

RÉDUCTIONNISMES EN BIOCHIMIE, ÉCLAIRAGE ÉPISTÉMOLOGIQUE ET DIDACTIQUE

Béatrice Desbeaux-Salviat

La biochimie nous fournit l'un des meilleurs exemples de synthèse entre différentes disciplines et entre différents niveaux d'explication où méthode analytique et modélisation se combinent de manière étroite et complexe. Historiquement, les approches réductionnistes se heurtent au vitalisme avant de vaincre les résistances, pour s'avérer certes productives mais aussi décevantes. Des créations didactiques originales, intégrant des adaptations de manipulations inventées par des biochimistes de la première moitié du xx^e siècle, font émerger chez des élèves de lycée un questionnement sur l'existence et la validité des approches réductionnistes mises en œuvre pour étudier le vivant.

Nous avons interrogé, par le biais d'interactions verbales, de débats, et de productions écrites d'élèves, l'impact de ces situations innovantes sur la confrontation et la fissuration des conceptions initiales. Elles peuvent aider à penser des phénomènes complexes et contribuer à la prise de conscience par le public scolaire, du fait que le scientifique "construit son objet d'étude", à l'abandon de l'idée qu'il explore un "donné", un domaine qui "préexiste" en "découvrant" la réalité. Elles contribuent en somme à privilégier l'aspect construit de la connaissance biochimique, ses valeurs de représentation et de distanciation par rapport au réel.

la biochimie,
une association
entre chimie
et biologie...

La chimie est-elle un outil efficace pour "réduire" le vivant ? La décomposition d'un tout en ses différentes parties suffit-elle à expliquer les propriétés d'un organe ou d'un organisme ?

Des approches réductionnistes du vivant sont fréquemment mobilisées dans l'enseignement de la biologie, mais rarement de manière explicite : on passe continuellement d'un niveau d'organisation à un autre en considérant la "molécularisation" comme une évidence. Nous envisageons d'interroger cette évidence dans le but de proposer une alternative au mode de transmission dogmatique des connaissances biochimiques, si fréquent dans les classes de lycée. La biochimie est une science dont le nom hybride suffit à évoquer une association disciplinaire entre chimie et biologie. Les références dont les enseignants biologistes de lycée classique disposent habituellement en biochimie ne leur permettent pas de mettre en œuvre une démarche prospective, ce qui les empêche parfois de gérer efficacement une séance de TP-problème. Nos observations de classes ont révélé que les élèves n'avaient pas spontanément recours à des démarches réductionnistes, lorsqu'ils étaient placés en situation d'expérimenter, et ont révélé que les obstacles à surmonter étaient multiples.

... à explorer
au lycée

Or, l'ensemble des méthodes, des démarches et leur évolution dans le domaine de construction de la science peuvent servir de référence plus ou moins explicite pour la construction des démarches et des méthodes mises en œuvre dans l'enseignement des sciences. Dans le but de mieux comprendre l'aporie fondatrice de la biochimie et la place des approches réductionnistes dans l'émergence historique de cette discipline au XX^e siècle, nous avons recherché, traduit et analysé des publications scientifiques d'importance majeure, peu connues en France. Nous avons également inventé et testé des situations pour la classe de Première S, inspirées par l'analyse et l'interprétation de ces publications.

Les résultats de cette recherche pourraient donner aux enseignants la possibilité de diversifier leurs approches en mettant effectivement la pratique expérimentale au centre de leur enseignement.

1. RÉDUCTIONNISMES : PRINCIPALES ACCEPTIONS

Le terme "réductionnisme" est polysémique; il comporte au moins trois acceptions différentes, que nous allons tenter de préciser.

1.1. Le réductionnisme théorique

Le réductionnisme théorique consiste à vouloir montrer que des théories et des lois formulées dans un domaine scientifique donné représentent des cas particuliers de théories ou de lois formulées dans d'autres domaines de la science. Quand on arrive à faire cette démonstration, on dit qu'un domaine de la science a été "réduit" à un autre. Par exemple, la biologie serait réduite à la physique, si l'on arrivait à définir tous les termes de la biologie en termes de physique, et si toutes les lois de la biologie pouvaient être déduites des lois de la physique. Des tentatives répétées de réductionnisme théorique se sont produites à l'intérieur des sciences expérimentales, mais elles n'ont jamais, selon Popper (1963), été couronnées de succès. Il ne semble pas qu'une théorie biologique particulière ait jamais pu être réduite à un système physico-chimique. Les concepts essentiels de la génétique (gène, mutation...) ou de la biochimie (enzyme, cycle...) ne sont pas des concepts chimiques et on serait bien en peine de les trouver dans un manuel de chimie.

