

# Corps et complexité Pour une mouvance pragmatique du gène

Laurence Perbal  
Université libre de Bruxelles, FRS-FNRS  
Belgique

Reçu le 10-10-2010/ Accepté le 22-11-2010

**Résumé :** Depuis plus de 100 ans, les définitions du gène se sont succédées et ont évolué vers un niveau d'analyse chimique toujours plus profond. Dans l'ignorance de la nature physico-structurale du gène, les premières définitions ont été essentiellement mutationnistes. Ainsi, il a d'abord été défini par une approche mendélienne associant le gène à un trait donné, puis il est devenu un locus, puis lié aux protéines et enfin, à des éléments de protéines (acides aminés). Le gène, unité d'hérédité est devenu progressivement moléculaire. D'abord un corps moléculaire aux limites bien définies, il a ensuite subi, à partir des années 1980, un morcellement qui traduit la distribution spatiale et temporelle de l'information génétique en tant que telle. L'importance de l'épigénétique a montré que le gène n'est pas une entité moléculaire fixe et immuable. De plus, les approches épistémologiques géno-centrées de la génomique ne permettent pas de rendre compte de la complexité développementale. Il faut dès lors repenser notre façon d'appréhender le gène, reconnaître son pluralisme et valoriser son utilité pragmatique à défaut de sa stabilité référentielle. C'est la naissance du gène postgénomique. Pluralisme, pragmatisme et reconnaissance de la complexité développementale sont des caractéristiques de l'ère postgénomique.

**Mots-clés :** Epistémologie, gène, génomique, pluralisme, postgénomique

**Abstract:** For more than 100 years, several definitions of the gene were successively provided which have evolved to a deeper level of chemical analysis. Ignoring the physico-structural nature of the gene, the first definitions were mainly mutationist. Thus, it was first defined by a Mendelian approach linking the gene to a trait, then it became a locus, then associated to proteins and finally, to elements of protein (amino acids). The gene, as a unit of heredity, became slowly the molecular gene. To begin as a molecular body with well defined boundaries, it has suffered a fragmentation since the 1980s that reflects the spatial and temporal distribution of genetic information. The importance of epigenetics showed that the gene is no longer a fixed and immutable molecular body. Moreover, the gene's eye view of genomics does not take developmental complexity into account. We must therefore rethink the way we understand the gene, recognizing its pluralism and promoting its pragmatic usefulness. Pluralism, pragmatism and the respect of developmental complexity are typical of the postgenomic era.

**Keywords:** Epistemology, gene, genomics, pluralism, post-genomics



Synergies Pays Riverains de la Baltique  
n°8 - 2011 pp. 19-26

## 1. Introduction

La génétique est une discipline phare de la biologie, elle a sans doute été le domaine de recherche le plus important au 20<sup>e</sup> siècle. Elle n'a cessé de se modifier, s'enrichir, se développer et c'est notamment dans son évolution permanente que résident ses prometteuses potentialités. Les découvertes se sont accumulées, les méthodologies se sont affinées, les modèles théoriques ont été critiqués, corrigés ou remplacés et loin d'être la marque d'un désordre épistémologique, cette évolution traduit l'espérance d'un progrès.

Il y a un concept dont l'histoire est bien représentative de celle de la génétique elle-même : le concept de gène. Le gène est une entité moléculaire qu'il est difficile de définir. Depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle, les définitions ont été nombreuses, elles ont évolué en fonction des progrès faits par les chercheurs. Cette histoire est exemplaire du statut « mouvant » de la science. Les épistémologies tâtonnent, progressent, reculent, se confrontent et se corrigent. La mouvance référentielle du gène traduit une volonté de progresser vers une compréhension toujours plus profonde de ces déterminants moléculaires fondamentaux des corps vivants. C'est cette histoire mouvementée du concept de gène que je propose d'esquisser ici, grâce aux découvertes scientifiques qui l'ont influencée et aux interprétations philosophiques qui tentent de lui donner une cohérence.

