

Resituer *L'Homme neuronal* dans le contexte de la recherche biologique de son temps

Michel MORANGE

Dans cette brève introduction, je ne m'interrogerai pas à propos de l'impact de *L'Homme neuronal* sur la neurobiologie et la philosophie. Je souhaite simplement replacer l'ouvrage dans le contexte scientifique de son époque.

Avant d'être neurobiologiste, Jean-Pierre Changeux a été un biologiste moléculaire, l'un des premiers, tout au début des années 1960, à étudier les enzymes régulatrices et à proposer, avec Jacques Monod et Jeffries Wyman, un modèle dit « allostérique » pour rendre compte de leurs caractéristiques fonctionnelles particulières¹. L'activité de ces enzymes pouvait être régulée par des molécules n'ayant aucune ressemblance structurale avec celles qui jouaient le rôle de substrat. Les possibilités de régulation devenaient ainsi presque infinies, permettant au vivant d'avoir ces comportements parfaitement adaptés et finalisés qui ont fasciné les naturalistes depuis l'Antiquité. Pour cette raison, Monod pensait que la régulation allostérique était le second secret de la vie, le premier étant la structure de la molécule de l'hérédité, l'ADN². Jean-Pierre Changeux entama sa reconversion vers la neurobiologie par l'étude d'une protéine membranaire au comportement allostérique – le récepteur de l'acétylcholine –, ce qui, comme le fait remarquer plus loin Lionel Naccache, ne fut pas sans conséquences.

Je consacrerai ce texte à l'ancrage de *L'Homme neuronal* dans l'histoire de la biologie en montrant comment il fut le produit du développement

1. Jacques Monod, Jeffries Wyman et Jean-Pierre Changeux, « On the nature of allosteric transitions : a plausible model ».

2. Horace Freeland Judson, *The Eighth Day of Creation : Makers of the Revolution in Biology*, chap. 10.

de la biologie moléculaire et des transformations intervenues dans cette discipline durant les années 1960-1980. Je mettrai cependant l'accent sur son originalité par rapport au contexte dans lequel il fut conçu.

L'HOMME NEURONAL, PRODUIT DE L'ÉMERGENCE DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

S'il est difficile de donner de la biologie moléculaire une définition acceptée par tous, on peut cependant établir une liste des caractéristiques qui lui sont universellement reconnues. La biologie moléculaire est une description des phénomènes biologiques à un niveau d'organisation jusque-là ignoré, celui des macromolécules¹. Ce niveau n'est pas quelconque : c'est le lieu privilégié où structure et fonction se rejoignent et où les secondes trouvent leur explication dans les premières. Son étude a permis de découvrir les mécanismes fondamentaux du vivant. Le vitalisme en a été définitivement écarté et le vivant enfin naturalisé, c'est-à-dire expliqué en termes physico-chimiques. Les principes de fonctionnement, mis en évidence chez les organismes simples (bactéries), sont peu à peu retrouvés chez les organismes plus complexes dont l'étude moléculaire s'est développée à partir des années 1960.

L'importance des gènes n'a pas attendu le développement de la biologie moléculaire pour être reconnue. Mais la biologie moléculaire a expliqué comment les gènes déterminent, grâce au code génétique, l'ordre d'enchaînement des acides aminés dans les protéines, c'est-à-dire, indirectement, la structure spatiale précise de ces dernières. Ces protéines sont ensuite responsables, par leurs diverses fonctions d'enzymes, de récepteurs et de canaux membranaires, des caractéristiques de l'organisme, ce que les généticiens appellent son phénotype.

Au début des années 1960, biologie moléculaire et biologie de l'évolution ne se sont pas encore rencontrées, même si de nombreux biologistes moléculaires s'affirment darwiniens. La théorie moderne de l'évolution, dite « théorie synthétique de l'évolution », issue de la génétique des populations

1. Lily E. Kay, *The Molecular Vision of Life : Caltech, the Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology.*

qui s'est développée dans les années 1920-1930, émerge dans les années 1940. Elle accorde une place prépondérante à la sélection naturelle et identifie le progrès évolutif avec une augmentation de la complexité, fruit de l'accroissement du nombre de gènes. Ainsi le génome de l'espèce humaine, espèce considérée comme la plus complexe, contiendrait 150 000 gènes dont les deux tiers au moins contribueraient à la formation du cerveau. Mais le rôle des gènes y reste imprécis.

LES ANNÉES 1960-1980

Cette période est essentielle pour comprendre les caractéristiques de *L'Homme neuronal*. Elle représente un moment critique de transformation de la jeune biologie moléculaire, pourtant peu étudié et peu visible dans l'historiographie.

Les débuts sont difficiles en raison de la quasi-absence de techniques moléculaires adaptées à l'étude des organismes supérieurs. La seule approche possible est alors l'analyse de systèmes animaux modèles chez lesquels le phénomène examiné est plus simple et/ou plus facilement accessible à l'expérimentateur.

Les outils du génie génétique (ou ingénierie génétique) permettront de surmonter ces difficultés. Mis au point dans les années 1970, ils ne seront pleinement opérationnels dans les laboratoires de biologie qu'au début des années 1980. Ainsi, le clonage du premier gène participant à la synthèse du récepteur de l'acétylcholine interviendra en 1982-1983.

