

ONTOLOGIE DU DEVENIR, 2

le 14 février 2008

2, 3

ÉLÉMENTS NOMOLOGIQUES : LOIS, CAUSES, ENTITÉS ?
« lois » de la génétique et « gène éclaté » (Gros), « gène processus » (Pontecorvo)« genetics is, among the biological disciplines, the most tightly associated with a definition of life »
(Morange, 2007, in: FRT p. 51).

Intr.

Depuis la fin de l'année 2007 il est possible à chacun d'obtenir son profil génétique en s'adressant à un site internet comme *23andMe* (Mountain View, USA) ou *decodeme* (Reykjavik, Islande). On peut aussi se tenir au courant, à mesure qu'elles sont publiées, des découvertes relatives aux SNP (polymorphismes nucléotidiques simples) via le site *SNPedia* (Bethesda, Maryland, US). Les SNPs sont, sur une séquence d'ADN, les variations d'une seule base qui peuvent modifier le risque d'une maladie ou d'un trait.

« SNPs are single-nucleotide polymorphisms: single-base variations in DNA that researchers are tying to traits and disease risks ... discover, for example, that carrying two copies of the T version of a SNP called rs2273535 raises your risk of colon cancer by 50%; another SNP, rs6152, is associated with baldness » (*Science*, 11 Jan 2008, 319: 139).

Harry Myriam, *Génétique moléculaire et évolutive*, Paris: Maloine, 2001.

Fagot-Largeault A., Rahman S., Torres J.M., eds., *The Influence of Genetics on Contemporary Thinking*, Dordrecht: Springer, 2007 [FRT].

1. Lois de Mendel, entité gène, maladies de cause génétique, thérapies géniques...

Jusqu'aux années 1970 le gène paraît être un bon candidat pour fonder une ontologie biologique, en "réduisant" la biologie à la physico-chimie (Bouchard, in: *FRT*, ch. 5). I. Mendel (1866) met en évidence des régularités dans la descendance de plantes hybrides. De Vries, Correns et von Tschermak redécouvrent ses travaux en 1900, de Vries développe la théorie des mutations (1901-3), Bateson introduit les termes *gène* et *génétique* (1905) et Johannsen ceux de *génotype* et *phénotype*. Morgan avec son équipe (Sturtevant, Bridges, Muller) étudie les mutations chez la drosophile et propose une théorie chromosomique de l'hérédité. II. Le lien entre facteur génétique et protéine, pressenti par Garrod (1902), est relancé par le slogan de Beadle & Tatum (*un gène, une enzyme*, 1941); Avery, McLeod et McCarthy identifient la nature chimique (ADN, 1944) du facteur responsable de la virulence des pneumocoques; Pauling qualifie l'anémie falciforme de *maladie moléculaire*; Watson et Crick inventent la structure en double hélice de l'ADN (1953); Crick énonce le *dogme central* de la biologie moléculaire (l'ADN est transcrit en ARN qui est traduit en protéine, 1958); Nirenberg et coll. déchiffrent le *code génétique* (1961-6). La voie du *gène génétique* est ouverte par Berg (ADN recombinant, 1972) et Mullis (PCR: 1983-4), aboutissant à la production d'insuline humaine par des bactéries (1978) et d'albumine humaine par des plants de tabac (1988). Tentatives de *thérapie génique* (1990), premier succès sur des 'enfants-bulles' (Fischer, 2000). III. Essais de séquençage dès 1977, amélioration des méthodes (Olson, 1987). Sont séquencés: un chromosome de levure (*Nature*, 1992); le génome d'un procaryote (*haemophilus influenzae*, 1995), le génome d'un eucaryote (*Saccharomyces cerevisiae*, 1996), une région du génome mitochondrial d'un reste de néanderthalien (1997), le génome d'un nématode (*Caenorhabditis elegans*, 1998), le chromosome humain 22 (1999), un génome de plante (*Arabidopsis thaliana*, 2000), un génome de souris (*Nature*, 5 Dec 2002), un génome humain (2003). IV. Exploration de la diversité humaine: projet HapMap (2002-6), 1000 Genomes Project (2007).

« Les formes qui, dans la première génération, possèdent le caractère récessif, ne varient plus dans la deuxième en ce qui concerne le caractère; elles restent constantes dans leur descendance. Il en est autrement de celles qui possèdent, dans la première génération, le caractère dominant. Les deux tiers d'entre elles donnent des descendants qui portent les caractères dominant et récessif dans le rapport 3 à 1, et se comportent par conséquent exactement comme les formes hybrides; le caractère dominant ne reste constant que dans un seul tiers » (Mendel, 1866).