## 2. Cent ans pour définir le gène

L'histoire de la génétique commence avec la redécouverte par Hugo de Vries aux Pays-Bas, Carl Correns et Erich von Tschermak en Allemagne des lois de Mendel chez les végétaux en 1901. Ces lois, proposées par un moine moldave dans l'indifférence générale au milieu du 19<sup>e</sup> siècle, expliquent la répartition statistique des traits dans les populations. Elles supposent l'existence d'unités d'hérédité, corpuscules matériels indépendants et juxtaposés, transmises à chaque génération selon des lois mathématiques précises.

En tant que tel, le concept de « gène » apparaît en 1909 dans les travaux du botaniste danois Wilhelm Johannsen. Ce dernier refuse les définitions fonctionnelles qui lient le gène à un trait particulier de façon linéaire et univoque. Pour lui, il est une unité de calcul qui n'a pas de substrat physique. Le gène se contente alors de désigner des facteurs d'hérédité supposés mais méconnus.

Dès 1910, l'américain Thomas Morgan développe la théorie chromosomique de l'hérédité. Les gènes deviennent des éléments matériels portés par les chromosomes. Thomas Morgan postule l'échange d'unités chromosomiques pendant la division cellulaire et met au point une méthode qui permet de situer approximativement la position des gènes sur les chromosomes. Ainsi, à partir de 1915, le gène devient simplement un « locus », c'est-à-dire un emplacement sur un chromosome. Thomas Morgan évite soigneusement toute spéculation sur la nature physico-chimique du gène. Il se contente de développer une approche phénoménale et mutationniste des gènes, c'est-à-dire l'étude fréquentielle de caractères mutés. Après avoir repéré une mutation, il s'agit de localiser le gène auquel il est lié.

Puisque les généticiens ignorent la nature physico-chimique des gènes, ces premières approches épistémologiques ne partent pas de la cause, le génotype (ensemble des gènes), pour aller vers l'effet, le phénotype (le trait) mais elles font essentiellement

le chemin inverse. Il s'agit d'approches dites fonctionnalistes puisque le gène est défini par la fonction phénotypique à laquelle il est censé être lié. Ainsi, l'expression simpliste du « gène de » est héritière de cette tradition. En effet, les chercheurs se trouvent face à des phénomènes qu'ils ne comprennent pas (encore) mais ils doivent cependant l'investiguer et pour ce faire, ils doivent l'appréhender expérimentalement et conceptuellement. L'expérimentation mutationniste des gènes de l'Ecole de Morgan s'explique donc par l'impossibilité pratique d'en appréhender la nature physico-chimique et elle explique l'appréhension conceptuellement équivalente des gènes, cette dernière renforçant en retour l'approche expérimentale. Il existe donc un rapport dialectique entre appréhension conceptuelle et appréhension expérimentale.

La culture épistémologique de la génétique fonctionnaliste et mutationniste est caractérisée, selon l'historien des sciences français André Pichot, par une confusion entre l'hérédité différentielle et l'hérédité absolue (Pichot, 1999 : 143). Il est question d'hérédité différentielle lorsqu'il s'agit d'observer les caractères définis uniquement par leurs variations possibles. Ce n'est pas l'hérédité du caractère « couleur de l'œil » qui est étudié mais sa modification par mutation. De fait, l'hérédité de la mutation n'est pas représentative de l'hérédité du caractère susceptible de muter, laquelle implique en général un très grand nombre de facteurs différents et renvoie à des processus développementaux incompris<sup>1</sup>. Ainsi, on ignore ce qu'est le gène et il est appréhendé en tant qu'une unité d'hérédité déterminant tel ou tel trait phénotypique capable de muter.

