

Lectures

Comptes rendus

Le Siècle du gène

Evelyn Fox Keller

Gallimard, 2003, 173 p.

Le livre d'Evelyn Fox Keller retrace un siècle de découvertes autour du gène. Le siècle du gène commence en 1900 avec la « redécouverte » des lois de Mendel (les lois de l'hybridation deviennent des lois de l'hérédité) et finit au début du XXI^e, avec le déchiffrement presque achevé du génome humain.

Historienne des sciences, Evelyn Fox Keller raconte la naissance, le succès puis le déclin d'un concept qui a soutenu le développement et les progrès de la biologie moléculaire. Ce récit est bien plus qu'une synthèse sur un sujet-clé de la biologie. Il nous renvoie à cette quête éternelle menée par les scientifiques, mais sans doute aussi par l'humanité tout entière, d'un mécanisme aussi simple que mythique qui expliquerait la vie, toute la vie, et pourquoi pas le monde. Ce livre nous expose aussi magistralement comment des hypothèses de travail peuvent devenir des dogmes qui handicapent la nécessaire diversité des recherches et trompent les profanes.

Le mot « gène » a été proposé en 1909 pour désigner les « facteurs unitaires » responsables de l'hérédité. Il fallait nommer le moteur d'un phénomène que certains considéraient comme le secret de la vie : la persistance de caractères individuels au cours des générations. Le concept s'imposait alors que sa réalité physique n'était encore qu'hypothèse.

Au milieu du siècle, avec Watson et Crick, les propriétés nécessaires pour définir le gène sont attribuées à une substance chimique réelle, déjà connue pour être l'un des constituants de base des chromosomes, l'ADN. La structure de l'ADN proposait en effet un mécanisme simple pour l'autoréplication des gènes et une explication également simple de la stabilité du gène : l'appariement complémentaire des bases ATCG semblait faire à la fois le travail de réplication de la molécule-mère et celui de conservation.

Cette découverte a rapidement permis l'établissement de ce que l'on a immédiatement nommé le « Dogme central de la biologie moléculaire ». L'hypothèse d'une correspondance directe entre la séquence de nucléotides d'un gène et la séquence d'acides aminés d'une protéine est en effet formulée. C'est le code génétique. Le mécanisme de la synthèse des protéines est alors décrit comme un mécanisme de transfert de l'information génétique. L'ADN et les protéines sont caractérisés comme des molécules porteuses d'information selon la règle d'or : un gène = une enzyme = une fonction. Que fait un gène ? Il fabrique (code pour) une protéine. La fonction d'un gène peut ainsi être lue dans sa structure, pour peu que l'on sache comment déchiffrer cette structure.

Comment est-on arrivé à la métaphore du programme génétique ? Dans les années 1950, on est en plein développement des méthodes de calculs et au début de l'informatique. La séquence quaternaire (avec les quatre bases de l'ADN) est facilement réductible à des séquences binaires, donc à un programme informatique. Dans le code, on voit un programme, dans l'ADN, le plan de construction de l'organisme. La logique métaphorique joue alors à plein : la vie a son programme génétique contenu dans les gènes. Un être humain peut se décrire par, ou se réduire à, une séquence de 3 milliards de bases enregistrable sur un CD ! Ce déterminisme génétique attribue une fonction à chaque gène et nie bien sûr toute influence de l'environnement biophysique ou social.

Le gène ainsi défini est alors paré de toutes les vertus. C'est la représentation quasi mythique d'une entité dotée des propriétés explicatives de la vie, dotée du pouvoir de déterminer les propriétés d'un organisme en développement et, en même temps, d'assurer la stabilité de ces propriétés d'une génération à l'autre. Le gène se présente comme le concept fondateur capable d'unifier toute la biologie.

Pourtant, très vite, cette merveilleuse machinerie va se heurter aux développements de la recherche, en particulier dans le domaine du clonage des mammifères et de la thérapie génique. Tout d'abord, va se poser la question

de l'expression des gènes. Car la structure d'un génome ne suffit pas à rendre un gène opérationnel, il faut un contexte favorable et un certain état d'activité pour permettre au gène d'exercer une fonction. On s'aperçoit que la participation d'autres agents, et pas seulement des gènes, est nécessaire pour mettre en action des gènes donnés au bon moment, au bon endroit. Par ailleurs, tout le gène n'est pas opérationnel, seulement 3 % du génome humain coderaient pour des séquences d'acides aminés ; entre des gènes fragmentés, des gènes « utiles », on trouve de l'ADN sans fonction apparente joliment appelé « ADN détritit », souvent redondant, que l'on ne sait pas classer dans les catégories traditionnelles de l'animé ou de l'inanimé. Enfin, un même gène peut être utilisé pour fabriquer plusieurs protéines différentes, selon l'environnement et la dynamique régulatrice de la cellule ; mieux encore, un gène peut même avoir des fonctions différentes dans différents organismes et à différents stades du développement et, ce que nous a appris la maladie de la vache folle, une protéine peut fonctionner de nombreuses manières différentes selon le contexte. . . Force est alors de reconnaître l'existence de réseaux épigénétiques ayant un effet rétroactif sur l'état d'activité de l'ADN. De nombreuses boucles de rétroactions entre ADN et protéines brouillent les flots d'informations. La notion de programme génétique est alors tellement mise à mal qu'on peut se demander si le programme n'est pas plutôt dans la machine de la cellule, l'ADN ne fournissant que les données à ce programme. On s'oriente aujourd'hui vers des explications où les gènes, l'organisme et l'environnement sont en interactions constantes et où l'aléatoire joue un grand rôle.

