

Introduction

Cela semblait autrefois si simple. L'ADN disait au corps comment fabriquer les protéines. Les instructions provenaient de chapitres appelés gènes. Les brins du cousin chimique de l'ADN, l'ARN, servaient de messagers moléculaires, portant les ordres pour les usines à protéines des cellules, et les traduisant en action. Entre les gènes s'étendent de longues portions d'«ADN poubelle», incohérent, inutile, et inerte. C'était autrefois¹.

La représentation que les biologistes se font des propriétés de l'ADN et du fonctionnement cellulaire a subi de profonds bouleversements à partir des années 1990, et surtout dans le courant des années 2000. À l'origine de ces bouleversements, la découverte inattendue d'un vaste ensemble d'ARN non codants produits à partir des génomes eucaryotes. Cette découverte a suscité une immense surprise. D'abord en raison du très grand nombre de ces ARN, dits non codants car contrairement aux ARN messagers, ils ne sont pas traduits en protéines. Des biologistes ont ainsi suggéré de délaisser l'idée d'un génome conçu comme une machine à produire des protéines, et de la remplacer par celle d'un génome qui serait une «machine à ARN²».

Mais c'est aussi l'importance des rôles biologiques assurés par les ARN non codants (ARNnc) qui a surpris. En régulant la quantité des protéines produites par les cellules, ces ARN contribuent à la régulation des principales fonctions biologiques, et en sont même, à l'instar des protéines, des acteurs majeurs. Dans ce cadre, les ARN dits régulateurs désignent l'ensemble des ARN régulant l'expression génétique, indépendamment du niveau auquel ils agissent et de leur mode d'action.

L'enthousiasme des biologistes pour les ARNnc, relayé par les médias, témoigne de l'importance des recherches portant sur cette

[1] E. Pennisi, «Shining a light on the genome's 'dark matter'», *Science* 330, 2010, p. 1614.

[2] PP. Amaral *et al.*, «The eukaryotic genome as an RNA machine», *Science* 319, 2008.

classe de molécules aux fonctions biologiques variées. L'essor de ces recherches peut étonner par sa rapidité : jusqu'à la fin des années 1990, l'intérêt pour les ARNnc à rôle régulateur était circonscrit à de rares domaines d'étude. Il ne reste pourtant aujourd'hui guère de disciplines biologiques dont les travaux ne rejoignent pas l'étude des ARNnc. De la génétique à la biologie de l'évolution, en passant par l'immunologie, la biologie du développement ou encore la physiopathologie, les ARNnc sont rapidement devenus un objet d'étude à part entière de ces disciplines. En 2010 a été créé le journal *Silence*, premier journal consacré aux ARN régulateurs³.

Les recherches sur les ARNnc fournissent des résultats dont la portée est triple, ce qui explique leur importance. Cette portée est avant tout théorique : la découverte d'un monde d'ARNnc a entraîné des modifications parfois profondes des théories biologiques, dans des domaines disciplinaires variés. C'est ensuite l'aspect technique des recherches sur les ARN régulateurs qui revêt une importance cruciale. La mise en évidence que des ARN double-brin (ARNdb) déclenchent une inhibition spécifique et puissante de l'expression des gènes, phénomène appelé interférence par ARN, ou plus simplement interférence ARN (ARNi), a rapidement été récompensée par le prix Nobel de physiologie ou médecine, décerné en 2006 à Andrew Fire et Craig Mello. Enfin, d'un point de vue thérapeutique, un nombre croissant d'essais cliniques est entrepris afin de tester l'efficacité des propriétés régulatrices des ARN dans le traitement de maladies variées. Pour toutes ces raisons, les recherches sur les ARNnc ont des répercussions sur les plans institutionnel et économique. D'une part, l'attribution de financements est facilitée lorsque les programmes de recherche intègrent les ARNnc comme objet d'étude. D'autre part, en raison de son utilisation thérapeutique, la technique d'ARNi se trouve à la base d'investissements financiers de centaines de millions de dollars par les industries pharmaceutiques.

On comprend donc aisément en quoi les travaux sur les ARNnc, et plus particulièrement sur les ARN régulateurs, peuvent constituer un matériau d'étude fascinant pour l'historien et le philosophe des sciences. Il est dès lors surprenant de constater qu'ils n'aient pas encore été l'objet d'une analyse historique approfondie, et que leurs répercussions pour les sciences biologiques aient à peine été effleurées

[3] D.C. Baulcombe & P.D. Zamore, «Welcome to *Silence*», *Silence* 1, 2010.

par les philosophes, et encore moins envisagées dans toute leur diversité. Cette lacune est ce qui a motivé l'écriture de cet ouvrage. L'objectif qui le sous-tend est ambitieux. Si nous y retraçons les grandes étapes de l'histoire des recherches sur les ARN régulateurs, nous souhaitons avant tout y montrer que ces recherches accompagnent certaines des transformations théoriques, conceptuelles et épistémologiques les plus marquantes de la biologie moléculaire contemporaine.