Dans les années 1940, les progrès de la biologie moléculaire permettent enfin d'explicitier la nature physico-chimique des gènes, remettant ainsi en question la nécessité des approches mutationnistes. En 1941, George Beadle et Edward Tatum mettent en évidence le lien existant entre les gènes et les enzymes, l'enzyme étant une protéine catalysant une réaction biochimique. C'est l'occasion d'une nouvelle définition fonctionnaliste du gène qui n'est plus mutationniste mais enzymatique. En 1944, Oswald Avery, Colin MacLeod et Maclyn McCarty découvrent que la molécule d'ADN est le support de l'hérédité. En 1953, James Watson et Francis Crick modélisent sa structure : il s'agit d'une structure en double hélice faite de la combinaison aperiodique de quatre nucléotides. Un peu plus tard, les français François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod montrent comment l'ADN se structure en « codons » pour programmer la synthèse de protéines à partir d'acides aminés et la présence d'un code de début et de fin de lecture. C'est en référence à ce codage que Jacob, Monod et Ernst Mayr avanceront en 1961 l'idée que le développement et le fonctionnement des organismes sont le produit d'un « programme génétique ». Entre 1961 et 1965, la relation entre l'ADN et la structure des protéines est comprise par la mise en évidence de l'existence et du rôle des ARNs de transfert et messagers. Tous ces événements marquent un retour vers le physico-structurel car la nature et le mode de fonctionnement du gène ne sont plus mis à l'écart. L'entité héréditaire est réellement devenue une entité moléculaire. C'est ainsi que s'est développé le concept du « gène moléculaire classique » (*classical molecular gene concept*) dans les années 1950. Il identifie un gène à un segment d'ADN qui code pour l'une des chaînes d'acides aminés qui participent à la formation d'une protéine donnée. La définition est à la fois structurelle, puisque moléculaire, et fonctionnelle, c'est-à-dire liée à une protéine donnée.

Le généticien Raphael Falk explique que depuis l'apparition du concept de gène dans les années 1900, les définitions fonctionnelles et structurelles se sont succédées et ont

évolué dialectiquement vers un niveau d'analyse chimique toujours plus profond (Falk 1986). Il a d'abord été défini par une approche mendélienne associant le gène à un trait donné, puis il est devenu un locus, puis lié aux protéines et enfin, à des éléments de protéines (acides aminés). Ce développement du concept de gène reflète le désir de focaliser les définitions du gène sur un élément unique (Stotz et al. 2004) : un phénotype, une mutation, une protéine, un enzyme, une séquence donnée d'acides aminés, etc.

La génétique a probablement été la discipline biologique reine du 20<sup>e</sup> siècle. La référence aux gènes était l'approche épistémologique centrale, autant du point de vue expérimental que conceptuel. Les « gènes de » se sont multipliés : le gène du cancer, de l'intelligence, de l'homosexualité, du crime, de la dépression, etc. Dans les années 1980 apparaît le concept de « génomique » qui représente l'activité d'identification de la séquence des nucléotides de l'ADN des cellules. A l'ère génomique, les gènes sont censés contenir les informations comprises comme instructions permettant le développement des organismes et de leurs traits.

Pourtant, les choses se sont largement complexifiées depuis les années 1970. Il a été montré que le gène n'est pas un simple segment d'ADN au sein duquel une séquence de nucléotides est en correspondance directe avec une séquence d'acides aminés. Le gène n'est pas une entité fixe et unique, il est morcelé.

Premièrement, il est composé d'éléments codants, appelés « introns », et d'autres non codants, appelés « exons ». Lors de la transcription, le passage de l'ADN aux protéines, l'ADN subit un phénomène d'épissage, c'est-à-dire que les introns sont enlevés et les exons sont liés entre eux. Ainsi, un même segment d'ADN peut engendrer différentes protéines selon l'épissage qu'il subit. De plus, il est composé de zones régulatrices et promotrices de la lecture du gène. L'étude du modèle de l'opéron, développé par François Jacob et Jacques Monod dans les années 1960, est de ce point de vue très éclairant (Morange 1994). Ce modèle fournit une explication moléculaire du mécanisme de dégradation du lactose en montrant que les gènes synthétisant la molécule capable de dégrader le lactose ne sont exprimés que dans certaines conditions. Sa synthèse est soumise à une régulation par d'autres enzymes. Dans le cas de l'opéron lactose de la bactérie *E.coli*, ces séquences sont directement en amont et il est de ce fait facile de les considérer comme des parties du gène. Cependant, chez les organismes plus complexes eucaryotes, les régions régulatrices peuvent se situer relativement loin du gène et peuvent également être impliquées dans la régulation de plus d'un gène. Troisièmement, lors de la transcription de l'ADN en ARN puis en protéine, il peut y avoir des phénomènes de régulation à chaque étape : modification de la séquence nucléotidique ou modification enzymatique de la composition des protéines. Ce sont autant de phénomènes régulateurs appelés épigénétiques. Ainsi, la définition moléculaire du gène se complexifie. Si elle se rattache à une protéine donnée, elle devrait impliquer les séquences régulatrices et promotrices qui participent à la transcription, l'édition transcriptionnelle et les phénomènes épigénétiques en général puisque tous ces éléments participent à la formation de la protéine (Stotz et al. 2004).