Selon cette définition, la biologie moléculaire est réductionniste si elle peut expliquer en termes moléculaires, moyennant quelques ajustements, les observations effectuées dans les autres disciplines biologiques. Le cas est assez favorable quand il s'agit de réduire la génétique formelle à la génétique moléculaire. Cependant il est beaucoup moins aisé de

des tentatives
infructueuses
pour
subordonner
une discipline
à une autre

réduire la biologie cellulaire à la biochimie. Certes le travail des biochimistes et des généticiens se poursuit jusqu'à ce que les protéines et enzymes impliquées dans le trafic intracellulaire aient été isolées, caractérisées, clonées et séquencées. Pourtant, la compréhension des événements intracellulaires ne se fait pas directement au niveau moléculaire, mais à un niveau intermédiaire d'analyse des phénomènes, en termes de compartiments, de vésicules. L'approche moléculaire ne s'est pas substituée aux visions antérieures, elle est venue les éclairer. Il y a complémentarité entre les approches classiques et les approches moléculaires.

"La difficulté, mais également le peu d'intérêt de cette vision épistémologique du problème du réductionnisme est qu'elle a besoin, pour fonctionner, de figer la connaissance scientifique, de l'enfermer dans des cadres rigides qui ne correspondent pas à son développement anarchique." (Morange, M., 1994)

Cette vision hiérarchique entre différentes sciences tend probablement à disparaître à la faveur de nouveaux types de relations qui s'appuient sur la science telle qu'elle est et telle qu'elle progresse : moins fermée, moins centrée sur les disciplines, plus ouverte, flexible, plus apte à réagir pour s'adapter aux contingences. Ce n'est pas ce type de réductionnisme que nous envisagerons dans la suite de notre réflexion sur l'enseignement de la biochimie.

1.2. Le réductionnisme constitutif

Admettre que la composition matérielle des organismes ne diffère en rien de ce qu'on trouve dans le monde inorganique est le fondement du réductionnisme constitutif. Ce type de réductionnisme rassemble la communauté scientifique autour du même consensus. Il n'est pas l'objet de controverses. Dans ce cadre, aucun des événements et processus rencontrés dans le monde des organismes vivants n'est en conflit avec les phénomènes physico-chimiques qui concernent les atomes et les molécules. La différence entre la matière inorganique et les êtres vivants ne porte pas sur la substance dont ils sont faits, mais sur l'organisation des systèmes biologiques.

En ce sens, la biologie actuelle admet un réductionnisme ontologique : tous les biologistes sont convaincus que tous les phénomènes, aussi complexes soient-ils, observés chez les êtres vivants résultent d'interactions entre molécules. Tout ce qui se passe à un niveau "supérieur" de complexité découle des événements qui se déroulent au niveau "inférieur". Cette approche a-t-elle toujours été évidente pour les chercheurs, notamment au début du xx^e siècle ? Et qu'en est-il actuellement pour des élèves de lycée ?

le vivant
est constitué
de molécules
soumises aux lois
de la chimie

1.3. Le réductionnisme explicatif

séparer
un tout en ses
constituants
élémentaires...

Le réductionnisme explicatif consiste à affirmer qu'on ne peut comprendre un tout sans l'avoir décomposé en ses différentes parties et celles-ci à leur tour en leurs composantes, et ainsi de suite jusqu'au plus petit niveau d'intégration. En biologie, cela signifie réduire l'étude de tous les phénomènes à la molécule. *"La pratique réductionniste consiste à séparer un tout en ses constituants, avec l'espoir de trouver dans les propriétés des constituants de quoi expliquer celles du tout."* (Atlan, H., 1986)

... est une
démarche
productive...

