de la science biologique « *est surtout la conséquence inévitable de la complication très supérieure de ses phénomènes* ». La perspective de COMTE, comme un peu plus tard celle de Claude BERNARD, reste imprégnée de vitalisme. La classification des sciences avait pour conséquence nécessaire la particularité des régimes épistémologiques des différentes sciences. Les successeurs positivistes de COMTE se sont attachés à détruire la légitimité de cette discipline hybride qu'est la biochimie, prolongement de la chimie organique dans la direction du métabolisme. Mais vers la fin du XIX^e et au cours du XX^e siècle, biochimie, biophysique ont prospéré. La problématique du réductionnisme, toujours posée dans les termes du XIX^e siècle, s'est donc déplacée : la réduction des mathématiques à la logique a occupé de grands esprits au début du XX^e siècle, la réduction de la psychologie aux neurosciences, de la sociologie à la biologie a occupé d'autres esprits dans la deuxième moitié du XX^e siècle et continue de les occuper, alors que la réduction de la biologie aux sciences physico-chimiques paraît être un fait acquis, et que les propriétés « émergentes » de systèmes moléculaires simples

sont aujourd'hui modélisées par les biophysiciens. La biologie et la génétique moléculaires des années 1950-1960 ont été projetées par des physiciens comme Max DELBRÜCK et Erwin SCHRÖDINGER qui, dans son célèbre ouvrage *Qu'est-ce que la vie ?*, rédigé en 1943, a tracé le programme de l'étude physique des phénomènes biologiques, a prévu le code génétique et a défini le gène comme cristal aperiodique. La biologie, aux yeux de SCHRÖDINGER, est essentiellement fondée sur la thermodynamique, discipline macroscopique et statistique, et la mécanique quantique, discipline permettant de résoudre des problèmes de stabilité moléculaire. Mais dans la perspective de SCHRÖDINGER, exprimée très nettement à la fin de son ouvrage, la mécanique quantique, en raison de ses difficultés internes, renvoie à la divinité. C'est par la coopération d'un physicien, Francis CRICK, et d'un biologiste, James WATSON, que la structure de l'ADN en double hélice fut déchiffrée en 1953. C'est grâce aux travaux d'un chimiste imprégné de mécanique quantique, Linus PAULING, que les études sur la structure des protéines ont connu des avancées importantes, avant le décryptage des structures de la myoglobine par John KENDREW et de l'hémoglobine par Max PERUTZ dans les années 1960. En 1970, François JACOB pouvait affirmer : « *On n'interroge plus la vie aujourd'hui dans les laboratoires.* »

Dans un texte remarquable, *Évolution et Bricolage*, publié en 1977 dans la revue *Science*, François JACOB a tenté de prendre une vue d'ensemble de la hiérarchie des sciences correspondant à la hiérarchie de complexité des objets de la nature, et de dégager quelques principes généraux de cette hiérarchie. La conclusion de JACOB touchant le problème de la réduction est que la compréhension du plus simple est nécessaire à celle du plus complexe mais point suffisante. La complexification de la nature a deux conséquences : en premier lieu, les objets qui existent à un certain niveau de complexité constituent une limitation des possibilités contenues dans le niveau inférieur plus simple ; en second lieu, les propositions qui ont une grande importance pour un niveau donné n'ont pas d'intérêt aux niveaux supérieurs (la loi des gaz parfaits est vraie en biologie mais n'y est pas très pertinente). L'analyse des objets complexes doit donc s'opérer simultanément sur plusieurs niveaux. JACOB exprime une idée profonde lorsqu'il remarque que la biologie moléculaire, d'esprit fortement réductionniste, a pu progresser dans la compréhension des mécanismes génétiques de la cellule parce qu'elle s'est développée simultanément au niveau des molécules et au niveau de la cellule bactérienne. Autre caractère remarquable de la hiérarchie des objets de la nature, chaque niveau de complexité correspond à un mélange particulier de contraintes et d'histoire ayant présidé à son apparition. C'est avec la biologie que la dimension historique, toujours présente aux niveaux inférieurs, devient importante. Un thème récurrent de l'épistémologie biologique contemporaine est que la biologie est science historique. Cette historicité s'accroît encore aux niveaux supérieurs de la psychologie et de la sociologie. La vision puissante de François JACOB a le mérite de conjindre deux aspects du réductionnisme que le philosophe Ernest NAGEL a distingués dans son ouvrage *La Structure de la science*, en 1961 : le réductionnisme ontologique

(l'activité psychique peut être réduite à son substrat neuronal) et le réductionnisme méthodologique (la loi de la chute des corps peut être réduite à la loi de la gravitation universelle, loi d'unification, dont elle peut être déduite). À cette distinction, Bernard JACROT, à la suite de Francisco AYALA, ajoute le niveau du réductionnisme épistémologique, philosophie selon laquelle la biologie ne serait qu'une branche de la physique.

Quelles sont les raisons de la persistance, aujourd'hui, de la querelle du réductionnisme, entamée il y a au moins un siècle et demi ? Cette querelle assurément n'est pas vide de tout contenu, car elle possède des motivations clairement identifiées. Il est pourtant difficile d'en déceler le fondement réel, et plus difficile encore d'en démontrer l'utilité. La critique a été souvent faite aux biologistes moléculaires, en particulier à Jean-Pierre CHANGEUX à la suite de sa découverte du récepteur de l'acétylcholine et des modélisations qui ont suivi, de se refuser à comprendre la particularité des phénomènes nouveaux engendrés par l'évolution biologique, comme le psychisme humain. Cette critique part le plus souvent d'une ignorance des phénomènes moléculaires eux-mêmes, d'une méconnaissance de leur richesse et des possibles qu'ils enferment, et surtout du fait qu'ils présentent l'essentiel des caractères requis pour comprendre le fonctionnement des niveaux supérieurs de l'organisation. Tout se passe en effet comme si, aux divers degrés de l'organisation biologique, les mêmes processus de liaison, d'agrégation, et donc de fonctionnement régulé et concerté étaient mis en jeu. Le réductionnisme correspond-il à la réalité de la recherche en biologie ? Il est permis d'en douter. À tout le moins il n'en donne pas une représentation complète. La biologie ne ramène pas le complexe au simple, elle ne procède pas à la manière décrite par la formule de Jean PERRIN, « *expliquer du visible compliqué par de l'invisible simple* ». Les biologistes, biophysiciens du passé sont sans doute allés à la recherche du simple. Ils n'ont trouvé que du complexe, et s'en sont d'abord étonnés, pour s'en réjouir ensuite. La biologie enrichit et amplifie la perception du réel. S'adressant aux adversaires du réductionnisme neurobiologique, Alain BERTHOZ a remarqué : « *Nous n'arrivons pas à convaincre, car nous ne savons pas décrire la complexité du cerveau.* »⁵⁴ Le procès du réductionnisme résulte de cette difficulté à transmettre la réalité du complexe. Les critiques du réductionnisme devraient réfléchir avec tout le sérieux philosophique qui convient sur le fait que le nombre de mots de la langue française est considérablement plus faible que le nombre de synapses de notre système nerveux central, et cela à un tel degré qu'il s'agit d'ordres de grandeur quasiment incommensurables. Le fait que les possibilités offertes par les structures biologiques conduisent à une véritable explosion combinatoire n'est pas encore suffisamment perçu par les non-biologistes – il est vrai qu'il s'agit de connaissances très récentes.

⁵⁴ *Le Sens du mouvement, Odile Jacob, Paris, 1997, p. 8.*

Les sciences de la vie montrent admirablement la correspondance qui existe entre objets et méthodes. Elles inventent sans cesse des méthodes pour saisir, décrire, calculer la complexité. Elles ne peuvent pas être entièrement réductionnistes (pas plus que la psychologie ou la sociologie) car en chacun de leurs objets moléculaires s'inscrit toute l'histoire de la vie, caractérisée autant par la contingence que par des nécessités et contraintes – histoire qui les a produits par un processus que François JACOB a caractérisé comme « bricolage moléculaire », exprimant par là la spécificité remarquable, à ses yeux non-réductible, du processus biologique de l'évolution.

LES MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

Bernard JACROT

La biologie utilise comme outils des **observations** et des **expériences**. La distinction entre observation et expérience n'est pas toujours évidente. De plus, toute expérience inclut nécessairement un stade d'observation. Et un certain nombre d'observations mettent en jeu des techniques qui impliquent qu'on agisse sur le matériel observé. C'est le cas des nanotechnologies. Les observations sur lesquelles s'appuie la biologie sont de nature très variées. À l'échelle la plus macroscopique, cela peut être le dénombrement et l'inventaire des espèces vivant dans un espace donné. La description de chacune de ces espèces a pendant longtemps constitué l'essentiel du corpus de la discipline (voir LINNÉ, CUVIER, BUFFON). Maintenant on peut aussi décrire les cellules d'un organe. Cette description, qui fut faite d'abord à partir d'images obtenues au microscope optique, fait maintenant appel au microscope électronique. Puis les divers composants de la cellule sont identifiés par une des méthodes expérimentales mentionnées plus loin. Parmi ces composants, il y a l'ADN porteur de toute l'information génétique nécessaire à la vie de l'organisme auquel appartient la cellule. La séquence des nucléotides qui constitue cette information peut être lue. La principale méthode de lecture, qui fut inventée par Fred SANGER, auquel cela valut un prix Nobel (le second), est maintenant automatisée à un point tel que l'on peut considérer la détermination de la séquence de l'ADN comme une observation, longue, difficile et coûteuse.

En physique de la matière condensée, l'observation pure ne joue plus, de nos jours, qu'un rôle limité. C'est dans ce domaine de la physique que se recrutent en général les chercheurs intéressés par la biologie qu'ils considèrent, à tort, comme une branche de leur discipline. Dans la physique des particules élémentaires, l'observation par contre joue un rôle essentiel, observation réalisée avec des instruments très complexes. En astronomie et en astrophysique, l'observation est l'unique source d'informations et il ne faut pas oublier que l'astrophysique contribue au progrès de la physique, en permettant d'observer des états de la matière que l'on ne sait pas reproduire en laboratoire.

Les **méthodes expérimentales** en biologie sont le plus souvent très différentes de celles utilisées en physique. Ceci est en rapport avec la complexité des systèmes biologiques. Le biologiste dispose pour l'essentiel de trois types d'approches expérimentales : la génétique, les systèmes « *in vitro* » et les molécules actives (*drug*

en anglais). Ces méthodes, dont la nomination même montre leur spécificité pour la biologie, supposent toutes l'acceptation du cadre suivant : le fonctionnement d'une cellule et sa réplication résultent d'interactions entre des molécules ; ces molécules sont synthétisées selon des instructions codées dans les gènes (essentiellement des molécules d'ADN) ; les interactions peuvent être modifiées par des médicaments qui sont d'autres molécules interagissant avec une ou plusieurs molécules de la cellule. On peut également modifier, dans des cellules ou dans un organisme entier, le génome. On peut par exemple introduire un ou plusieurs gènes supplémentaires. Ce cadre général, accepté par tous, définit ce que l'on appelle la biologie moléculaire. La biologie plus macroscopique, telle qu'elle fut pratiquée pendant des siècles, et qui est d'abord une science d'observation, doit maintenant s'appuyer sur la biologie moléculaire pour l'interprétation des observations. On étudie telle ou telle plante et l'on observe qu'elle ne pousse que dans tel ou tel environnement, mais c'est l'analyse détaillée du métabolisme de la plante (donc reposant sur la biologie moléculaire) qui seule permet de comprendre les mécanismes de cette spécificité et, éventuellement, d'adapter la plante à un autre environnement.