La philosophe américaine Evelyn Fox Keller écrit : « Loin de conserver l'information génétique, certains de ces mécanismes peuvent modifier sérieusement le contenu informationnel des gènes, et ce d'une manière qui est elle-même étroitement régulée, en fonction des besoins variables de l'organisme en développement. » (Keller, 2004 :192)

La définition structurelle du gène devient donc de plus en plus floue. Par conséquence, placer la finalité dans les organismes (information comme « in-formation » ou « instruction ») et conserver la métaphore du programme génétique ne permet pas d'expliquer le développement des organismes (Oyama et al. 2001). L'information génétique ne se situe pas dans un programme génétique instructionnel, fixe et immuable. Elle est construite au cours du développement et est dépendante du contexte. Le gène en tant que corpuscule moléculaire est morcelé dans le temps et dans l'espace.

### 3. Pluralisme conceptuel

Depuis l'importance croissante de l'épigénétique, l'enthousiasme de la génomique s'est atténué. Il ne suffit pas d'identifier les gènes pour comprendre les traits auxquels ils sont liés. La complexité développementale n'est pas de l'ordre du quantitatif génétique mais plutôt du qualitatif épigénétique. La métaphore du programme génétique n'est pas pertinente au regard de la complexité épigénétique et le développement est le résultat de l'activité de très nombreux gènes morcelés activés par les stimuli de l'environnement via les facteurs épigénétiques.

Puisque les découvertes scientifiques, les approches expérimentales et les modèles épistémologiques se déterminent réciproquement, le gène doit donc également continuer d'évoluer. Ainsi, les philosophes Paul Griffiths et Karola Stotz (2006) proposent le concept de « gène postgénomique ». Dans ce cadre, la conception moléculaire classique du gène s'intègre dans une conception moléculaire plus générale qui rend compte du fait que l'information est spatialement et temporellement distribuée. Le gène postgénomique est « l'image du produit du gène dans l'ADN », peu importe à quel point cette image est fracturée ou distribuée et combien de régulations les séquences transcrites subissent pour déterminer la séquence des éléments de protéines.

Le terme de « postgénomique » traduit le fait que les généticiens et les philosophes considèrent la génétique actuelle dans une nouvelle ère épistémologique : l'ère postgénomique (Perbal 2011). Comme son nom l'indique, elle hérite des découvertes de l'ère génomique et a pour ambition d'en dépasser les limites. Le début de l'ère postgénomique coïncide à peu de choses près avec les premiers résultats du Projet Génome Humain (HGP, Human Genome Project) au début des années 2000. Ce projet est un symbole fort des techniques et des espoirs de l'ère génomique et les résultats qu'il a produits cristallisent la nécessité de dépasser les modes d'appréhension qui la caractérisent. En effet, le génome humain contiendrait 24500 gènes (Pennisi 2003) et ces chiffres sont bien inférieurs aux premières estimations qui tournaient autour des cent mille puis des quarante mille gènes. Sur le site de l'HGP on peut lire: « This lower estimate came as a shock to many scientists because counting genes was viewed as a way of quantifying genetic complexity » (HGPI 2008). Ainsi, il y a autant de gènes chez l'humain que chez le ver *C.elegans* dont le génome contient environ vingt mille gènes (Claverie 2001). De fait, les gènes ne sont pas systématiquement des facteurs causaux majeurs. Les clés de la complexité développementale ne sont pas à chercher uniquement à ce niveau, comme le laissait parfois imaginer le géno-centrisme de l'ère génomique.