Les premières années sont aussi celles d'un réductionnisme moléculaire «agressif», particulièrement visible en neurobiologie. La mémoire est expliquée par l'existence de molécules-mémoires qui stockeraient dans leurs structures les souvenirs et les comportements. Les comportements complexes seraient de manière générale réductibles à l'activité de quelques «gènes du comportement». De nombreux travaux sont publiés à la fin des années 1960 et au début des années 1970 «démontrant» l'existence de ces molécules-mémoires par la possibilité de transférer des comportements d'un organisme à l'autre¹. Ces observations

1. Louis N. Irwin, *Scotophobin : Darkness at the Dawn of the Search for Memory Molecules*.

disparurent de la littérature scientifique à partir du milieu des années 1970 sans faire l'objet d'aucune explication pour les premiers succès remportés.

La notion de « programme génétique » relève aussi de ces excès réductionnistes. Elle fut introduite en 1961 par François Jacob et Jacques Monod pour désigner l'ensemble des mécanismes régulateurs qui contrôlent le fonctionnement et le développement d'un organisme¹. La même année, Ernst Mayr l'utilisa dans un cadre évolutif, lui donnant une signification plus large et moins précise : le programme génétique est la traduction dans le génome des organismes de l'action de la sélection naturelle pendant la longue histoire évolutive qui les a engendrés². Cette notion reçut des interprétations différentes. Sydney Brenner, prenant très au sérieux la métaphore informatique, consacra plus d'un an à l'étude de la programmation des ordinateurs, étape indispensable pour lui au décryptage du programme génétique des organismes. À l'inverse, cette expression fut parfois considérée comme une vague métaphore, signifiant simplement que le génome contenait « ce qu'il fallait » pour assurer la succession des étapes du développement embryonnaire.

Une autre notion, proposée par François Jacob, connut le succès à la fin des années 1970 – celle de bricolage³. Cette métaphore de l'évolution, utilisée d'abord par Charles Darwin, fut reprise par Jacob en 1977 pour rendre compte du fait que les mêmes composants moléculaires avaient pu être utilisés à de multiples reprises au cours de l'évolution pour assurer des tâches différentes. Le bricolage évolutif ne s'exerce pas seulement au niveau moléculaire : ainsi, le cerveau des mammifères est un ensemble bricolé à partir de structures différentes. Sous la plume de François Jacob, la notion de bricolage prenait une valeur péjorative qu'elle n'avait pas sous celle de Darwin. Et, en dépit de son imprécision, son succès fut immense, sans doute parce qu'elle semblait représenter un excellent rempart contre toute velléité d'interpréter l'évolution comme le fruit d'un « dessein intelligent ».

La fortune de la notion de bricolage ne doit pas masquer les difficultés apparues lors de la confrontation entre la théorie évolutive et les premières

1. François Jacob et Jacques Monod, « Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins ».

2. Ernst Mayr, « Cause and effect in biology ».

3. François Jacob, « Evolution and tinkering ».

observations issues de la biologie moléculaire. Plutôt que d'y voir la synthèse moderne qui considère l'évolution comme le résultat de l'accumulation de variations aux effets phénotypiques limités pouvant affecter n'importe quel gène, les biologistes moléculaires préfèrent y discerner l'effet de quelques mutations touchant des gènes essentiels, comme ceux de la communication ou du développement. C'est ainsi que Mary-Claire King et Allan Wilson interprétèrent les résultats de la comparaison entre les séquences génétiques de l'être humain et celles du chimpanzé : la petite distance génétique (1,5 %) qu'ils mesurèrent entre les gènes ne rendait pas compte, selon eux, de la différence considérable de morphologie entre les deux types d'organismes. Cette dernière était le fruit de la mutation des quelques gènes qui contrôlent le développement embryonnaire¹. De nombreux biologistes moléculaires se sentaient proches du généticien d'origine allemande Richard Goldschmidt qui, en 1940, avait distingué les micromutations responsables de l'adaptation à l'environnement et les macromutations à l'origine de l'évolution morphologique².

Le réductionnisme moléculaire du début des années 1960 s'effaça progressivement devant la montée en puissance de la biologie cellulaire à la fin de cette même décennie. Furent mis en évidence l'importance des signaux échangés entre les cellules et le rôle des membranes cellulaires dans la reconnaissance de ces signaux et leur transfert à l'intérieur des cellules. En neurobiologie, la synapse, zone de contact entre les cellules, prit une place majeure. Elle se trouvait être au point de convergence d'approches méthodologiques multiples : biochimique, électrophysiologique, morphologique (par l'utilisation de la microscopie électronique). Décrire la synapse en termes moléculaires était mettre au jour une structure essentielle pour le fonctionnement du système nerveux.

Le décryptage des voies de signalisation intracellulaire progressa en parallèle. Elles se révélèrent nombreuses et complexes, reliant la membrane cellulaire aux différents compartiments intracellulaires, dont le noyau. La modification de ces voies participait à la formation des tumeurs et était à l'origine de multiples autres pathologies.

1. Mary-Claire King et Allan C. Wilson, « Evolution at two levels in humans and chimpanzees ».
2. Richard Goldschmidt, *The Material Basis of Evolution*.

L'étude des cellules nerveuses, les neurones, fit apparaître un autre phénomène passé jusque-là inaperçu bien qu'essentiel à la formation du système nerveux : la mort par apoptose. Observée dès le XIX^e siècle sans que l'on y ait prêté attention, son importance fut démontrée dans le développement du nématode *C. elegans*, nouvel organisme modèle introduit en biologie du développement par le biologiste moléculaire Sydney Brenner. Grâce à cet organisme, les mécanismes moléculaires qui en assuraient la réalisation furent décrits. Il s'agit d'une mort programmée et non accidentelle, nécessaire à la « sculpture » de l'organisme¹, à sa morphogenèse et, en particulier, à la construction des connexions nerveuses au cours du développement.