Un système *in vitro* consiste à mettre dans un tube à essais plusieurs molécules ou complexes moléculaires pour lesquels on a fait l'hypothèse qu'elles interagissent entre elles et que ces interactions ont des conséquences qui, dans le cas le plus simple, seront la production d'une nouvelle molécule. Un exemple de telles expériences est l'auto-assemblage d'un virus à partir de ses composants. Dans quelques rares cas, il est possible de mettre dans un tube à essais les composants d'un virus simple, c'est-à-dire une longue molécule d'ARN et une protéine présente dans le virus en un grand nombre d'exemplaires et dont elle constitue la coque. Après quelque temps, dans des conditions appropriées de température, de pH et d'environnement salin, on obtient des particules qui, soumises à des tests physiques et biologiques, semblent indiscernables des virus rencontrés dans la nature. Une telle expérience montre que l'auto-assemblage de certains virus peut être le résultat d'une reconnaissance chimique entre molécules, elle-même conséquence de la structure de ces molécules. Ceci n'est possible qu'avec deux ou trois virus car le plus souvent cette expérience *in vitro* est inefficace, la reconnaissance chimique étant insuffisante pour définir l'assemblage du virus. Ainsi, pour le poliovirus, il existe une étape de maturation au cours de laquelle des protéines virales sont coupées, après une première étape d'assemblage, par une enzyme dont le gène est une partie du génome viral (voir l'encart sur la virologie).

Le processus biologique n'est pas réductible à un simple processus physique lorsque la coupure enzymatique des composants constitue une étape obligée de l'assemblage, quoique tous les événements successifs soient des événements chimiques normaux, en plein accord avec les lois de la physique. La thermodynamique du système est celle d'un système physique, mais la séquence des événements n'est pas prédictible par les seules lois de la physique. Et pourtant, elle obéit au principe de causalité. Cet exemple montre la puissance et les limites des

expériences *in vitro* qui sont les plus faciles à comprendre pour un physicien car les plus proches des méthodes auxquelles il est habitué.

L'interprétation des résultats expérimentaux est souvent plus ambiguë en biologie qu'en physique. Ceci résulte aussi de la complexité des systèmes. J'ai déjà mentionné les difficultés rencontrées pour attribuer un rôle précis à un gène, ou plus précisément au produit d'un gène. Une difficulté semblable apparaît quand on utilise la mutagenèse contrôlée pour remplacer un acide aminé particulier d'une protéine (enzyme) par un autre. Le fait que cette substitution entraîne une modification de l'activité de l'enzyme ne prouve pas que cet acide aminé soit directement impliqué dans l'interaction avec le substrat ; l'effet peut résulter d'un léger changement de conformation de l'enzyme affectant son interaction avec le substrat. Ces effets indirects égarent le physicien qui souvent tirera trop vite une conclusion erronée. Plus les systèmes sont complexes, plus ces effets sont nombreux, d'où la difficulté de déterminer la ou les causes d'une maladie. Il est intéressant de noter que, dans les articles scientifiques en biologie, on utilise rarement l'expression « cette expérience prouve que... », mais plutôt « cette expérience suggère que... ».

Pour essayer de limiter les difficultés résultant de la complexité, le biologiste travaille souvent sur le système le plus simple dans lequel se manifeste le ou les phénomènes auxquels il s'intéresse. Un organisme relativement simple, très utilisé, est le nématode *Caenorhabditis elegans*, un petit ver de 1 mm de long composé de 959 cellules, parmi lesquelles 302 neurones. Un travail de bénédictin, faisant très largement appel à la microscopie électronique, initié il y a une trentaine d'années par Sydney BRENNER, a permis de déterminer la carte tridimensionnelle de ces cellules. L'auteur (BRENNER, 1988) justifie ce travail (un travail d'observation intelligente), qui lui a valu le prix Nobel de médecine, par le fait que dans ce petit organisme on peut étudier la reproduction, l'embryogenèse, la morphogenèse, le développement, le système nerveux et même le vieillissement. Ce sont tous des thèmes de recherche, de première importance, très difficiles sinon impossibles à aborder directement chez l'homme. Par contre, on peut espérer les résoudre chez le nématode. Un bel exemple de cette démarche est un travail de Mario DE BONO *et al.*⁵⁵, dans lequel est recherché ce qui fait que certains types de nématodes ne se nourrissent qu'intégrés dans un agrégat, alors que d'autres ne se nourrissent qu'isolés. Une combinaison de modifications du génome avec l'ablation de certains neurones (à l'aide d'un laser) permet de comprendre comment le stress induit par l'agrégat affecte le comportement des nématodes. Une telle étude, sur la base biologique d'un comportement, serait impossible avec des animaux plus complexes. Je pense que cet exemple illustre bien la différence considérable entre les approches expérimentales en physique et en biologie.

55 DE BONO M., TOBIN D.M., DAVIS M.W., AVERY L. & BARGMANN C.I., « Social feeding in *Caenorhabditis elegans* is induced by neurons that detect aversive stimuli », *Nature* **419**, 2002, p. 899-903 ; COATES J.C. & DE BONO M., « Antagonistic pathways in neurons exposed to body fluid regulate social feeding in *Caenorhabditis elegans* », *Nature* **419**, 2002, p. 925-929.

Le physicien théoricien essaie de simplifier au maximum le système qui l'intéresse. Il fait des hypothèses sur la nature des composants essentiels qui donnent au système ses propriétés. Les résultats des calculs sur ce modèle permettent de faire des prédictions pouvant être testées expérimentalement. Ce type d'approche est très efficace. Pierre Gilles DE GENNES a obtenu un prix Nobel de physique pour les études qu'il a réalisées de cette façon, en particulier sur les polymères et les cristaux liquides. Plusieurs physiciens ont tenté d'appliquer ce type de méthode en biologie. Je pense, par exemple, aux neurones modélisés par des systèmes bistables et aux membranes réduites à des bicouches de détergents ou de lipides dans le meilleur cas. Ces modèles sont si loin de la réalité biologique que l'on ne peut pas en déduire quelque chose d'utile. L'approche biologique, illustrée par le cas des études réalisées par Sydney BRENNER, citées plus haut, consiste à prendre un vrai système biologique, le plus simple possible. Cela veut dire que l'on n'utilise pas un modèle inventé par le chercheur, mais un modèle créé au cours du processus d'évolution. Pour le cas des mammifères, c'est la souris qui a été choisie comme l'organisme le plus simple. C'est pourquoi le séquençage du génome de ce petit animal, récemment réalisé⁵⁶, est au moins aussi important, quoique moins spectaculaire pour le grand public, que celui du génome humain. En effet, il a été accumulé tellement de résultats sur la souris que la connaissance de son génome pourra sans doute être exploitée assez rapidement. Ce n'est qu'après que l'on pourra faire bon usage de la connaissance du génome humain. D'autres organismes modèles très étudiés sont, pour les organismes unicellulaires, la levure et, pour les insectes, la mouche *Drosophila*.

Il y a cependant un domaine de la biologie dans lequel une certaine forme de modélisation est utile. C'est celui de la théorie de l'évolution dans lequel l'expérimentation est difficile pour étudier des phénomènes se déroulant à l'échelle des temps géologiques. La simulation sur ordinateur permet de voir ce qui peut se passer. Cette approche a été initiée par Richard DAWKINS (1986). Elle a été récemment utilisée par LENSKI *et al.* (2003) pour comprendre comment des organes complexes (comme l'œil) ont pu apparaître comme résultat de l'évolution.

Une autre différence importante entre l'approche expérimentale du physicien et celle du biologiste résulte de la lourdeur ou de la complexité des méthodes utilisées en physique. Il est rare qu'un physicien mette en œuvre un grand nombre de techniques. En physique de la matière condensée, il suffit en général d'une technique pour le conditionnement de l'échantillon (définition précise de la température par exemple) et d'une technique de mesure de l'effet étudié (spectroscopie par exemple). Ceci est possible car, dans la plupart des cas, une expérience de physique dans ce domaine a pour but de confirmer ou d'infirmer une prévision théorique, ou de déterminer la valeur numérique d'un paramètre de cette théorie. Dans la physique des particules élémentaires, le chercheur (ou plutôt le groupe de phy-

56 « *Mouse genome sequencing consortium* », *Nature* **420**, 5 décembre 2002, p. 509-590.

siciens et d'ingénieurs) utilise pour détecter la particule qu'il recherche un très gros appareillage construit spécialement et spécifiquement pour la mise en évidence de la particule recherchée.

Il en va différemment en biologie où l'expérience est presque toujours une observation à interpréter dans un cadre assez général. Pour rendre l'interprétation moins ambiguë, il faut multiplier les observations avec des approches expérimentales variées. Le chercheur doit donc maîtriser de nombreuses techniques et s'associer à des collègues pour élargir encore ses approches. Ceci est possible car souvent (mais pas toujours) ces techniques sont relativement simples à maîtriser et ne nécessitent pas plusieurs années d'apprentissage, comme certaines techniques physiques. En effet, le biologiste utilise souvent des équipements commerciaux qui sont construits suivant des prototypes développés dans certains laboratoires équipés pour cela.

En physique, en général, le chercheur construit ou fait construire un équipement qui est spécifique du problème qu'il cherche à résoudre. Il suffit de feuilleter la revue *Nature* pour y voir une abondante publicité concernant uniquement du matériel utile pour des recherches en biologie, alors que dans la revue un grand nombre d'articles concerne la physique. Cela se reflète dans les publications. Tout article traitant de recherches en biologie comprend une partie importante décrivant en détail le protocole expérimental, indiquant même les fournisseurs des réactifs utilisés. Un article qui ne comprendrait pas ce chapitre, appelé dans les revues de langue anglaise « Material and Methods », ne serait pas accepté pour publication. Il n'y a rien de tel dans un article de physique expérimentale, rien d'aussi long en tout cas. Par contre, si un équipement a été spécialement construit pour l'expérience, il est souvent décrit dans une publication séparée dans des revues consacrées à ce type d'articles.

Il faut cependant noter qu'une grande partie des techniques utilisées par le biologiste sont des techniques physiques⁵⁷. C'est évident pour la microscopie, qu'elle soit optique ou électronique. Mais cela est aussi vrai pour la centrifugation et même pour la chromatographie, une technique importée de la chimie mais dont les bases sont physiques. Dans ce domaine de l'instrumentation en biologie, l'apport des physiciens est considérable (voir l'encart développant ce point) et la microscopie électronique, par exemple, qui fut utilisable à partir de 1939, a certainement contribué à l'avènement de la biologie moléculaire⁵⁸.