Dans cette perspective, l'approche historique est indispensable aux objectifs philosophiques poursuivis. Les fondements théoriques et épistémologiques de la biologie moléculaire actuelle sont en effet le résultat de transformations progressives, parfois entreprises précocement dans l'histoire de cette discipline. Il serait donc vain de vouloir expliciter ces fondements sans faire appel à des considérations historiques.

Le projet de cet ouvrage se heurte à des difficultés qu'il convient d'ores et déjà de souligner. Tout d'abord, l'histoire des recherches sur les ARNnc est récente, ce qui limite la prise de recul nécessaire au travail de l'historien. D'autre part, ces recherches se poursuivent actuellement à un rythme effréné. Certaines des conclusions philosophiques présentées ici pourraient donc voir leur portée affaiblie par un résultat ou un ensemble de résultats à venir.

En dépit de ces difficultés, notre conviction est qu'il est possible de fonder une discussion solide, aussi bien sur les aspects historiques des travaux sur les ARNnc que sur leurs implications philosophiques. Certaines caractéristiques saillantes de l'histoire de ces travaux sont en effet déjà apparentes. De plus, la tournure prise par les recherches depuis quelques années laisse à penser que les principales fonctions assurées par les ARNnc ont été révélées. Les efforts visent désormais pour la plupart à caractériser la diversité des modalités par lesquelles les ARNnc régulent l'expression génétique chez différents organismes, ainsi qu'à préciser les conséquences biologiques de cette régulation. Ils ont également vocation à évaluer l'ampleur dans le monde vivant des phénomènes biologiques impliquant des ARNnc. Il paraît donc raisonnable d'affirmer que les données scientifiques sur lesquelles est bâtie notre argumentation philosophique fournissent un panorama relativement complet des principales propriétés biologiques des ARNnc.

Les aspects philosophiques de notre analyse peuvent bénéficier aussi bien aux biologistes qu'aux philosophes. Ils s'adressent aux biologistes car il est essentiel que ceux-ci réfléchissent aux apports de leurs travaux, aux limites de leurs modèles théoriques, au sens et à la

portée des concepts qu'ils manient, aux démarches et stratégies qu'ils emploient au cours du processus de découverte, ou encore à la nature des explications qu'ils construisent. Une telle réflexion ne peut que les aider à mieux appréhender la nature de leur travail, à porter un regard critique sur les théories qu'ils développent, et surtout à ouvrir de nouvelles perspectives.

Bien évidemment, notre investigation philosophique s'adresse également aux philosophes de la biologie, et parfois plus généralement aux philosophes des sciences. Elle se veut être une contribution à la philosophie de la biologie fonctionnelle, et plus spécifiquement à la philosophie de la biologie moléculaire. La biologie moléculaire, qui domine actuellement les sciences biologiques, est l'objet d'un nombre croissant de travaux de la part des philosophes. Toutefois, la philosophie de la biologie moléculaire occupe une place encore insuffisante dans le paysage de la philosophie de la biologie, comparativement à la philosophie de la biologie évolutive⁴.

Par ailleurs, une part importante des discussions concerne la période classique de la biologie moléculaire⁵; les bouleversements profonds qui ont marqué l'étude moléculaire du vivant depuis la fin des années 1990, suite à l'essor des projets de séquençage et au développement des outils informatiques, gagneraient à bénéficier d'une plus grande attention. Dans cette perspective, les recherches sur les ARNnc sont remarquables, car elles permettent d'enrichir le débat philosophique concernant des thématiques variées, en offrant pour chacune d'elles des angles d'approche originaux par rapport aux discussions existantes.

1] De la période classique de la biologie moléculaire à l'ère post-génomique

Retracer l'histoire des travaux sur les ARNnc pose un véritable défi. L'abondance et la complexité de ces travaux imposent un délicat travail de synthèse et de hiérarchisation des données. La tâche est donc loin d'être aisée. Notre analyse historique a été guidée par le souci non pas de décrire exhaustivement les résultats et leur enchevêtrement complexe, mais plutôt par celui de faire ressortir les caractéristiques essentielles de ces résultats.

[4] T. Pradeu, «What philosophy of biology should be», *Biology and Philosophy* 26, 2011.

[5] S. Sarkar, «Genomics, proteomics and beyond», in S. Sarkar & A. Plutynski (eds.), *A companion to the philosophy of biology*, Wiley-Blackwell, 2008.