« There is no consensus of opinion amongst geneticists as to what the genes are - whether they are real or purely fictitious - because at the level at which the genetic experiments lie, it does not make the slightest difference whether the gene is a hypothetical unit, or whether the gene is a material particle. In either case the unit is associated with a specific chromosome, and can be localized there by purely genetic analysis » (Morgan, 1934).

« La fibre chromosomique contient, chiffré dans une sorte de code miniature, tout le devenir d'un organisme, de son développement, de son fonctionnement ... Les structures chromosomiques détiennent aussi les moyens de mettre ce programme à exécution. Elles sont tout à la fois la loi et le pouvoir exécutif, le plan de l'architecte et la technique du constructeur » (Schrödinger, 1944, ch. 2: cit. F. Jacob, ch. 5, p. 274).

« Chaque oeuf contient, dans les chromosomes reçus de ses parents, tout son propre avenir, les étapes de son développement, la forme et les propriétés de l'être qui en émergera. L'organisme devient ainsi la réalisation d'un programme prescrit par l'hérédité. A l'intention d'une psyché s'est substituée la traduction d'un message. L'être vivant représente bien l'exécution d'un dessein, mais qu'aucune intelligence n'a conçu. Il tend vers un but, mais qu'aucune volonté n'a choisi. Ce but, c'est de préparer un programme identique pour la génération suivante. C'est de se reproduire » (Jacob, 1970, Intr. 'Le programme')

Mendel Gregor, 'Versuche über Pflanzen-Hybriden', *Verhandlungen des naturforschenden Vereins in Brünn*, 1866, IV: 3-47; tr fr A. Chappellier, 'Recherches sur les hybrides végétaux', *Bulletin scientifique de la France et de la Belgique*, 1907, 41: 371-419; repr. in: *La découverte des lois de l'hérédité (1862-1900)*, textes choisis par C. Lenay, Presses Pocket, 1990.

Morgan Thomas Hunt, *The Theory of the Gene*, New Haven: Yale University Press, 1928. 'The relation of genetics to physiology and medicine', Nobel Lecture, 1934, *online*.

Pauling L., Itano H.A., Singer S.J. Wells I.C., 'Sickle cell anemia, a molecular disease', *Science*, 1949, 110: 543-548.

Schrödinger Erwin, *What is Life?* Cambridge: University Press, 1944 (*online*).

Jacob François, *La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*, Paris: Gallimard, 1970.

Pawliuk Robert, et al., 'Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy', *Science*, 14 Dec 2001, 294.

2. L'organisme : régularité vs. variabilité, l'ontogénèse: développement vs. évolution

Au cours des années 1970 l'unité théorique de la notion de gène s'effrite (Gros, 1986). Multiples fonctions (gènes de régulation / de structure), composition éclatée: dans les cellules eucaryotes les gènes sont fragmentés (*exons/ introns*), la redondance est considérable (bégaiement), il y a des familles de gènes (*isogènes*) présentant comme des variations sur un même thème, une hiérarchie des gènes (gènes *architectes*), et des gènes sauteurs (*transposons*: reconnus dès 1942 par McClintock). L'idée du programme est mise en question par la 'reprogrammation' du noyau lors d'un clonage. Il faut « desserrer l'étreinte que les gènes ont constituée pour l'imagination des biologistes » (Keller, 2000). L'entreprise de "réduction" a échoué (Gayon, in: *FRT*, ch. 6). La génétique n'a pas transformé la biologie en une science déductive, sûre de ses fondements physico-chimiques, et dotée de lois permettant de prédire le développement de l'organisme à partir de son génome. L'inférence de la partie au tout est imprudente. En rester à la diversité des individus? Les médecins ont une conscience aiguë de la variabilité inter- et intra-individuelle. En biologie ou paléontologie le *specimen* est volontiers pris comme représentatif de l'espèce. En embryologie expérimentale, la 'loi de Haeckel' a couvert des généralisations de l'ontogénèse à la phylogénèse... Mais loin que l'évolution soit un développement, c'est le développement qui est évolutif.

« the genes, as unit of physiological action ... are obviously not megamolecules. They are processes, or functions, not atomic edifices. [...] For convenience of speech we may continue to call gene the structure, when there is no danger of confusion, provided we keep in mind that we are using a figure of speech as when in France we use the same word for tongue and language » (Pontecorvo, 1952, p. 134).