En d'autres termes, cela reviendrait à admettre que *"la biologie moléculaire est toute la biologie"*. Il est vrai que le réductionnisme explicatif apporte parfois des solutions intéressantes : la découverte de l'ADN par Crick et Watson a éclairé la compréhension du fonctionnement des gènes. *"Pour beaucoup d'immunologistes, bien loin d'être réductrice, la molécularisation a relativisé le paradigme défensif, toujours présent, par exemple en décelant, fossilisée dans la séquence actuelle des gènes, la trace de l'interaction complexe de l'hôte et de ses parasites... La molécularisation n'a pas seulement entraîné une progression exponentielle des connaissances, elle a provoqué une intégration et des échanges accrus entre les différentes branches du savoir biologique. L'enrichissement du système immunitaire en nouveaux facteurs cellulaires et humoraux n'a donc pas eu pour conséquence la clôture du système sur lui-même, mais une intégration plus grande avec les autres systèmes physiologiques, aux confins des neurosciences et de l'endocrinologie."* (Moulin, A.-M., 1995)

... mais
décevante

À l'inverse, René Dubos (1965) a expliqué pourquoi la décomposition réductionniste est singulièrement peu productive lorsqu'on l'applique aux systèmes complexes. *"Dans la plupart des phénomènes courants de la vie, écrit-il, les parties constitutives sont si interdépendantes qu'elles perdent leur caractère, leur signification, et en fait leur existence même, lorsqu'on les sépare du tout fonctionnel auquel elles appartiennent. Pour traiter des problèmes des systèmes complexes, il est donc essentiel de rechercher des situations dans lesquelles plusieurs sous-systèmes interdépendants fonctionnent de manière intégrée."* En définitive la plus importante critique du réductionnisme explicatif trouve son fondement dans le phénomène d'émergence, qui se traduit par le fait que les systèmes ou niveaux hiérarchiques inférieurs ne fournissent généralement que des informations limitées sur les caractéristiques et les processus de haut niveau. Une analogie est peut-être plus parlante : on ne peut interpréter l'image d'un journal en ne regardant qu'une série limitée de points la constituant.

C'est ce qu'Ayala a appelé le réductionnisme méthodologique : l'approche moléculaire serait plus "efficace" que d'autres approches plus globales des systèmes vivants et par conséquent souhaitable. Dans les années 1930 à 1940, les

membres de la fondation Rockefeller incitèrent de nombreux physiciens à se pencher sur les problèmes biologiques avec des méthodes et des techniques dérivées de la physique moderne. Ils étaient convaincus que l'approche réductionniste était la plus utile pour élucider les phénomènes du monde vivant.

Les partisans du réductionnisme méthodologique sont généralement adeptes du réductionnisme ontologique. Mais la réciproque n'est pas toujours vraie. On peut penser que tout est explicable en termes de molécules sans être persuadé que la méthode réductionniste est toujours la mieux adaptée, la plus adéquate pour résoudre les problèmes de la biologie.

1.4. Réductionnisme contre anti-réductionnisme

Réductionnisme contre anti-réductionnisme, ce conflit au cœur de la culture scientifique, né au XIX^e siècle, interpelle toujours la communauté scientifique.

Dans *“La logique du vivant”*, François Jacob présentait deux grandes tendances en biologie, deux attitudes qui finissaient par s'opposer radicalement. La première pouvait être qualifiée d'intégriste ou d'évolutionniste. Pour elle, non seulement l'organisme n'est pas dissociable en ses constituants, mais il y a souvent intérêt à le regarder comme l'élément d'un système d'ordre supérieur, groupe, espèce, population, famille écologique. Cette biologie s'intéresse aux collectivités, aux comportements, aux relations que les organismes entretiennent entre eux et avec leur environnement. Le biologiste intégriste refuse de considérer que toutes les propriétés d'un être vivant, son comportement, ses performances peuvent s'expliquer par ses seules structures moléculaires. Pour lui, il est impossible que la biologie se réduise à la physique et à la chimie. Non qu'il veuille invoquer l'inconnaissable d'une force vitale, mais parce que, à tous les niveaux, l'intégration donne aux systèmes des propriétés que n'ont pas leurs éléments. *“Le tout n'est pas seulement la somme des parties.”*

Malgré l'apparente diversité des différentes branches qui la constituent, la biologie s'est probablement unifiée au cours des dernières années. Le vitalisme sous toutes ses formes a été totalement éradiqué. Désormais, biologie fonctionnaliste et biologie évolutionniste ne s'excluent pas. Beaucoup de biologistes moléculaires étudient maintenant des problèmes évolutifs, tandis que de nombreux biologistes évolutionnistes s'intéressent désormais à des problèmes moléculaires.