En physique, le plus souvent, le chercheur qui réalise le travail expérimental n'est pas celui qui a élaboré la théorie qu'il veut tester. Il y a, dans l'histoire de la discipline,

57 Il y a aussi des techniques purement biologiques, par exemple les anticorps monoclonaux ou les cultures cellulaires.

58 Les pionniers dans ce domaine furent Max DELBRÜCK et Salvador LURIA qui utilisèrent les bactériophages, virus infectant les bactéries ; le choix de ce matériel a été fait avant que la microscopie électronique ne montre à quoi ressemblaient ces virus.

quelques exceptions notoires comme FERMI. Elles sont rares et le sont de plus en plus avec la sophistication croissante des équipements expérimentaux. La situation est différente en biologie. Les théoriciens sont rares : le plus souvent, celui qui a une idée fait tout son possible pour la tester lui-même.

Une exception notoire à ce qui a été dit plus haut est la détermination de la structure des protéines par la radiocristallographie ou la RMN. Dans ce cas, le chercheur utilise un équipement spécifique relativement lourd (venant là aussi de la physique). D'ailleurs, la plupart des chercheurs dans ce domaine sont de vrais professionnels utilisant rarement eux-mêmes d'autres techniques. Mais ils doivent alors travailler en étroite collaboration avec des collègues qui mettent en jeu d'autres méthodes, plus directement biologiques, dont les résultats permettent de faire un bon usage de la structure. Quand les études structurales sont effectuées en utilisant comme source de rayons X le rayonnement synchrotron, par exemple celui de l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) à Grenoble, le travail du biologiste structuraliste se rapproche de celui que font ses collègues physiciens sur des faisceaux voisins. Mais, quelle que soit l'importance de la biologie structurale, il ne faut pas oublier qu'elle n'est pas vraiment représentative de la biologie.

En physique, on peut faire des expériences de haute précision. Cette qualité est d'ailleurs souvent nécessaire pour réaliser le test de la théorie qui est le but du travail. Il n'en va pas de même en biologie (en mettant encore de côté la biologie structurale). Ceci est, en partie, dû aux problèmes liés à la difficulté d'avoir des échantillons parfaitement reproductibles. La physique est donc une science pleinement quantitative alors que la biologie, le plus souvent, est au mieux semi-quantitative.

● La cristallographie comme interface

La cristallographie des macromolécules biologiques, en particulier celle des protéines, peut être considérée tout naturellement comme une interface entre la physique et la biologie. La méthodologie est en effet physique, créée et développée par des physiciens. Les rayons X ont été découverts en 1895 par RÖNTGEN (1845-1923). Puis VON LAUE (1879-1960) découvrit leur diffraction par les cristaux. William BRAGG (1862-1942) et son fils Lawrence BRAGG (1890-1971) inventèrent et développèrent l'utilisation de cette diffraction pour déterminer les structures de ces cristaux. Tous ces chercheurs étaient des physiciens. La connaissance des structures de macromolécules à l'aide de cette méthode est de toute évidence d'une très grande importance en biologie :

- ▶ La connaissance de la **structure de l'ADN**, en effet, permet entre autres de comprendre le mécanisme fondamental à l'origine de la transmission des informations génétiques d'une génération à la suivante.
- ▶ Au moment où j'écris, le monde est confronté aux défis que représente un virus aviaire de la grippe. La crainte est que ce virus évolue vers un mutant qui serait à l'origine d'une pandémie chez l'homme, analogue à celle qui, en

1918, a entraîné 40 millions de morts. On pense que ce drame a été provoqué par une souche aviaire qui avait évolué pour s'attacher aux cellules humaines. En effet, la transmission des virus de la grippe implique l'attachement d'une protéine présente à la surface de ces virus, l'**hémagglutinine**, à un récepteur situé à la surface de la cellule que le virus infecte. On a déterminé⁵⁹, il y a plusieurs années, la structure de cette protéine dans les virus infectant l'homme chaque année, avec des conséquences sérieuses mais pas dramatiques. On a aussi déterminé la structure de cette protéine dans un virus aviaire qui fut, en 1968, à l'origine d'une pandémie moins dramatique que celle de 1918. Plus récemment⁶⁰, on a pu déterminer cette structure dans le virus qui a sévi en 1918. La comparaison de ces structures peut permettre de comprendre ce qui a rendu ce dernier virus si dangereux pour l'homme et d'élaborer des stratégies pour éviter qu'un tel événement ne se répète.

- ▶ La structure de l'**hémoglobine** permet de comprendre comment se fait le transport de l'oxygène dans les organismes chez lesquels existe une circulation sanguine, et comment certaines anémies (l'anémie falciforme par exemple) peuvent être le résultat d'une seule mutation sur le gène codant pour cette protéine essentielle.

Ces exemples montrent que la biologie structurale apparaît donc au premier abord comme ayant permis un important apport des physiciens à la biologie. Il semble qu'en réalité l'apport des physiciens se limite à celui, essentiel, de la création de la méthodologie décrite ci-dessus.

Plusieurs protéines (insuline, lysozyme) avaient été cristallisées dès le début du XX^e siècle. Mais aucun physicien traditionnel n'avait envisagé, ni même imaginé, qu'on puisse essayer d'utiliser ces cristaux pour déterminer la structure de ces protéines. Ce sont des chimistes qui ont eu le courage de se lancer dans une entreprise qui paraissait désespérée. Ces pionniers sont Dorothy HODGKIN (1910-1994), Max PERUTZ (1914-2002) et John KENDREW (1917-1997). Tous les trois furent cependant fortement influencés par un physicien hors norme, John Desmond BERNAL (1901-1971). Pour ce brillant physicien britannique (voir l'encart à son sujet), l'ensemble des sciences formait un tout. Il écrivit une monumentale histoire des sciences (*Sciences in history*, 1954) dans laquelle il développe les rapports des sciences entre elles et avec la société. Formé par William BRAGG, il avait (entre 1927 et 1937) un laboratoire de cristallographie à l'intérieur du Cavendish Laboratory. Dorothy HODGKIN a travaillé avec Bernal entre 1932 et 1934. Ils démontrèrent ensemble que des cristaux humides (conservés dans la solution à partir de laquelle ils avaient précipité) permettaient d'obtenir de très beaux clichés de diffraction aux rayons X. En 1935, Max PERUTZ, séduit par le charisme de BERNAL, le rejoignit pour préparer sa thèse. Ils publièrent avec FRANKUCHEN, en 1938, un article sur la diffraction des rayons X par un cristal d'hémoglobine. John KENDREW avait rencontré BERNAL pendant la guerre. C'est ce dernier qui l'incita ensuite à rejoindre PERUTZ.

⁵⁹ WILSON I.A., SKEHEL J.J. & WILEY D.C., « Structure of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3Å resolution », *Nature* **289**, 1981, p. 366-373.

⁶⁰ « Structure of the uncleaved human H1 haemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus », *Science*, 5 février 2004.

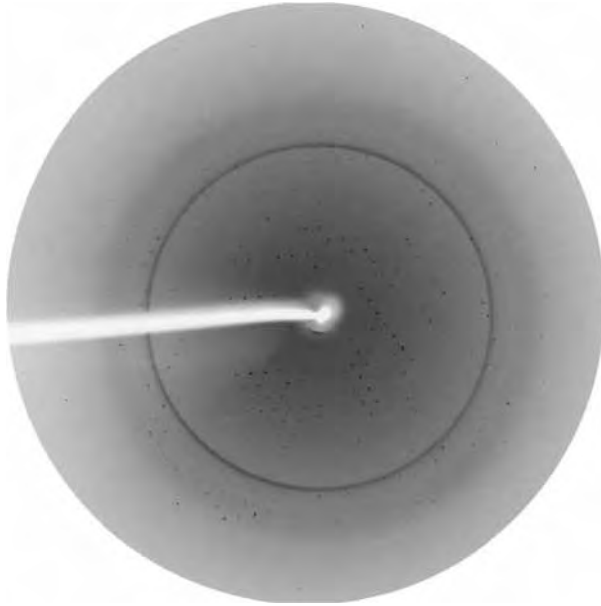


Image de diffraction obtenue avec un cristal

[fournie par Eva PEBAY-PEYROULA, Institut de Biologie Structurale]

Dans les débuts de la cristallographie des protéines, et encore récemment, ces images étaient enregistrées sur un film photographique. Pour déterminer la structure de la protéine, il fallait mesurer les intensités des taches et leurs modifications quand un atome lourd était fixé sur la chaîne d'acides aminés qui constitue la protéine. Au tout début cette mesure était faite manuellement en comparant à l'œil la noirceur de chaque tache (des milliers !) à une charte de référence. Ce travail de fourmi était réalisé par une armée d'assistantes. C'est ainsi que John KENDREW a commencé son travail conduisant à la première détermination de la structure d'une protéine, celle de la myoglobine. Puis vint un physicien, instrumentaliste de génie, Uli ARNDT, qui développa d'abord un diffractomètre automatique qui mesurait (l'une après l'autre) l'intensité de chaque tache de diffraction avec un compteur proportionnel, intensité qui était directement envoyée sur un ordinateur (une machine à cartes perforées). Ensuite il mit au point un appareil qui permettait de lire automatiquement les intensités sur un film photographique.

Maintenant toutes les données sont collectées en utilisant comme source de rayons X un synchrotron. Les films ont été remplacés par des détecteurs électroniques bidimensionnels. Leur traitement est maintenant presque automatique. Cet exemple illustre bien les apports instrumentaux et méthodologiques des physiciens dans un domaine essentiel de la biologie moléculaire. Cela a permis de déterminer la structure tridimensionnelle de milliers de protéines.

BERNAL fournit un excellent exemple de ce qu'un physicien à l'esprit ouvert peut apporter à la biologie. Il illustre aussi le rôle essentiel des chimistes à l'interface entre physique et biologie. Les trois chimistes exceptionnels, Dorothy HODGKIN, Aaron KLUG et Max PERUTZ, qui furent tous couronnés d'un prix Nobel dans cette discipline, maîtrisèrent parfaitement la cristallographie et contribuèrent à son développement. Ce n'est pas par hasard si tout cela se passa en Angleterre. En effet, la structure des universités, en particulier dans les collèges d'Oxford et de Cambridge, favorise les contacts entre chercheurs de différentes disciplines qui se voient de façon informelle quotidiennement. C'est aussi en Angleterre que les autorités acceptent de financer des recherches ayant une faible probabilité d'aboutir mais qui, si elles aboutissent, auront un impact considérable. C'était le cas du travail de PERUTZ sur la structure de l'hémoglobine.

Aux États-Unis, ce sont aussi des chimistes qui introduisirent la discipline : Linus PAULING (1901-1994) et un de ses étudiants, David HARKER, puis William LIPSCOMB (né en 1919) et de jeunes chercheurs qui allèrent se former en Angleterre auprès des pionniers cités plus haut.