« les gènes des eucaryotes ne sont en aucune manière, comme on l'a pensé à l'aube de la génétique, et comme on en a un peu trop propagé l'idée, des entités d'une immuable stabilité. Déjà les mutations 'mülleriennes' sont venues nous apprendre, il y a bien longtemps, que l'évolution en resculpte les motifs, les modifie et confère à l'espèce, soit un avantage sélectif, soit un désavantage qui peut confiner à la létalité du caractère et à la disparition de l'espèce. Mais ces mutations ponctuelles ne sont elles-mêmes qu'un des moteurs du changement héréditaire, comptant sans doute très peu dans les sauts de spéciation, c'est-à-dire dans ce qui fait qu'à un moment de l'histoire un nouveau phylum se crée. Non, l'ADN eucaryotique est, comme l'a bien décrit F. Jacob, le siège d'un bricolage incessant » (Gros, 1986, ch. 7, 'Le gène éclaté', p. 252-3).

« In announcing the death of the gene, I do not wish to argue that genes are not important in development. What I wish to lay to rest is the notion of the gene as a master molecule controlling and organising development. I wish to dislodge the gene from the privileged site it has occupied in our accounts of development and evolution ... I have aimed to illustrate how evolution can be narrated from a developmental systems perspective that does not privilege any component of the system » (Gray, 1992, p. 199).

« There is probably no hope to construct a general or unified concept of the gene. At best, such a concept would be an indefinite disjunctive list of many possible structures and processes » (Gayon, 2007, FRT, ch. 6, p. 91).

« in evolutionary biology sweeping generalizations are rarely correct. Even when something occurs 'usually', this does not mean that it must occur always » (Mayr, 1997, ch. 9 'The evolution of organisms', p. 206).

« although there must be quite a number of very general laws of nature that govern the development of all organisms irrespective of time and place, these have to be formulated at a high level of abstraction, and the particular way in which an organism is formed is largely contingent upon its history [...] If we are going to have an historical embryology, then we want to have a narrative account of the history of ontogenies - a series of 'biographies' in which one kind of biography replaces another within populations that form evolving lineages. The laws of nature that govern classes of ontogenies and classes of populations of lineages will help us to construct that narrative history. And because the process of development stands in such intimate relation to the process of evolution, the narrative will explain those processes in terms of each other » (Ghiselin, 1997, ch. 16 'Embryology as history and as law', p. 260).

Pontecorvo Guido, 'The genetic formulation of gene structure and action', *Advances in Enzymology*, 1952, 121-149.

Gros François, *Les secrets du gène*, Paris: Odile Jacob, 1986. [F. Jacob, 'Le bricolage de l'évolution', in *Le jeu des possibles*, Paris: Fayard, 1981, ch. 2].

Gray Russell, 'Death of the gene: developmental systems strike back', in: Paul Griffiths, ed., *Trees of Life. Essays in Philosophy of Biology*, Dordrecht: Kluwer, 1992, 165-209.

Keller Evelyn Fox, *The Century of the Gene*, Harvard: University Press, 2000; tr fr S. Schmitt, *Le siècle du gène*, Paris: Gallimard, 2003.

3. L'espèce : robustesse et historicité

Cavalli-Sforza et Feldman (2003) font le point des méthodes issues de la génétique, qui nous renseignent sur l'évolution humaine. Francisco Ayala (in: FRT, 2007) examine les résultats. Les lignées conduisant respectivement à l'homme et au chimpanzé ont divergé il y a cinq ou six millions d'années. L'examen de l'ADN mitochondrial (transmis par la lignée maternelle) conforte l'hypothèse que notre Eve ancestrale est née en Afrique, l'examen d'un fragment du chromosome Y (transmis par la lignée paternelle) conforte la même hypothèse, avec une marge d'incertitude liée au caractère fragmentaire des données; cela, à la condition de supposer que ces 'premiers parents' étaient une population d'au moins cent mille, chiffre conclu d'un examen de l'horloge moléculaire et des polymorphismes de fragments de gènes du système immunitaire (et confirmé par une simulation sur ordinateur). Cela écarte la théorie du 'goulot d'étranglement' à l'origine de notre espèce. Une remarque d'Ayala, citant Tobias (1991), signale le risque de circularité de ces raisonnements, qui de l'état des génomes en divers points du temps (selon les restes fossiles dont on dispose) infère une histoire des génomes, tandis que l'histoire des génomes (leur déploiement généalogique) explique leur état à un moment donné. En appui à la reconstruction historique, connaît-on des 'mécanismes' évolutifs généraux qui régissent l'évolution? La sélection naturelle (où l'on cherche à démêler la part des mutations aléatoires et celle des pressions de sélection) permet d'expliquer des divergences évolutives. On voit réémerger des hypothèses sur des mécanismes de convergence évolutive (mutualisme, symbiose). Mais ces mécanismes sont inférés a posteriori de constatations relatives à l'histoire, et ne dispensent pas d'une réflexion sur le statut du *lien généalogique* dans une science historique (ce que Lorenzano appelle *law of matching*, ou loi synoptique, in FRT, ch. 7).