L'éclatement du gène est double. Il est à la fois la conséquence des découvertes de la biologie moléculaire et l'effet ciblé d'un phénomène plus étendu. Effectivement,

l'ère postgénomique valorise épistémologiquement le pluralisme pour des raisons pragmatiques et heuristiques : il n'est plus question de rechercher une définition unique du gène, le gène en tant que corps conceptuel est pluriel.

Raphael Falk écrit : « Aujourd'hui, le gène est [...] une unité, un segment qui correspond à une unité-fonction, définit par les besoins de l'expérimentateur. Il n'est ni discret [...] ni continu [...] ni localisé précisément [...], ni lié à une fonction claire, il n'est même pas une séquence constante [...], ni défini par des limites précises. » (Falk 1986 : 169)

Cet éclatement référentiel n'est pas source de dépréciation et le philosophe français Jean Gayon (2007) identifie même deux raisons de conserver le concept de gène. D'une part, il est un outil de communication efficace car malgré son ambiguïté, les scientifiques se comprennent même s'ils ne sont pas toujours d'accord. Par exemple, les biologistes semblent souvent penser en termes mendéliens dans le cadre des techniques génétiques traditionnelles puis en termes moléculaires quand il s'agit d'examiner des séquences localisées. Une continuité existe malgré la déconstruction. D'autre part, il est une ressource technique qui a des implications économiques non négligeables. Définir ce qu'est le « gène » n'est pas une question d'un intérêt strictement conceptuel. En effet, les premières séquences de l'ADN humain proposées par le Projet Génome Humain ont souligné l'importance de travailler avec des définitions précises pour pouvoir annoter correctement les données. Il faut évidemment commencer par savoir ce que sont les gènes avant d'être capable de les identifier et de les dénombrer.

Pour le philosophe Lenny Moss (2001), les différentes conceptualisations historiques du gène correspondent essentiellement à deux voies de classification qu'il appelle « gène-P » et « gène-D ». Le gène-P est l'expression d'une forme de préformationnisme instrumental. Il ne tient pas compte d'une séquence moléculaire précise, ni des voies moléculaires qui mènent aux phénotypes comportementaux auxquels le « gène de » apporte sans doute une contribution plus ou moins importante. Il s'intéresse plutôt à la possibilité d'étudier la transmission de ce gène comme un prédicteur du phénotype correspondant. On en parle « comme si » il produisait le phénotype. Il est une unité d'hérédité et il a un intérêt pratique. Pour exemple, le gène de l'œil blanc chez la mouche mais aussi le gène BRCA1 (*breast cancer-1*) du cancer du sein chez l'humain sont des gènes-P. Dans le premier cas, il est mendélien dans le second, il est moléculaire. A l'inverse, le gène-D est une unité transcriptionnelle, du codon start au codon stop. Il s'agit plutôt d'un outil dans les études développementales et il est indépendant des phénotypes. Ainsi, le gène N-CAM (*neural cell adhesion molecule*) est un gène-D car il est défini par la séquence moléculaire de laquelle dérive la centaine d'isoformes de la protéine N-CAM.

Les épistémologies des programmes de recherche sont locales et spécifiques. Chaque approche est caractérisée par des questions, des méthodes et des suppositions différentes. Cette diversité constitue une pluralité non unifiable de connaissance partielle (Longino 2006). Nous rejoignons sur ce point la philosophe Sandra Mitchell qui défend l'idée d'un pluralisme intégratif (2003). Elle souligne que le monde naturel est complexe, et ainsi, nos modèles devraient l'être aussi. A cause de nos limitations cognitives et pour des raisons pragmatiques ou heuristiques, nos représentations du monde sont nécessairement partielles. Les modèles sont idéalisés et imparfaits, et peuvent ou pas, refléter la plupart des facteurs causaux d'un phénomène. Elle défend

une perspective intégrative du pluralisme où l'explication devient le lieu d'intégration de différents modèles (Mitchell 2003).