Le rôle de la physique dans l'instrumentation

Une partie considérable des équipements expérimentaux utilisés par les biologistes a été développée par des physiciens ou repose sur des phénomènes physiques. C'est évident pour la cristallographie (voir l'encart développant ce point). Il faut noter qu'il a fallu adapter cette méthode physique, normalement utilisée pour étudier de petites molécules, aux macromolécules qui intéressent le biologiste. Dans l'encart sur la cristallographie, j'ai parlé des développements méthodologiques que Max PERUTZ a dû inventer et mettre au point pour pouvoir déduire une structure de protéine des clichés pris avec les rayons X. Mais il a fallu aussi faire des développements instrumentaux pour améliorer la collecte des données, tant du point de vue de la rapidité que de la précision. Des détecteurs électroniques sont venus compléter, puis supplanter les films photographiques. Ils sont améliorés au fur et à mesure des progrès dans ce domaine. Pour cela, des ingénieurs formés à l'instrumentation physique et des physiciens sont nécessaires.

Maintenant, pour la plupart des travaux, le rayonnement synchrotron est utilisé comme source de rayons X. Par rapport à un générateur classique de rayons X, on gagne considérablement en intensité et cela permet de travailler avec de tout petits cristaux. Ceci est très important car pour beaucoup de protéines on ne sait obtenir que des petits cristaux. De plus, le fait que le rayonnement ne soit pas monochromatique permet d'utiliser d'autres méthodes que celle faisant appel aux dérivés isomorphes. Par exemple, la méthode dite « *multiwavelength anomalous diffraction* » (MAD) est utilisable si la molécule dont on veut déterminer la structure contient au moins un atome ayant un pic d'absorption. C'est le cas d'une protéine contenant l'acide aminé méthionine (qui contient un atome de soufre). En collectant des données avec des rayons X de plusieurs longueurs d'onde de part et d'autre du pic, on peut obtenir le même résultat qu'avec un dérivé isomorphe.

Tout comme la diffraction des rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique inventée par des physiciens et très utilisée pour déterminer des structures de protéines. Son développement pour des applications en biologie est le fruit d'une longue collaboration débutée en 1976 entre un physicien, ERNST, et un biologiste, chimiste de formation, Kurt WÜTHRICH. Ces deux chercheurs ont reçu, pour ces travaux, le prix Nobel de chimie, mais curieusement pas la même année (le premier en 1991, le second en 2002). Encore utilisée moins souvent que les rayons X, elle le sera toutefois de plus en plus.

La RMN est aussi utilisée pour faire de l'imagerie qui, en dehors de son utilisation bien connue en médecine, sert par exemple à essayer de comprendre le fonctionnement du cerveau. Elle permet en effet de visualiser les zones du cerveau impliquées dans les activités qui sont sous le contrôle de cet organe central.

La biologie fait aussi un large usage des différentes formes de microscopie : d'abord, et depuis des siècles, elle utilise la microscopie optique et ses récents développements (microscope confocal), puis profite de la microscopie électronique, outil d'observation essentiel pour le biologiste. La microscopie électronique permet aussi de déterminer une structure à basse résolution d'objets biologiques. Ceci a été très utile pour les virus dont on peut ainsi obtenir une image avec une résolution de l'ordre de 2 nm. Plus récemment, le microscope à force atomique a été utilisé pour étudier des molécules isolées.

Les pinces optiques (voir un article de GRIER⁶¹), qui utilisent un faisceau laser fortement focalisé pour manipuler des micro-objets, sont peu à peu utilisées pour manipuler des cellules. Elles ont aussi servi à étudier des protéines moteurs⁶².

L'ultracentrifugation est une technique très utilisée par le biochimiste dans ses protocoles de préparation, et parfois pour déterminer un poids moléculaire. La chromatographie, sous toutes ses formes, est un outil essentiel pour le biologiste. Elle repose sur une utilisation contrôlée de la diffusion.

Le rôle des physiciens et des ingénieurs dans les développements de l'instrumentation dont les biologistes ont besoin est tellement important que les plus gros laboratoires ont dans leur personnel au moins un chercheur ayant la compétence requise. Les autres laboratoires doivent alors attendre que les équipements soient commercialisés par des industries.

⁶¹ GRIER D.G., « A revolution in optical manipulation », *Nature* **424**, 2003, p. 810-816.

⁶² SVOBODA K., MITRA P.P. & BLOCK S.M., « Fluctuation analysis of motor protein movement and single enzyme kinetics », *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **91**, 1994, p. 11782-11786.

L'INTERDISCIPLINARITÉ EXISTE-T-ELLE ?

Eva PEBAY-PEYROULA

Récemment, lors d'un congrès de biologie structurale à Heidelberg, j'ai écouté avec beaucoup de plaisir la conférence de clôture donnée par Sir T. BLUNDELL, un des pionniers de la cristallographie des protéines des années 1960, et plus largement de la biologie structurale et du « *drug design* » qui en découlent. À la fin de son exposé, il a évoqué l'époque où biologistes, physiciens, mathématiciens et chimistes travaillaient ensemble pour arriver à un but commun. Il a insisté sur l'efficacité du travail, ainsi que sur l'enrichissement scientifique et le plaisir ressentis par chacun. Il a aussi regretté et même critiqué le désir des chercheurs actuels, dans le domaine de la biologie structurale, de vouloir tout faire par eux-mêmes, en remarquant qu'on ne peut pas être performant dans tous les domaines. La nostalgie de cette conclusion traduit le vécu quotidien des chercheurs à l'interface entre plusieurs disciplines. La discussion de l'interdisciplinarité, très à la mode actuellement, amène chaque scientifique à se poser la question de la définition de sa discipline d'origine et de son appartenance à cette discipline. Est-ce un effet d'éducation, du sujet de recherche abordé ou de la façon d'aborder le sujet de recherche ? Derrière ces questions se dessine aussi cette notion de « clan » de personnes parlant le même langage et donc favorisant le cloisonnement. La connexion entre ces clans n'est pas toujours facile à obtenir. Pourtant, en sciences, les discussions et l'ouverture interdisciplinaires sont cruciales pour la naissance de nouveaux concepts. L'essai de Bernard JACROT traite divers aspects des différences entre physique et biologie. Chaque lecteur se sera sans doute déjà penché sur l'un ou l'autre de ces aspects avant d'aborder cet ouvrage, qui a le mérite de le faire réfléchir sur un ensemble plus complet d'idées développées et discutées par l'auteur. Celui-ci donne des éléments de réponse sur les différences des deux disciplines et sa réflexion devrait être à la base de toutes discussions sur l'interdisciplinarité, évitant ainsi bien des malentendus. Je voudrais développer ci-dessous quelques observations sur ce sujet, basées sur ma propre expérience.

« *Biological physics* » ou « *Biophysics* » ?

Pendant longtemps, l'interface entre biologie et physique se cachait sous la désignation de biophysique. Devant la diversité de l'interface, ce terme avait perdu de

son sens et ne représentait plus grand-chose. Dans le souci de clarifier la situation et aussi de tenir compte d'évolutions plus récentes dans cette interface, la Société européenne de biophysique a défini une nouvelle section nommée « *biological physics* ». Elle contient la physique des objets biologiques, en contraste avec la biophysique, terme plutôt réservé à l'utilisation de la physique pour comprendre la biologie. Les physiciens de la matière molle ont manifesté ces dernières années un intérêt croissant pour les molécules du vivant, en particulier pour l'ADN, pour ses propriétés mécaniques. L'ADN a des caractéristiques tout à fait surprenantes, comme par exemple une grande dissymétrie dans ses dimensions. Plusieurs milliers de paires de bases s'enchaînent sous forme d'un double brin sur une longueur de l'ordre du centimètre, alors que ce double brin a un diamètre de 2 nanomètres. Cette dissymétrie conduit à des propriétés de compaction dans la cellule tout à fait étonnantes, et pose de nombreuses questions sur la dynamique de l'ensemble lorsque le double brin doit se répliquer ou qu'une partie doit être transcrite en ARN pour la synthèse d'une protéine. Les possibilités d'hybridation de l'ADN sont aussi très intéressantes et reposent sur la capacité à former une structure très stable, celle de la double hélice, par un grand nombre de liaisons hydrogène. La faible énergie impliquée dans chacune de ces liaisons, en comparaison de l'énergie des liaisons covalentes, conduit aux fonctions de réplication, de transcription et de traduction, car elle permet de dissocier le double brin de l'ADN et de réassocier les brins avec l'énergie disponible dans la cellule. C'est probablement aussi la valeur symbolique due à la fonction de l'ADN qui fascine. Le physicien s'intéresse aussi aux molécules formant des assemblages à l'échelle mésoscopique (lipides et membranes, filament d'actine, microtubules, ...). Ces assemblages ont aussi des propriétés physiques intéressantes et mesurables par les approches optiques développées ces dernières années. Voir une protéine moteur se déplacer le long d'un microtubule a révolutionné l'exploration expérimentale des propriétés cinétiques des moteurs moléculaires. De façon plus générale, les nanomachines qui existent en biologie et résultent de l'évolution sont une source d'inspiration pour les physiciens. Curieusement, l'échelle intermédiaire entre assemblages et atomes, celle de la macromolécule, vue à une résolution proche de la résolution atomique, attire moins les physiciens pour des études purement physiques. Elles attirent plutôt ceux qui cherchent à développer et exploiter les méthodes physiques pour l'exploration des macromolécules (par exemple les études structurales ou dynamiques). Ces chercheurs très souvent s'orientent rapidement vers des thématiques biologiques. D'un point de vue conceptuel, la compréhension des mécanismes d'action au niveau moléculaire intéresse plutôt des chimistes théoriciens et implique la mécanique quantique (par exemple le transfert d'énergie lors de l'absorption de la lumière par les plantes, ou le rôle de l'effet tunnel dans l'efficacité des réactions enzymatiques). La spectroscopie permettant de caractériser des états électroniques ou vibrationnels contribue aussi beaucoup à la compréhension de ces mécanismes. À nouveau, les physiciens développant des approches expérimentales de spectroscopie très fine ne peuvent le faire qu'avec une finalité biolo-

gique, même si celle-ci est à plus long terme. La limitation actuelle dans la description de l'échelle intermédiaire résulte de l'impossibilité de décrire les changements conformationnels au cours d'une réaction. Les moyens de calcul sont en effet encore insuffisants pour prendre en compte tous les atomes présents et aborder les échelles de temps adaptées à ces changements, et les approches expérimentales sont de plus souvent difficiles à interpréter. Actuellement, l'enjeu est de combler le manque de connaissances entre la description d'une molécule impliquée dans une fonction donnée et la compréhension de cette fonction au niveau cellulaire : les « structuralistes » vont vers une approche supramoléculaire et les « cellularistes » cherchent à disséquer la cellule plus finement. C'est le cas par exemple des phénomènes de transport pour lesquels on commence à connaître plusieurs protéines au niveau structural. En parallèle, des études cellulaires permettent de déterminer l'efficacité et la vitesse du transport. Le lien entre les deux relève des propriétés dynamiques des transporteurs. Celles-ci découlent à la fois de la structure et de l'environnement de la molécule qui est constitué en grande partie par la membrane lipidique, et aussi des contraintes physiologiques (concentration et répartition du transporteur dans la membrane, concentrations des molécules transportées de part et d'autre de la membrane, potentiel de membrane, intervention d'autres protéines jouant un éventuel rôle de régulation, ...). Il s'agit donc ici d'une transition continue de la physique vers la biologie en incluant la chimie. Non seulement les concepts et les outils de chaque discipline doivent être pris en compte, mais aussi les raisonnements, c'est-à-dire réductionnisme et intégration.