La biologie a les objectifs (1) suivants :

– elle cherche à organiser la connaissance de manière systématique, s'efforçant de découvrir des relations entre phénomènes et processus;

la biologie n'est pas réductible à la chimie

(1) Objectifs définis par Ayala, F. J. (1968).

la biologie a
des spécificités

- elle s'efforce de fournir des explications aux conditions dans lesquelles se produisent certains événements;
- elle propose des hypothèses explicatives qui peuvent être testées, c'est-à-dire éventuellement infirmées. Plus généralement, elle tente, comme d'autres sciences de ramener l'immense diversité des phénomènes et processus de la nature à un petit nombre de principes explicatifs.

Au XIX^e siècle, le biologiste allemand Ernst Haeckel s'insurgeait contre l'obligation de considérer toute science comme semblable à la physique ou fondée sur les mathématiques.

Désormais, la biologie s'est émancipée. Il est admis que la complexité des systèmes biologiques diffère de ce qui existe dans le monde inanimé. *“Tout système organique est si riche en rétroactions, dispositifs homéostatiques et voies potentielles multiples, que sa description complète est tout à fait impossible.”* (Mayr, E., 1982, p. 69). De plus, rien n'existe dans le monde physique qui ressemble à des programmes génétiques ayant évolué historiquement.

la biologie
prend en
compte la
complexité

Au lieu de formuler des lois, les biologistes tirent de leurs résultats particuliers des généralisations auxquelles ils donnent souvent la forme d'un ensemble de concepts. Les processus d'émergence - l'apparition de nouvelles qualités ou propriétés imprévues à des niveaux d'intégration supérieurs dans les systèmes hiérarchiques complexes - sont infiniment plus importants dans le monde vivant que dans le monde inanimé. Pour ces raisons, les différences entre sciences physiques et biologiques s'accroissent au niveau des stratégies de recherche et des modèles explicatifs.

“Un physicien confirmé qui s'informe pour la première fois des problèmes de la biologie est déconcerté par le fait qu'il n'y pas de 'phénomènes absolus' en biologie. Toute chose est liée au temps et à l'espace.” (Delbrück, M., 1949)

On ne peut résoudre certains problèmes biologiques sans disséquer les systèmes en leurs composants, mais alors, leur destruction pour les besoins de l'analyse rend très difficile la compréhension de la nature de toutes les interactions et de leurs mécanismes de contrôle. Pour comprendre les systèmes biologiques complexes, il est nécessaire de faire coopérer les approches réductionnistes et émergentes. Cela ne va pas sans poser un certain nombre de difficultés, parfois considérables, qui prennent une importance majeure dans le domaine de la biochimie.

2. RÉDUCTIONNISMES ET ÉMERGENCE HISTORIQUE DE LA BIOCHIMIE EN TANT QUE DISCIPLINE CONSTITUÉE

confrontation
entre deux
traditions de
recherche

En matière de recherche scientifique, chaque pays et chaque discipline possède ses propres traditions qui dépendent des différents domaines de connaissance. Ces traditions reposent en particulier sur un ensemble de préjugés, de conceptions et de suppositions concernant le monde de l'expérience. Ainsi, les scientifiques construisent des systèmes théoriques et méthodologiques, paradigmes fondés sur un mode de résolution des problèmes définissant implicitement la façon dont ils "voient" le monde.

Tout paradigme peut être évalué ou au moins caractérisé par trois critères, identifiables par trois questions :

– Le premier est de "nature ontologique" : Quel est le type de connaissance à acquérir ? Quelle est la "réalité" considérée comme but de la recherche ?

– Le second critère est de "nature épistémologique" : Quelles sont les caractéristiques de la relation qui lie le chercheur et la connaissance ?

– Le troisième est de "nature méthodologique" : Comment le chercheur doit-il entreprendre sa recherche ?

Une fois qu'ils se sont soumis à un paradigme par le processus de l'éducation, les scientifiques s'attacheront à résoudre les problèmes en apportant des solutions qui renforcent et amplifient ce paradigme au lieu de le remettre en question. Rendre explicites les conceptions et préjugés qui sont la base de ses connaissances ne revêt que peu d'intérêt pour le scientifique éduqué dans une tradition intellectuelle unifiée ne concernant généralement qu'un seul domaine de la recherche. Quand cette recherche se trouve à l'interface entre plusieurs traditions disciplinaires, il est fréquent que ces paradigmes soient remis en question, ne serait-ce que parce qu'un nouveau consensus est nécessaire (il s'agit de combiner différentes approches disciplinaires).