Ainsi, les différentes approches épistémologiques, qu'elles soient conceptuelles, théoriques, expérimentales ou explicatives, doivent être comprises comme des entreprises complémentaires au sens où elles offrent différentes voies de compréhension d'un phénomène. A l'ère postgénomique, les programmes intégrés de recherche se multiplient : génétique et biologie de l'évolution, génétique et neuroscience, biochimie, psychologie, biologie du développement, etc. Par exemple, le *Genes to Cognition Program* (G2C) est un programme de recherche organisé en quatre étapes (Grant S.G.N. 2003) : étudier l'organisation des ensembles de gènes et utiliser la génomique, la neuroscience et l'informatique. La pluralité du gène doit permettre de créer un lien entre ces différentes étapes (Perbal 2011).

#### 4. Conclusions

Le gène est un concept qui ne peut être ni saisi ni figé dans un seul référentiel. Les usages du gène sont aussi nombreux que les champs disciplinaires qui se sont développés en génétique depuis plus de 100 ans : génétique quantitative, génétique des populations, génétique biochimique, génétique médicale, génétique des comportements ou cytogénétique. Chaque approche est caractérisée par des questions, des méthodes, des suppositions et des usages différents du gène. Ainsi, les épistémologies des programmes de recherche sont locales et spécifiques. L'ère postgénomique défend notamment l'idée que c'est en associant, et non en homogénéisant, ces différentes approches que la science progresse. Une fois la mouvance référentielle du gène acceptée et le sens utilisé clarifié, il peut être un outil pragmatique positif qui peut permettre à différents systèmes expérimentaux et à différents programmes de recherche de se rencontrer.

#### Bibliographie

- Claverie, J. 2001. « Gene Number. What if There are Only 30,000 Human Genes? » in *Science*, n° 291, pp.1255-7.
- Falk, R. 1986. « What is a gene? » in *Studies in History and Philosophy of Science*, n° 17, pp.133-173.
- Gayon, J. 2007. « How far is history of science relevant for philosophy of science? The case of the gene » in Communication orale, ISHPSSB Conference, Exeter, 28 juillet 2007.
- Grant, S.G.N. 2003. « An integrative neuroscience program linking mouse genes to cognition and disease » in Plomin, R., DeFries, J.C., Craig, I.W. et McGuffin, P. (éds.) : *Behavioral genetics in the postgenomic era*, Washington DC: American Psychological Association, pp.123-138.
- Griffiths, P.E., Stotz, K. 2006. « Genes in the postgenomic era? » in *Theoretical Medicine and Bioethics*, n° 27, 6, pp.499-521.
- Human Genome Project Information, 2008. « How many genes are in the human genome? » [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/faq/genenumber.shtml#seventh](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/genenumber.shtml#seventh) Consulté le 19 août 2011.
- Keller, E.F. 2004. *Expliquer la vie : modèles, métaphores et machines en biologie du développement*. Paris: Gallimard.

Morange, M., 1994. *Histoire de la Biologie Moléculaire*. Paris : La Découverte.

Moss, L. 2001. « Deconstructing the gene and reconstructing molecular developmental systems » in Oyama, S., Griffiths, P., Gray, R. (éds.): *Cycles of contingency, developmental systems and evolution*, London: MIT Press, pp. 85-97.

Oyama, S., Griffiths, P., Gray, R. (éds.) 2001. *Cycles of contingency, developmental systems and evolution*. London: MIT Press.

Pennisi, E., 2003. « A low number wins the genesweep pool » in *Science*, n° 300, p.1484.

Perbal, L., 2011. *Gènes et comportements à l'ère postgénomique*. Paris : Vrin.

Stotz, K., Griffiths, P. E., Knight, R. 2004. « How biologists conceptualize genes: an empirical study » in *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, n° 35, pp.647-673.

## Notes

<sup>1</sup> Certes, Thomas Morgan cite le fait que l'hérédité d'un caractère dépend de nombreux paramètres différents, tels que les facteurs environnementaux, les effets physiologiques et les interactions entre gènes. Mais dans la pratique, en raison du renforcement réciproque des modes d'appréhension fonctionnalistes, ces difficultés sont négligées et ne trouvent une place que dans les commentaires. Notons d'ailleurs que le travail d'importants généticiens du développement, tels que Conrad Waddington ou Lewis Wolpert, qui est davantage focalisé sur l'étude des similarités de l'hérédité absolue, est néanmoins fondé sur l'école mutationniste de Thomas Morgan.