L'expérience personnelle

En suivant mes intérêts scientifiques, j'ai « glissé » de façon naturelle de la physique vers la biologie. Dans une telle situation il n'est pas toujours facile de se définir soit comme physicien, soit comme biologiste. Les réflexions sur l'interface physique-biologie, bien qu'intéressantes, laissent alors un peu perplexe. Il serait finalement plus facile de se définir comme scientifique. Malheureusement, le fonctionnement de nos institutions fait que l'on se trouve souvent confronté à des situations qui nécessitent une étiquette de spécialité ou, pire encore, les collègues le font à notre place. Dans les deux cas, c'est difficile. Physicienne de formation, peu de temps après ma thèse, j'ai progressivement orienté mes activités de recherche vers des thématiques biologiques. Tout d'abord, je me suis intéressée aux propriétés physico-chimiques de membranes reconstituées formées de phospholipides. En réfléchissant aux liens entre les propriétés de ces membranes et le rôle des membranes biologiques délimitant les cellules ou les compartiments cellulaires, j'en suis naturellement venue à étudier les relations entre structure et fonction des protéines membranaires. Le sujet qui me passionne est de comprendre comment se font les échanges à travers ces cloisons que sont les membranes. Comment

un proton peut-il traverser une membrane hautement hydrophobe ? Comment un métabolite peut-il être dirigé depuis son compartiment de synthèse vers le cytosol ? D'où vient l'énergie nécessaire à ces processus ? Comment est-elle utilisée ? D'où vient la sélectivité des mécanismes de transport ? D'où vient la vectorialité du transport ? Toutes ces questions sont d'intérêts biologiques. La biologie structurale cherche à répondre à de telles interrogations en caractérisant les acteurs moléculaires (structure à haute résolution des protéines par cristallographie, structure précise des sites actifs avec ligands ou substrats, interactions avec d'autres partenaires, propriétés dynamiques des molécules, modifications structurales en cours de réactions, ...). Les méthodes utilisées pour répondre aux questions posées sont issues de la physique, certaines sont encore en cours de développement. Les interactions au niveau atomique relèvent de la chimie. L'ensemble de ces connaissances intégré aux caractéristiques biochimiques et enzymatiques des systèmes étudiés va permettre d'émettre des hypothèses de mécanismes dans un contexte cellulaire basées sur un travail moléculaire. Elles permettent par exemple d'aborder la compréhension des processus de transport de petites molécules, comme l'ATP (adénosine triphosphate) nécessaire à l'apport énergétique de la majorité des réactions chimiques se déroulant dans le cytoplasme de la cellule, alors que la molécule elle-même est synthétisée dans un compartiment isolé par une double membrane, la mitochondrie.

Interdisciplinarité et formation

Nos institutions, universités, CNRS et CEA, sont organisées en départements scientifiques et, pour des raisons de commodité, chaque chercheur est associé à un département. Mais la volonté de rompre les cloisonnements étant forte, on encourage la création d'interfaces. En tant que scientifique, comment peut-on se définir et faut-il vraiment se définir avec une étiquette disciplinaire ? Plusieurs options sont envisageables, se définir par rapport à sa formation initiale ou se définir par rapport aux thématiques abordées. Un universitaire pourrait aussi se définir par rapport à l'enseignement qu'il est capable d'assurer au niveau du premier cycle d'université (l'enseignement devenant au-delà plus spécialisé). La première option est simple, mais ne paraît pas très juste car elle est restrictive et ne prend pas en compte toutes les connaissances acquises au cours des années de recherche après une reconversion. Cette étiquette peut même parfois devenir blessante si elle est utilisée pour ne pas reconnaître les années de reconversion. La troisième possibilité est intéressante car elle reflète non seulement les connaissances acquises mais une façon de penser et d'aborder un problème. Néanmoins, elle ne me paraît pas répondre complètement à la réalité car cette définition dépend indirectement du découpage par discipline dans lequel un chercheur transdisciplinaire ne se reconnaît pas forcément, puisque cette possibilité dépend de la définition des cours. La réflexion sur la formation interdisciplinaire est extrêmement délicate

et revient à chaque nouvelle définition de programme. Lorsque j'étais jeune enseignante, j'ai dépensé beaucoup d'énergie dans ce sens et j'avais été surprise de la réserve de certains collègues plus expérimentés. Maintenant, j'ai la même réserve sur le succès d'un enseignement interdisciplinaire dans les quatre premières années d'université. Cette réserve pourrait venir d'une « usure » qui fait que le dynamisme diminue et que l'on dose ses efforts en fonction de la probabilité à surmonter les obstacles. En fait cette réserve vient plutôt d'une conviction acquise avec le temps. En effet, les équipes de recherche parvenant à se constituer avec des chercheurs issus de formations différentes peuvent être très productives, et si tous ces chercheurs se fixent le même objectif, chacun pourra mobiliser ses compétences. C'est ce qui a fait le succès de la biologie structurale dans les années 1960 en Grande-Bretagne. À condition que le but recherché soit le même pour tous, chacun y trouvera son compte et sera reconnu par la communauté (point crucial). Un chercheur physicien de formation, intégré dans un projet de recherche en biologie (pouvant même être leader de ce projet), n'est donc pas au service des biologistes. Une équipe de recherche à l'interface doit forcément être constituée d'un mélange de chercheurs venant de différents horizons. C'est ainsi que pourront naître et se développer de nouvelles approches *a priori* orthogonales, avec ce que chacun a pu apprendre au cours de son cursus de formation.

La formation des étudiants est pourtant essentielle et comporte deux aspects. Le premier concerne le développement des compétences proprement dites (acquisition de connaissances et de manières de les utiliser pour aborder un problème). Le deuxième aspect concerne l'ouverture d'esprit de l'étudiant. De ce point de vue, on constate une discontinuité énorme entre un lycéen en terminale, à qui on enseigne différentes disciplines en parallèle, et un étudiant en master pour qui le parcours devient très ciblé. Le lycéen apprécie d'ailleurs souvent cette diversité. Cette discontinuité peut s'expliquer par la différence des objectifs entre deux formations de niveau très différent : le lycée permet une acquisition de connaissances alors que l'université doit aussi former à la réflexion. C'est sur ce point que les spécificités et les diversités des disciplines se déclarent. Il est probablement facile de mener en parallèle l'enseignement de la biologie, des mathématiques et des sciences physiques (l'ordre énuméré est volontairement alphabétique) au niveau du lycée, alors que par la suite la différence de forme des raisonnements scientifiques empêche ce parallèle. De ce fait, à première vue, l'étudiant s'enferme dans une discipline. Pour pallier cette limitation, de nombreux enseignements dits transversaux sont proposés (autres matières scientifiques, et plus récemment sciences économiques, histoire des sciences, philosophie, ...). Une autre solution serait de leur donner le goût de la lecture et de la réflexion afin de les préparer à une ouverture future. Au-delà de la lecture, on pourrait éventuellement inclure des moyens modernes tels que l'utilisation des documents accessibles par internet, où beaucoup d'informations peuvent être consultées, mais leur assimilation demande un minimum d'esprit critique. L'enjeu est de former non seulement des scientifiques dans une discipline mais des citoyens pouvant faire face à des questions de

société impliquant des connaissances scientifiques. Par exemple, ces vingt dernières années, les discussions autour de l'utilisation de l'énergie nucléaire se sont multipliées ; cela paraîtrait logique qu'une personne ayant suivi une formation universitaire en science, physicien, biologiste ou autre, sache comment fonctionne une centrale nucléaire, ou soit au moins capable d'avoir une réflexion scientifique personnelle suffisante sur le sujet. Plus récemment, le débat sur les OGM a pris une forte ampleur. À nouveau, chaque personne ayant eu une formation universitaire scientifique doit pouvoir réfléchir sur cette question sans absorber de façon aveugle les déclarations médiatiques des uns et des autres. Cette observation s'éloigne un peu de la réflexion sur la formation de scientifiques travaillant à une interface, mais reflète néanmoins le défi que représente la formation de haut niveau des étudiants dans une discipline, tout en ouvrant leur esprit à d'autres horizons scientifiques. L'interface physique-biologie en est un bon exemple. Dans cette réflexion, j'exclue complètement les choix imposés ou dépendants de la réussite scolaire (dans l'ordre mathématique/physique/chimie/biologie) car, bien que lié au problème de la formation interdisciplinaire, il s'agit d'un débat supplémentaire. Une comparaison avec les autres pays est intéressante, il semble que seules les universités américaines prestigieuses arrivent à créer des départements interdisciplinaires comme le « *Department of molecular biophysics and biochemistry* » à Yale. Ce département repose sur des équipes de recherche à l'interface, et aussi sur un enseignement pluridisciplinaire à partir d'un niveau équivalent à licence ou master. La réputation d'une telle université permet d'attirer des étudiants de très haut niveau pouvant être sélectionnés. Cet exemple n'est donc pas facilement transposable à nos universités.

Au contraire de la physique, la biologie ne contient pas de concepts complexes, c'est seulement l'assemblage de phénomènes multifactoriels qui rend l'ensemble complexe. Ceci est très différent de la physique où, dès les premières années d'étude, on apprend qu'un problème compliqué peut et doit être découpé en problèmes simples, et qu'il est de ce fait résolu. Dans le texte de B. JACROT, la comparaison du supraconducteur en physique et du ribosome en biologie est très bien choisie. En effet, l'incidence de la supraconductivité se décrit assez facilement, alors que la théorie liée à ce phénomène fait appel à des notions compliquées. Le ribosome, en revanche, est une structure très complexe, formée de plusieurs chaînes d'ARN et d'un grand nombre de protéines (la masse molaire totale est de l'ordre de 10^6). Ce complexe moléculaire catalyse la synthèse de protéines et interagit donc avec l'ARN messager, permettant la lecture de cet ARN pour enchaîner les différents acides aminés qui vont former la protéine. Le ribosome doit donc gérer des reconnaissances moléculaires, des réactions enzymatiques (formation de liaison peptidique entre deux acides aminés), et aussi comprendre les signaux pour démarrer et arrêter le processus. Tout ceci est extrêmement complexe mais chaque élément individuel du processus repose sur des notions de base de physique (interactions moléculaires au niveau atomique) ou de chimie (réactions chimiques). B. JACROT fait également apparaître l'utilisation très différente des mathé-

matiques dans les deux disciplines, et que les concepts mêmes de la physique sont exprimés par un langage mathématique, alors que pour la biologie il ne s'agit que d'un support de modélisation des phénomènes ou d'un outil de calcul. Pour la compréhension de réactions enzymatiques au niveau moléculaire, de modélisation de processus cellulaires ou de phénomènes d'évolution des populations, les mathématiques sont un outil essentiel. C'est d'autant plus important que la biologie devient de plus en plus quantitative. C'est un point important, souvent oublié au niveau de la formation des jeunes scientifiques. Par exemple, l'utilisation d'un concept aussi pointu que les probabilités de BAYES peut être un élément clé dans la biologie des populations. Combien de biologistes savent manipuler cette notion ? Enseigner les concepts physiques « avec les mains » est un défi stimulant, car il oblige à réfléchir au principe physique lui-même, en faisant abstraction de toutes notions mathématiques. Néanmoins, ce défi peut devenir frustrant car il donne l'impression de déprécier le contenu du message. Expliquer l'utilisation de la diffraction pour déterminer une structure de molécules, sans faire appel à la transformée de FOURIER, est difficile et masque tous les problèmes expérimentaux. Ceci peut entraîner des conséquences sur le jugement qu'on pourrait avoir sur la validité et la précision du résultat (notions sur la qualité des données de diffraction, sur la résolution, ...). Cette impression de frustration devient réalité si le biologiste s'approprie ce concept simplifié sans réaliser qu'il s'agit d'une simplification. Par contre, si la réalité de la simplification est comprise, on a alors gagné, en réussissant à établir un lien dans lequel chacun reconnaît et respecte la valeur du travail et de l'apport de l'autre, dans le but d'atteindre un même objectif.