Surtout, les difficultés rencontrées par la thérapie génique nous enseignent que la connaissance du code génétique ne permet pas d'« expliquer » un organisme à partir de l'identification des protéines. Encore faudrait-il connaître le supercode génétique qui permettrait d'aller des protéines à l'organisme. Ce n'est pas parce que l'ADN d'un virus est séquencé que l'on sait guérir la maladie qu'il transmet. Pire, les chimistes notent qu'il n'y a aucune raison de considérer que les molécules d'ADN sont vivantes, ce qui est un coup dur porté à l'image du gène « secret de la vie », d'autant plus que l'on sait maintenant que l'ADN seul ne peut s'autoreproduire, et qu'à lui seul il ne peut expliquer les étapes de développement d'un organisme. La biologie ne serait plus une science de la vie mais une science des systèmes physico-chimiques.

Le livre d'Evelyn Fox Keller est particulièrement éclairant sur les ressorts de la recherche scientifique et sur les intérêts qui lui sont liés. Il explique comment des découvertes sont guidées par une vision mécaniste du monde. De même que les atomes et les molécules représentaient les unités fondamentales d'explication en physique et en chimie, de même les « éléments héréditaires

particulaires », non encore « découverts », devaient jouer le rôle d'unités fondamentales à l'explication biologique.

Par la suite, la simplicité du modèle, d'une pureté toute mathématique et en phase avec le développement des moyens de calcul, a permis de figer la découverte et d'envisager la vie comme un grand jeu de Lego, où l'organisme, entièrement produit par les informations génétiques de ses gènes, ne subit aucune influence de l'environnement biophysique et social. La démarche de connaissance pouvait alors se confondre avec l'accès à la séquence de nucléotides de l'ADN.

Ainsi donc, le concept de gène, si mobilisateur pour la construction de la génétique moderne, a aujourd'hui fait son temps et devrait être abandonné pour permettre à la science de progresser. Evelyn Fox Keller souligne combien, avec ce modèle séduisant, le discours sur le gène est devenu un outil de persuasion pour promouvoir des programmes de recherche, pour assurer des financements, pour vendre des produits de l'industrie biotechnologique. Il a favorisé un type de recherche au détriment d'autres voies. La biologie moléculaire tend à éclipser toutes les autres composantes de la biologie. On notera que ce choix de privilégier le niveau génétique a conduit à la quasi-disparition des biologistes systématiciens se consacrant à l'identification et à l'inventaire des espèces, botanistes ou entomologistes, par exemple. Les chercheurs s'intéressent peu aux changements de structure, ils préfèrent travailler sur les relations entre gène/protéine/organisme, recherches qui permettent d'assurer des publications de rang A pour chaque gène dont on aura trouvé la séquence et qui répondent immédiatement aux attentes de l'industrie.

L'invention des machines de séquençage automatique de l'ADN a été la réponse à une demande croissante de séquençage, mais l'existence de ces machines et la grande facilité avec laquelle l'ADN peut maintenant être séquencé ont fait que les problèmes sur lesquels les généticiens travaillent sont devenus ceux qui peuvent trouver une réponse dans le séquençage de l'ADN. C'est l'outil qui guide les activités. Ainsi, les limitations méthodologiques sont confondues avec les explications des phénomènes. L'indestructible affirmation selon laquelle les gènes déterminent les organismes est une conséquence de la facilité qu'il y a à induire expérimentalement des modifications génétiques majeures dont les effets sont aisément observables en situation expérimentale.

L'auteur postule avec ironie que c'est l'efficacité des manipulations génétiques, dans la fabrication d'OGM, par exemple, qui a convaincu de nombreux biologistes moléculaires du pouvoir causal du gène ! Seuls sont alors pris en compte les phénomènes qui se prêtent à cette méthode expérimentale. Si l'on peut transformer le génome sans savoir comment cela fonctionne et si quelques succès sont enregistrés, alors la définition dogmatique du gène peut encore faire l'affaire. Ainsi, en localisant le

programme dans le génome, il n'est pas nécessaire de réfléchir sur le but et l'organisation des sous-systèmes, sur les phénomènes d'auto-organisation. On ne se pose pas les questions qu'on ne peut résoudre (ou qui ne rencontreront pas de financement). Pourtant, aujourd'hui, se perçoit un retournement de situation et nous sommes sans doute au début de l'ère de la protéomique, qui s'interroge sur le rôle joué par les assemblages des protéines dans l'organisme.