« Le plan du chromosome préfigure le plan de l'animal » (Le Douarin, 2000, II, 3, p. 207) <colinéarité>.

« Pour un biologiste s'intéressant à l'évolution, ce qu'il y a d'intrigant dans la découverte de ces gènes *Hox* - et nous aurions pu prendre de nombreux autres exemples - est la conservation extraordinaire de ces gènes au cours de l'évolution, alors que les structures dont ils programment le développement ont changé du tout au tout. Comment expliquer cette conservation des signaux génétiques? On peut comprendre pourquoi la forme d'un oeil ou d'une aile, ou même celle d'une enzyme catalysant une réaction spécifique, est préservée au cours de l'évolution: l'oeil, ou l'aile ou l'enzyme doit avoir une forme particulière pour remplir correctement son rôle. Mais on ne voit pas pourquoi un signal de commande devrait avoir une forme particulière » (John Maynard Smith, 1998, tr fr p. 13).

« modern human mtDNA sequences coalesce in an ancestral sequence, known as mitochondrial Eve, present in Africa about 200 000 Years ago ... This Eve, however, is not the only woman from which all present day humans descend, but a mtDNA molecule from which all current mtDNA molecules descend » (Ayala, in FRT, 2007, ch. 1, p. 8).

« in order for actual humanity to possess 59 alleles of the gene DRB1, human ancestral populations must have consisted, on average, of at least 100 000 individuals during the last 2 million years ... The minimum number of reproductive individuals who could have lived at any one time would have never been smaller than between 4500 and 10 000 individuals » (Ayala, in: FRT, 1997, ch. 1, p. 14).

Petit Claudine & Prévoist Georges, *Génétique et évolution*, Paris: Hermann, 1967, 3e ed. revue 1970.

Le Douarin Nicole, *Des chimères, des clones et des gènes*, Paris: Odile Jacob, 2000.

Smith John Maynard, *Shaping Life. Genes, embryos and evolution*, London: Weidenfeld & Nicolson, 1998; tr fr A. Lesne, *La construction du vivant. Gènes, embryons et évolution*, Paris: Cassini, 2001.

Cavalli-Sforza Luca & Feldman M., 'The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution', *Nature Genetics Supplement*, 2003, 33: 266-275.

Perru Olivier, *De la société à la symbiose. Une histoire des découvertes sur les associations chez les êtres vivants*, Paris: Vrin, 2003.

Concl. Répétition vs. nouveauté

Contre l'éclipse du récit dans l'épistémologie positiviste et dans l'école des Annales, Ricoeur argumente en faveur de la *composition narrative* en histoire, comme technique de *mise en intrigue* contrastant ce que les acteurs voulaient faire et ce que les événements ont été (en particulier, les *conséquences non voulues*). Mais ce modèle (qui ne vise que l'histoire au sens étroit) n'est pas transposable aux sciences de la vie. Un philosophe de la biologie comme Sober admet qu'il a des sciences historiques (au sens large), ou plutôt qu'il y a dans toutes les sciences un mélange d'aspects historiques et nomologiques. Mais, bien qu'ayant concédé que cette distinction ne recouvre pas l'opposition entre sciences *dures* et *molles*, il privilégie la formulation de lois générales, ou de modèles d'évolution, les données historiques servant seulement à choisir le modèle le plus vraisemblable. Le schéma généalogique qui rendrait compte à la fois des répétitions et des innovations est à trouver.

« métier d'historien, épistémologie des sciences historiques et phénoménologie génétique additionnent leurs ressources pour réactiver cette visée noétique fondamentale de l'histoire que, pour faire bref, nous avons appelée *intentionnalité historique* » (Ricoeur, 1983, p. 402).

« Some sciences try to discover general laws; others aim to uncover particular sequences of historical events ... Reconstructing genealogical relationships is the goal of a historical science » (Sober, 2000, § 1.4 'Historical particulars and general laws').

Ricoeur Paul, *Temps et récit*, Paris: Seuil, 1983 (éd. poche, 3 vols, t. 1: *L'intrigue et le récit historique*).

Sober Elliott, *Philosophy of Biology*, 2nd ed., Boulder, Colorado: Westview Press, 2000.