Réductionnisme et complexité

La discussion sur réductionnisme et complexité, abordée plus haut par B. JACROT, permet d'énoncer l'idée essentielle qui est qu'un système complexe est celui dont les propriétés ne sont pas complètement expliquées par la connaissance de ses composants. De ce fait, on peut se demander quelle est la validité d'une étude réductionniste sur les éléments individuels du système. La biologie structurale en est un exemple. L'émergence de la cristallographie des protéines date des années 1930, avec en particulier Dorothy HODGKIN. Cette technique a débouché sur la première structure de protéine en 1960, il s'agissait de la myoglobine résolue par John KENDREW. La cristallographie des protéines a ensuite explosé à partir des années 1980, et a permis aujourd'hui de résoudre la structure d'un grand nombre de macromolécules biologiques. Dans certains cas, il a été possible d'obtenir, avec et sans substrat ou inhibiteur, des structures représentant des états réactionnels intermédiaires, ou encore des protéines ayant des mutations altérant leur fonction. Tous ces éléments ont permis de faire d'énormes progrès dans la connaissance de mécanismes réactionnels au niveau atomique. Certaines structures ont même conduit à la réalisation ou à l'amélioration de médicaments. Ces études

continuent et il reste encore de nombreux domaines à explorer. Les développements plus récents permettent de combiner différentes approches (cristallographie des RX, RMN, diffusion RX ou neutrons, microscopie électronique) pour donner des informations sur des échelles de dimension plus grande, et pour décrire des complexes macromoléculaires de quelques dizaines à une centaine de nanomètres avec une précision atomique (ou quasi atomique). Aujourd'hui, la cryotomographie électronique vise à explorer des cellules entières et les reconstitutions 3D permettent de voir des ribosomes avec une résolution de 20 Å et font rêver pour l'avenir. Les échelles de temps sont aussi importantes et les expériences actuelles essaient de caractériser les propriétés dynamiques des molécules et de suivre la progression dans le temps de leurs déformations en cours de fonctionnement. L'évolution de la biologie structurale devrait permettre d'intégrer le mieux possible les descriptions moléculaires fines au contexte cellulaire. Malgré cette complexité, l'approche en biologie semble assez déterministe et la plupart des travaux en biologie cellulaire consistent à identifier des cascades d'événements induites par un stimulus, et donc à identifier les protéines mises en jeu dans la cascade. Il s'avère souvent qu'un même stimulus peut activer plusieurs voies parallèles conduisant au même effet final. Pour compliquer l'ensemble, ces voies sont régulées positivement ou négativement par d'autres protéines. Un exemple actuel qui retrace cette course à l'identification est le phénomène d'apoptose. En effet, la mort programmée des cellules est un phénomène naturel permettant d'éliminer celles qui sont défectueuses. Le non-fonctionnement conduit à des maladies graves (cancer, ...). La connaissance de tous les maillons impliqués permettrait d'identifier les maillons clés et d'activer l'apoptose de cellules ciblées dont on veut se débarrasser. La conception de médicaments serait une conséquence immédiate de cette connaissance. La complexité en physique se traduit principalement dans les phénomènes liés au chaos. Les effets aléatoires en biologie apparaissent de façon moins évidente et sont souvent ignorés par les biologistes (peut-être parce qu'ils peuvent être masqués par la complexité des événements). B. JACROT cite un exemple, celui des rythmes cardiaques pour lesquels un comportement purement stochastique peut apparaître dans un cœur malade. Au-delà de cet exemple extrême, c'est toujours surprenant de voir le rôle du « presque aléatoire » en biologie, dans des situations « normales ». L'exemple du fonctionnement des muscles est intéressant à ce titre. Les connaissances sur les molécules constituant les fibres musculaires permettent en effet de le comprendre. On réalise, en particulier, comment une tête de myosine s'attache à un filament d'actine, change de conformation, se détache, provoquant ainsi le glissement des filaments d'actine par rapport aux filaments de myosine. Pourtant la contraction musculaire résulte d'un mouvement « presque aléatoire » des têtes de myosine par rapport aux filaments d'actine et la contraction fonctionne car elle met en jeu un grand nombre de molécules de myosine. La synthèse de l'ATP implique aussi cette notion : l'ATP synthase, enzyme qui génère l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique, est un moteur rotatif. Basé sur les informations structurales, dynamiques et cinétiques du système, il semble que le rotor du moteur moléculaire enchâssé dans la membrane lipidique

oscille autour de l'axe de façon presque aléatoire, c'est-à-dire que de temps en temps une des directions est privilégiée, le rotor tourne donc globalement dans une seule direction. La rotation implique un flux de protons, et ainsi l'énergie électrostatique est transformée en énergie mécanique qui sera utilisée pour la catalyse de la réaction de formation d'ATP. En plus des connaissances structurales, les caractéristiques dynamiques et cinétiques du système sont primordiales. L'organisation spatiale (répartition, compartimentation, densité) des molécules impliquées est aussi un élément à considérer. Le comportement individuel de chaque élément du système complexe reste toutefois important et une modification d'un seul constituant peut entraîner une modification de l'ensemble d'une voie réactionnelle, avec notamment l'existence de signaux rétroactifs. Comme le souligne B. JACROT, la connaissance descriptive des différents réseaux représente un travail important, et de nombreux scientifiques sont actuellement engagés dans l'identification extensive des interactions entre protéines, ainsi que dans la mise en évidence de protéines transitoires. Serons-nous capables de modéliser le métabolisme d'une cellule et aurons-nous tous les paramètres *in vivo* permettant de le faire avec une précision suffisante ? Ce sont les questions actuellement reprises par une autre interface naissante, la bioinformatique.

Expériences et instrumentation

La différence des moyens expérimentaux entre la physique et la biologie décrite par B. JACROT est réelle. La diversité des expériences traduit la différence dans le raisonnement. Le biologiste a maintenant les moyens d'expérimentation sur les cellules. En effet, le développement de la génétique a permis de passer de la notion d'observation à la notion d'expérience à un niveau au moins cellulaire, voire macroscopique. Le biologiste sait qu'il y a de nombreux paramètres qui peuvent réagir et il peut les modifier un par un. Il sait aussi que même si lui n'en modifie qu'un seul lors de son expérience, il doit être prudent dans ses conclusions et B. JACROT souligne très justement que l'expérience suggère une hypothèse plutôt qu'elle ne prouve une conclusion. À l'autre extrémité, on peut s'intéresser à des expériences simplifiées dans lesquelles on isole un type de molécule pour étudier son comportement (structure d'une protéine, caractérisation des propriétés physico-chimiques de bicouches de lipides, caractérisation des propriétés enzymatiques d'une protéine, ...). Ici aussi, il faut savoir adapter les justifications conduisant à ce type d'expériences et les observations faites à la pertinence de ces expériences. Par exemple, le travail sur des bicouches de lipides reconstituées n'est pas directement significatif pour la compréhension des membranes biologiques, par contre la connaissance des diagrammes de phases des molécules amphiphiles les constituant est indispensable et peut expliquer la formation de domaines plus rigides au sein de ces membranes, ainsi que le rôle du cholestérol dans cette rigidité. Au-delà du type d'expériences engagées, B. JACROT fait aussi remarquer

une différence dans la façon même de conduire cette expérience entre biologistes et physiciens. Le physicien construit souvent lui-même son appareillage et la conception et la validation du montage expérimental font partie de sa démarche de recherche ; c'est un point qui me semble important et caractéristique de la physique plus que la diversité (ou la non-diversité) des approches expérimentales utilisées. L'analyse critique de l'expérience faite dépend fortement de cette approche. Le biologiste utilise plus facilement des instruments commerciaux. C'est probablement tout à fait justifié dans la majorité des cas et permet d'avancer vers la question scientifique posée. Néanmoins, les évolutions sont maintenant rapides et certaines méthodes deviennent très vite banalisées. L'exemple le plus frappant est l'utilisation de la résonance des plasmons de surface exploitée pour suivre et quantifier les interactions moléculaires. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de comprendre la physique de la résonance des plasmons de surface pour pouvoir utiliser l'appareil. D'ailleurs, contrairement au physicien, le biologiste ne parlera pas de SPR (*surface plasmon resonance*) mais de Biacore (nom commercial de l'appareil permettant cette mesure). Cette différence est révélatrice. Le biologiste peut avoir accès à des instruments commerciaux extrêmement puissants, toute la difficulté consiste alors dans le choix des expériences et l'interprétation des résultats, ainsi que dans la compréhension des limites de ces résultats. Le cas particulier de la biologie structurale mentionnée en fin de ce chapitre est en train d'évoluer, comme le montre le prix Nobel décerné à R. MACKINNON pour la compréhension du fonctionnement des canaux ioniques au niveau moléculaire. Ce chercheur a réussi à résoudre la structure de plusieurs canaux ioniques bactériens (pouvant servir de modèle aux canaux humains impliqués dans de nombreuses voies de signalisation). Parmi les diverses structures obtenues, certaines représentent des états différents du canal au cours du mécanisme de transports ioniques. L'ensemble de ses résultats lui a permis d'avancer des hypothèses, qu'il a aussi étayées par des modélisations. La réussite de ce chercheur vient non seulement de ses qualités intellectuelles intrinsèques, mais aussi de sa formation initiale en médecine, suivie tardivement par l'apprentissage de la cristallographie de haut niveau qu'il utilise comme une méthode de choix pour répondre à des questions précises. Comme le montre cet exemple, la biologie structurale est en pleine évolution. Le défi pour les années à venir est de garder des compétences pluridisciplinaires permettant de continuer les développements expérimentaux et méthodologiques. Il y a toujours une nécessité à accéder à des détails structuraux de plus en plus fins sur des macromolécules ou des complexes moléculaires de grande taille. Les approches cinétiques et dynamiques des molécules ou complexes moléculaires isolés doivent être consolidées. Les connaissances sur la structure et la dynamique doivent être intégrées au contexte cellulaire afin de comprendre les fonctions non seulement de molécules individuelles mais de voies entières (voie métabolique, voie de signalisation, ...).