La lecture de ce livre permet, à l'économiste que je suis, de rapprocher les concepts de gène et de marché. Le marché, comme le gène, est un concept séduisant par sa simplicité, propre à engendrer des modèles d'une grande pureté mathématique, répondant au désir de déterminisme, rendant compte de mécanismes puissants indépendants des facteurs externes qui expliqueraient la vie et les relations des gens entre eux. Le vecteur prix des modèles d'équilibre général n'a rien à envier à la structure en double hélice de l'ADN. Le modèle du marché-régulateur est tout aussi réductionniste que celui du gène, reposant sur les bienfaits de la propriété privée et de l'attribution de prix à tous les biens et services. Dans les deux cas, le modèle est très fortement remis en cause par les avancées théoriques comme par les observations, mais le dogme demeure toujours fort, repris par les intérêts économiques, instrumentalisé par les politiques.

Le succès rencontré par la figure du gène et la métaphore du programme génétique a été déterminant pour sa diffusion dans le grand public. Il s'en est suivi beaucoup d'incompréhensions, voire de manipulations de la société. On peut rappeler les publicités faites à la recherche d'identification des gènes de l'intelligence ou de l'homosexualité. Le gène a également biaisé l'approche de certains problèmes d'environnement : la Convention sur la diversité biologique repose tout entière sur l'idée de ressources génétiques censées générer de grands profits industriels et assurer aux populations du Sud des retombées financières pour protéger leur biodiversité. L'idée était que les plantes inconnues des forêts tropicales pouvaient receler des gènes miracles, matière première pour l'industrie pharmaceutique, et que les brevets devaient permettre aux industriels de partager les bénéfices de leurs innovations technologiques avec les populations locales détentrices des ressources génétiques. Les modèles réductionnistes du marché et du gène se rapprochent alors avec la création d'un marché des ressources génétiques. Le gène est ainsi devenu une marchandise et le recours au brevetage du vivant a été banalisé. Aujourd'hui, une plante transgénique peut être brevetée alors que seul un millionième de ses gènes, en fait une séquence d'ADN, a été modifié. Le marché réagit en conséquence et les firmes de biotechnologie affirment pouvoir mettre sur le marché des plantes génétiquement modifiées qui résoudraient le problème de la faim dans le monde. La définition dogmatique du gène et les espoirs,

jusqu'alors déçus, mis dans les thérapies géniques ne facilitent pas une adhésion informée des citoyens dans les campagnes concernant le brevetage du vivant, les OGM ou le clonage.

Catherine Aubertin

(IRD, Orléans, France)

Catherine.Aubertin@orleans.ird.fr

La Guerre secrète des OGM

Hervé Kempf

Le Seuil, coll. « L'histoire immédiate », 2003, 306 p.

Il faut le dire d'entrée : le titre de l'ouvrage ne correspond pas à son contenu. L'auteur, en effet, ignore délibérément les OGM autres que végétaux. L'omission de cette précision dans le titre est significative de la représentation commune – « médiatique », pourrait-on dire – des OGM. Elle est fort gênante, car elle introduit un biais dans l'appréciation de ce que sont ceux-ci sur un plan biologique et de ce qu'ils peuvent apporter. En faisant sienne cette confusion, l'ouvrage non seulement ne permet pas au lecteur de se forger une opinion éclairée générale à leur propos, mais contribue au contraire à renforcer ses éventuelles préventions mal fondées. Cela le conduit en outre à donner parfois une vision qui pêche par excès, en raison de son abusive généralisation, des positions des biologistes moléculaires. En effet, il passe ainsi sous silence le fait essentiel que ce sont leurs travaux qui ont conduit à des innovations capitales, fort bien venues et acceptées, dans le domaine de la santé (la production d'une hormone de croissance pure, par exemple). Ou que ce sont ces mêmes biologistes moléculaires qui ont convaincu les malades, leurs proches, les entreprises pharmaceutiques et les pouvoirs publics (qui étaient tous demandeurs) de ne pas mettre d'espoirs inconsidérés aujourd'hui dans les thérapies géniques des cancers et d'en réduire le nombre des essais cliniques. . .

Ces importantes réserves faites, prenons l'ouvrage pour ce qu'il est, c'est-à-dire une histoire des avatars qu'a connus l'introduction des plantes OGM dans la production agricole ces trente dernières années.

Comme l'indique le titre de la collection dans laquelle le livre est publié, c'est bien d'histoire – même si c'est de l'histoire récente – qu'il s'agit. Le corps de l'ouvrage porte sur la période 1970-2000, mais il est précédé d'un préambule intitulé « Racines » qui renvoie à deux événements précurseurs : l'invention de l'hybridation du maïs (début du siècle) et la naissance de la biologie moléculaire (milieu du siècle). Et il est suivi d'un rapide « Épilogue » qui permet de faire le point sur la période 2000-2003.

Il y a d'ailleurs un côté provocant dans ce dernier intitulé, car il est bien clair que l'histoire des OGM végétaux