CONCLUSION

Bernard JACROT

J'ai tenté dans cet essai d'analyser les rapports existant entre deux champs disciplinaires qui appartiennent, tous deux, aux sciences de la nature. J'ai montré que la biologie n'était pas, en général, réductible à une sorte de physique appliquée aux êtres vivants. Les lois, les méthodes et même dans une certaine mesure l'épistémologie de ces deux disciplines diffèrent profondément. La complexité a en biologie une dimension qu'elle n'a pas en physique.

Un numéro récent de la revue *Nature* (numéro du 15 janvier 2004) fournit une bonne illustration des thèmes que j'ai développés dans cet essai. Dans ce numéro, il y a deux articles rapportant d'importantes découvertes, respectivement en physique et en biologie. Ces deux articles sont l'objet d'analyses dans la rubrique « News and Views », qui attire l'attention sur les articles les plus importants. L'un d'eux⁶³ rend compte de la mise en évidence de la superfluidité dans l'hélium 4 solide. Ce phénomène, certainement pas intuitif, avait été prévu théoriquement depuis plus de 30 ans. L'article retrace sa mise en évidence à l'aide d'un équipement construit dans le laboratoire où le travail a été réalisé. Dans le second article⁶⁴, des biologistes démontrent l'existence d'un phénomène nouveau dans la cellule humaine (des effets un peu semblables avaient été décrits dans des bactéries et certaines plantes) : le découpage de protéines en petits peptides, suivi éventuellement du raboutage de certains de ces peptides. Il s'agit d'un événement non-prévu, qui accroît encore la complexité de la cellule des organismes supérieurs. Il pose des questions qu'il faudra résoudre : on ignore encore quels sont les enzymes assurant ce découpage et ce raboutage. Cette découverte a demandé la mise en œuvre de nombreuses techniques décrites à la fin de l'article. Ces travaux illustrent bien le fossé (parfaitement franchissable au prix d'un sérieux travail) existant entre les deux disciplines.

Je pense que les problèmes surgissant dans la rencontre de ces sciences existent plus généralement à tout carrefour entre champs disciplinaires différents. Prenons

⁶³ KIM E. & CHAN H.W., « Probable observation of a supersolid helium phase », *Nature* **427**, 2004, p. 225-227.

⁶⁴ HANADA K.I., YEWDELL J.W. & YANG J.C., « Immune recognition of a human renal cancer antigen through post-translational protein splicing », *Nature* **427**, 2004, p. 252.

par exemple le cas de la médecine et de ses rapports avec la biologie. La médecine a pour but de soigner des êtres humains dont le corps a un fonctionnement déterminé par la biologie, science que tout médecin doit connaître et qui lui est enseignée au cours de ses études. Cependant, la médecine n'est pas réductible à la biologie. Les problèmes liés à la complexité, évoqués dans le passage de la physique à la biologie, existent aussi dans le passage de la biologie à la médecine. Il y a chez un être humain un jeu extrêmement complexe d'interactions entre les différentes parties du corps, y compris avec le cerveau, et avec le milieu environnant. Ceci rend très hasardeuse l'extrapolation à l'homme des observations faites sur des cellules ou sur des organes isolés.

Je ne développerai pas davantage, quoique l'intérêt en soit très grand, ce problème des rapports entre biologie et médecine, laissant cela à de plus compétents. Cette analyse pourrait utilement, me semble-t-il, être étendue aux rapports entre la biologie et la médecine d'une part, et la psychologie d'autre part. Là encore cette dernière discipline n'est pas réductible aux deux autres.

La finalité de la physique et de la biologie, comme d'autres sciences de la nature, est d'abord de comprendre la matière inanimée dans le premier cas, la matière animée dans le second. La définition du terme « comprendre » n'est pas simple (voir NADEAU, 1999). Il semble, d'après NADEAU, qu'il vaudrait mieux, dans le cas des sciences de la nature, parler d'explication causale, notion précisément définie par POPPER dans *La Logique de la découverte scientifique* (p. 57-58 de la traduction française donnée en référence). Cette définition se réfère à l'existence de lois universelles qui sont les prémisses de la déduction. L'absence de telles lois en biologie me conduit à penser que, dans cette discipline comme dans les sciences humaines, il vaudrait mieux parler de compréhension, un concept un peu plus vague.

Il peut arriver que la même molécule intéresse les physiciens, les biologistes et même les chimistes. Mais leurs intérêts ne sont pas de même nature. L'ADN en fournit un bon exemple. Pour le physicien, l'ADN est un polyélectrolyte dont il étudiera les différents états. Le chimiste sera intéressé par la nature des interactions qui le stabilisent. Pour le biologiste, l'aspect essentiel est le pouvoir d'auto-reproduction (avec l'équipement enzymatique approprié) de cette molécule, c'est-à-dire la molécule en action. Les paramètres importants pour chacune de ces trois approches sont différents, mais complémentaires, et devront, peut-être, être tous pris en compte pour une compréhension totale de la fonction de l'ADN dans la cellule.

Cette compréhension peut parfois conduire à des applications pratiques. Mais la compréhension est, à elle seule et dans les deux cas, une justification suffisante de la recherche dans ces deux disciplines. Le cas de la médecine est différent car sa finalité est d'abord de soigner, et éventuellement de guérir.

C'est dans cette finalité commune, de comprendre la nature, que les deux disciplines, dont traite cet essai, trouvent une unité et c'est là qu'il faut chercher la vraie

raison qui pousse de nombreux physiciens à s'intéresser à la biologie quand ils ont le sentiment (certainement non-justifié) qu'il ne reste plus grand chose à comprendre dans leur discipline.

Le but de cet essai, qui s'adresse d'abord à ces physiciens, est de tenter de leur dire ce qu'il faut qu'ils sachent pour que cet intérêt ne reste pas le fruit d'une simple curiosité, mais les conduise à contribuer réellement au progrès de la compréhension du vivant. Il y a quelques années la revue *Nature*⁶⁵ publiait un éditorial attirant l'attention sur le danger d'une politique qui, en développant prioritairement la biologie, conduirait à un déclin de la physique. Je ne peux qu'approuver cette conclusion. Le monde scientifique doit être peuplé de physiciens et de biologistes (et de chimistes, ...), chaque communauté disposant des moyens nécessaires et travaillant, sans arrogance, à faire tout son possible pour comprendre et apprécier ce que font les autres.

Je voudrais pour terminer citer un texte paru en 2002 dans *Nature* (**419**, p. 244-246), intitulé « Physics meets biology: bridging the culture gap ». Ce texte rédigé par un correspondant de *Nature*, Jonathan KNIGHT, rend compte d'une réunion de physiciens intéressés par la biologie. Ce texte dit que « *beaucoup des fondateurs de la biologie moléculaire étaient à l'origine physiciens. Mais depuis que Max DELBRÜCK et Francis CRICK ont créé le domaine, ses racines ont été abandonnées. La physique est poussée par la théorie, et la biologie moléculaire est devenue une science empirique et descriptive. [...] La biologie est semblable à la physique au début du vingtième siècle, avec beaucoup de faits qui ont besoin d'être expliqués* ». Le but de la réunion était de voir si les physiciens pouvaient contribuer à trouver ces explications. Il est intéressant de noter que le programme proposait essentiellement une réflexion sur l'utilisation de méthodes expérimentales de la physique, ainsi que de l'informatique pour relever ce défi.

Citons également l'article paru dans *Nature* (**437**, 2005, p. 470-471) qui décrit un programme du National Institutes of Health (NIH) permettant à une vingtaine de physiciens intéressés par la biologie d'apprendre cette discipline en retournant comme étudiants sur les bancs de l'université. Ce programme s'adresse à des physiciens expérimentés d'âge moyen qui ont leur propre laboratoire avec des étudiants. Cela demande donc un très gros effort de leur part. Cette formation qui peut durer jusqu'à 5 années ne s'achève pas par la soutenance d'une thèse en biologie, mais par la publication d'un article original dans leur nouvelle discipline. Ceci me paraît excellent et totalement opposé à l'arrogance de certains physiciens qui pensent pouvoir résoudre les problèmes de la biologie sans avoir appris à fond ce qu'était vraiment la biologie.

65 « *Biology versus physics ?* », *Nature* **391**, 1998, p. 107.

Remerciements

Claude DEBRU, Albert GOLDBETER, Roger MAYNARD et Jacques RICARD ont bien voulu lire le manuscrit au cours de son élaboration. Ils ont formulé des critiques judicieuses dont j'ai essayé de tenir compte, et m'ont encouragé à continuer. Je les en remercie chaleureusement. Des erreurs qui subsistent dans le texte, je suis seul responsable.

Ma reconnaissance va à Claude DEBRU, Régis MACHE et Eva PEBAY-PEYROULA qui ont bien voulu apporter un complément à mon texte en développant certains aspects insuffisamment traités. Mon épouse m'a encouragé tout au long de ce travail et m'a aidé à améliorer la rédaction de ce texte.

Internet, et Google en particulier, m'a permis de compléter les documents présents dans ma bibliothèque.

BIBLIOGRAPHIE

Bernard JACROT

- ALBERT R., JEONG H. & BARABASI A.L., *Nature* **406**, 2000, p. 378-382.
- ALBERT R. & BARABASI A.L., *Reviews of Modern Physics* **74**, 2002, p. 47-101.
- ASPECT A. *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **49**, 1982, p. 91-94.
- AYALA F.J. & DOBZHANSKY T. (eds), *Studies in the philosophy of biology*, Mac Millan, Londres, 1974.
- BACHELARD G., *La Formation de l'esprit scientifique*, Vrin, Paris, 1975.
- BALIAN R., « Mathématiques et sciences de la nature », *La jaune et la rouge*, décembre 1998, p. 41-45.
- BENKIRANE R., *La Complexité, vertiges et promesses*, Editions Le Pommier, 2002.
- BERGÉ P., POMEAU Y. & DUBOIS-GANCE M., *Des rythmes au chaos*, Odile Jacob, Paris, 1994.
- « Beyond reductionism », *Science* **284**, 1999, p. 79-109.
- BITBOL M., *Physique et philosophie de l'esprit*, Flammarion, Paris, 2000.
- DE BONO M. *et al.*, *Nature* **419**, 2002, p. 899-903.
- BRENNER S., *The Nematode*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988.
- CANGUILHEM G., *La Connaissance de la vie*, Vrin, Paris, 1965.
- CANGUILHEM G., *Études d'histoire et de philosophie des sciences*, Vrin, Paris, 1968.
- CRICK F., *What mad pursuit*, Basic Books, New York, 1988.
- « Complex systems », *Nature* **410**, 2001, p. 241-284.
- D'ARCY THOMPSON, *On growth and form* (short version), Cambridge University Press, 1961.
- DARWIN C., *On the origin of species by means of natural selection*, John Murray, Londres, 1859 (il y a de multiples traductions).
- DAWKINS R., *The blind watchmaker*, Longman scientific & technical, Harlow, 1986.
- DEBRU C., *Philosophie de l'inconnu : le vivant et la recherche*, Presses Universitaires de France, Paris, 1998.

- DEBRU C., *L'Esprit des protéines*, Hermann, Paris, 1983.
- DEICHMANN U. & MÜLLER-HILL B., *Nature* **393**, 1998, p. 109-111.
- DELBRÜCK M., *Trans. Conn. Acad. Arts and Sci.* **38**, 1949, p. 173-190.
- DENNIS C., « Gene regulation: the brave new world of RNA », *Nature* **418**, 2002, p. 122-124.
- DENNIS C., « Altered states », *Nature* **421**, 2003, p. 686-688.
- D'ESPAGNAT B., *À la recherche du réel*, Gauthier-Villard, Paris, 1979.
- DOOLITTLE R.F., « Microbial genomes opened up », *Nature* **392**, 1997, p. 3339-3342.
- EDELMAN G.M., *Biologie de la conscience*, Odile Jacob, Paris, 1992.
- EDELMAN G.M. & TONONI G., *Comment la matière devient conscience*, Odile Jacob, Paris, 2000.
- EISENBERG D., MARCOTTE E., XENARIOS I. & YEATES T., *Nature* **405**, 2000, p. 823-826.
- FAURE P. & KORN H., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **94**, 1997, p. 6506-6511.
- FAURE P. & KORN H., *C.R. Acad. Sci.* **324**(9), 2001, p. 773-793.
- GOLDBETER A., *Biochemical oscillations and cellular rhythms*, Cambridge University Press, 1996.
- GONORD A., *Le Temps*, Flammarion, Paris, 2001.
- GOULD S.J., *Le Sourire du flamant rose*, Le Seuil, Paris, 1988.
- GOULD S.J., *The structure of evolutionary theory*, Belknap Press, Cambridge (USA), 2002.
- GRIER D.G., *Nature* **424**, 2003, p. 810-816.
- GU Z. *et al.*, *Nature* **421**, 2003, p. 63-66.
- HARTWELL L., HOPFIELD J., LEIBLER S. & MURRAY A., *Nature* **402**, 1999, C47-C52.
- HAWKING S., *L'Univers dans une coquille de noix*, Odile Jacob, Paris, 2001.
- JACOB F., *La Logique du vivant*, Gallimard, Paris, 1970.
- JEONG H., TOMBOR B., ALBERT R., OLTVAL Z.N. & BARABASI A.L., *Nature* **407**, 2000, p. 651-654.
- JEONG H., MASON S.P., BARABASI A.L. & OLTVAL Z.N., *Nature* **411**, 2001, p. 41-42.
- JUDSON H.F., *The eighth day of creation*, Simon and Schuster, New York, 1979.
- KANT E., *Kritik der reinen Vernunft*, Riga, 1781.
Traduction française récente : *Critique de la raison pure*, Flammarion, Paris, 1987.
- KNIGHT J., *Nature* **419**, 2002, p. 245-246.

- KLEIN E., *L'Unité de la physique*, Presses Universitaires de France, Paris, 2000.
- KORNBERG A., *Biochemistry* **26**, 1987, p. 6888-6891.
- KOYRÉ A., *Études galiléennes*, Hermann, Paris, 1966.
- KOYRÉ A., *Études d'histoire de la pensée philosophique*, Gallimard, Paris, 1971.
- KRAGH H., *Quantum generations: a history of physics in the twentieth century*, Princeton University Press, 1999.
- KUHN T.S., *The structure of scientific revolution*, The University of Chicago Press, 1962.
- KUHN T.S., *The essential tension*, The University of Chicago Press, 1977.
- KUNUGI H. et al., *Psychiat. Clin. Neuros.* **57**(3), 2003, p. 271-274.
- LASZLO P., *Miroir de la chimie*, Le Seuil, Paris, 2000.
- LEE R.C., FEINBAUM R.L. & AMBROS V., *Cell* **75**, 1993, p. 843-854.
- LENSKI R.E., OFRIA C., PENNOCK R.T. & ADAMI C., *Nature* **423**, 2003, p. 139-144.
- « The limits of reductionism in biology », a Novartis foundation symposium 13-15 May 1997, John Wiley and Sons, 1998.
- MAYR E., *This is biology*, Harvard University Press, 1997.
Traduction française : *Qu'est-ce que la biologie*, Fayard, 1998.
- MAYR E., *What evolution is*, Weidenfeld and Nicolson, Londres, 2001.
- MONOD J., *Le Hasard et la Nécessité*, Le Seuil, Paris, 1971.
- NADEAU R., *Vocabulaire technique et analytique de l'épistémologie*, Presses Universitaires de France, Paris, 1999.
- PALATNIK J.F. et al., *Nature* **425**, 2003, p. 257-263.
- PASQUINELLI A.E., *Trends Genet.* **18**, 2002, p. 171-173.
- PAULSSON J., *Nature* **427**, 2004, p. 415-418.
- PEIFER M., « Neither straight nor narrow », *Nature* **400**, 1999, p. 213-215.
- PERUTZ M., *Nature* **326**, 1987, p. 555-558.
- POON C.S. & BARAHONA M., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 2001, p. 7107-7112.
- POPPER K., *The logic of scientific discovery*, Hutchinson, Londres, 1959.
Traduction française : *La Logique de la découverte scientifique*, avec une introduction de Jacques MONOD, Payot, Paris, 1973.
- POPPER K., *Quantum and the schism in physics*, Hutchinson, Londres, 1982.
Traduction française : *La Théorie quantique et le schisme en physique*, Hermann, Paris, 1996.

POPPER K., *Alles Leben ist problemlösen*, Piper, Munich, 1994.

Traduction française : *Toute vie est résolution de problèmes*, Actes Sud, 1997.

PROCHIANTZ A., *Machine-Esprit*, Odile Jacob, Paris, 2001.

RADVANYI P. & BORDRY M., *Histoires d'atomes*, Belin, Paris, 1988.

RAIN J.C. et al., *Nature* **409**, 2001, p. 211-215.

SCHRÖDINGER E., *What is life ? The physical aspect of the living cell*, Cambridge University Press, 1944.

Traduction française : *Qu'est-ce que la vie ? De la physique à la biologie*, Christian Bourgois, Paris, 1986.

SURRIDGE C., « Computational biology », *Nature* **420**, 2002, p. 206-251.

SVOBODA K., MITRA P. & BLOCK S., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **91**, 1994, p. 1782-1786.

TIMOFFEEFF-RESSOVSKY N., ZIMMER K.G. & DELBRÜCK M., *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-Phys. Kl. Fachgruppe VI, Biologie N.F.* **1**, 1935, p. 189-245.

UETZ P. et al., *Nature* **403**, 2000, p. 623-627.

VERLET L., *La Malle de Newton*, Gallimard, Paris, 1993.

WESTFALL R., *Newton*, Flammarion, Paris, 1994 (traduit d'un volume paru en anglais, en 1980, sous le titre *Never at rest. A biography of Isaac Newton*).

WOLPERT L., *The unnatural nature of science*, Faber & Faber, Londres, 1992.

XENARIOS I. et al., *Nucleic Acids Res.* **28**, 2000, p. 289-291.

Des manuels donnant une vue assez exhaustive des deux domaines sont :

- ▶ pour la physique : FEYNMAN R.P., LEIGHTON R.B. & SANDS M., *Lectures on Physics*, California Institute of Technology, Addison-Wesley Pub. Company, 1963.
- ▶ pour la biologie : ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K. & WATSON J.D., *The Biology of the cell*, New York, 2002.
Une édition antérieure a été traduite en français sous le titre *Biologie moléculaire de la cellule*, Paris, 1998.

Un physicien n'aura pas de grandes difficultés à lire ce manuel de biologie. Je ne suis pas sûr que l'inverse soit vrai pour le traité de physique. Par ailleurs, un manuel de biologie écrit en 1963 serait presque complètement démodé, alors que la plus grande partie du manuel de FEYNMAN est encore valable. L'autre grand traité de physique, celui de LANDAU et LIFSHITZ, lui certainement illisible par un biologiste, est encore plus ancien, puisque commencé en 1938 et achevé en 1962. Traduit dans toutes les langues, il demeure un texte de référence des physiciens.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉSENTATION	7
INTRODUCTION – Bernard JACROT	9
UN PEU D'HISTOIRE – Bernard JACROT	13
Quelques rappels historiques sur les rapports entre physiciens et biologistes.....	13
Éléments d'histoire des sciences	18
<i>L'évolution</i>	21
<i>Chronologie des rapports entre physiciens et biologistes</i>	23
<i>Notice sur DELBRÜCK (1906-1981)</i>	23
<i>Notice sur BERNAL (1901-1971)</i>	25
<i>La biologie en mécanique quantique</i>	27
LES CONCEPTS EN PHYSIQUE ET EN BIOLOGIE – Bernard JACROT	29
Les concepts philosophiques	29
<i>POPPER et KUHN</i>	32
Sur le rôle des mathématiques et de la théorie.....	39
L'objet d'étude	43
La composante temps	46
Les lois	49
Du rôle des probabilités et du hasard en physique et en biologie	53
CARACTÈRES DE THÉORIES ÉVOLUTIONNISTES – Régis MACHE	55
La théorie du milieu (ou de l'influence du milieu sur le dynamisme vital).....	55
<i>Les méthodes</i>	58
<i>La théorie du milieu dans son contexte</i>	59
La théorie moderne de l'évolution	59
<i>La théorie neutraliste de l'évolution, falsification ?</i>	61
<i>La théorie de l'évolution, paradigme du vivant</i>	62
La théorie endosymbiotique.....	64
Quelques réflexions sur les théories	66

<i>En regard des théories selon POPPER</i>	66
<i>Les théories sont déclinées en de multiples sous-théories ou concepts nouveaux</i>	70
<i>Le contexte des théories à leur origine</i>	70
<i>Théories évolutionnistes générales et société</i>	71
Conclusions	73
RÉDUCTIONNISME ET COMPLEXITÉ – Bernard JACROT	75
Du réductionnisme	75
Réductionnisme et complexité	78
De la complexité en biologie	79
<i>L'exemple de la virologie</i>	87
ASPECTS DU RÉDUCTIONNISME – Claude DEBRU	93
LES MÉTHODES EXPÉRIMENTALES – Bernard JACROT	99
<i>La cristallographie comme interface</i>	104
<i>Le rôle de la physique dans l'instrumentation</i>	107
L'INTERDISCIPLINARITÉ EXISTE-T-ELLE ? – Eva PEBAY-PEYROULA	109
« Biological physics » ou « Biophysics » ?	109
L'expérience personnelle	111
Interdisciplinarité et formation	112
Réductionnisme et complexité	115
Expériences et instrumentation	117
CONCLUSION – Bernard JACROT	119
BIBLIOGRAPHIE – Bernard JACROT	123
TABLE DES MATIÈRES	127