2.1. Le fonctionnement physico-chimique du vivant

En 1847, lorsque le chimiste, physicien, médecin et physiologue Helmholtz (2), qui domine l'université allemande au moment où elle devient le modèle et le centre de la science européenne, déclare que "*tous les phénomènes de la nature doivent être ramenés au mouvement de particules matérielles possédant des forces motrices invariantes, dépendant seulement de leur situation spatiale*", la plupart des physiologues

(2) Auteur de l'ouvrage "*Über die Erhaltung der Kraft*".

les conceptions
mécanistes
du XIX^e siècle

de la puissante école allemande partagent cette opinion. Pour Liebig, Ludwig, Müller, Virchow et leurs collaborateurs, le fonctionnement physico-chimique de l'organisme vivant est soumis aux mêmes lois que la matière inanimée, et doit être étudié dans les mêmes termes. Le concept mécaniste, mathématisable parce qu'il n'attribue à la matière que des propriétés spatio-temporelles, a largement diffusé en dehors de sa région d'origine. À cette époque, les scientifiques n'excluent cependant pas l'intervention d'une "force vitale" susceptible de rendre compte de la spécificité du vivant et de son développement, mais comme cette force n'intervient pas de manière causale, elle n'est pas objet de science. Le vitalisme, largement accepté par les milieux scientifiques du XIX^e siècle, constitue une conviction subjective associée à une activité scientifique objective essentiellement réductionniste. Malgré les divergences d'opinions entre les représentants des différentes disciplines scientifiques, un terrain d'entente avait pu être délimité.

2.2. La biochimie, une discipline hybride

la biochimie
débuté par
des recherches
structurales...

La biochimie a pour but d'expliquer en termes de chimie les propriétés physiologiques des êtres vivants. Les racines lointaines de la biochimie remontent bien avant le XIX^e siècle. À l'origine toutefois, la biochimie n'était pas séparée nettement de la chimie organique et la recherche en biochimie était généralement effectuée dans les instituts de chimie. Les premiers travaux de biochimie avaient peu à voir avec la biologie; ils consistaient simplement en travaux de chimie sur des composés extraits d'organismes vivants (par exemple, extraction de l'élément phosphore des urines, interprétation par Pasteur de l'isomérisation optique à partir de l'acide "racémique" (3)) ou, au mieux sur des composés ayant une importance dans les processus biologiques (glucose, acide citrique...). Il s'agissait donc au départ de recherches structurales sur des réactions de chimie générale.

Certains résultats de la recherche en biochimie ont une importance considérable pour le biologiste. *"L'un d'eux est l'élucidation, étape par étape, de certaines voies métaboliques (par exemple le cycle de l'acide citrique), ainsi que la démonstration finale que chaque étape est normalement contrôlée par un gène spécifique."* (Mayr, E., 1982, p. 127). Le travail sur les gènes n'appartient déjà plus au champ de la biochimie, mais à celui de la biologie moléculaire, issue du croisement de la biochimie et de la génétique.

Dans les programmes scolaires français, pour diverses raisons (entre autres parce que la biochimie classique n'est

(3) Les êtres vivants sont constitués, pour les molécules asymétriques, exclusivement d'un seul des deux isomères optiques possibles (oses de la série D, acides aminés de la série L).

... puis la
biochimie
s'intéresse au
métabolisme

pas une science dans laquelle des Français se soient illustrés), la biochimie est phagocytée aux dépens de la biologie moléculaire (sous-entendu "du gène"). Pourtant, on ne peut pas nier son importance dans la compréhension des "causes proximales" du vivant en tant que conséquence du "ballet" des molécules qui se détruisent et se construisent. Rappelons que, selon Ernst Mayr, les *causes proximales* concernent les fonctions de l'organisme et de ses parties, ainsi que son développement, de la morphologie fonctionnelle jusqu'à la biochimie, alors que les *causes ultimes* (évolutives ou historiques) tentent d'expliquer pourquoi un organisme est comme il est. Les causes proximales sont en relation avec le décodage du programme génétique d'un individu donné ; les causes ultimes concernent les changements du programme génétique au cours du temps et les raisons de ce changement (4).

La biochimie constitue actuellement l'une des branches fondamentales de la biologie. Autrefois limitée à la reconnaissance des espèces chimiques des organismes, la biochimie, avec la naissance de la chimie organique et l'apparition du concept de molécules, se détache de la chimie au XIX^e siècle, lors de l'avènement de la théorie cellulaire (5), pour s'interroger sur les processus de synthèse et de transformation des constituants des êtres vivants, autrement dit sur leur métabolisme. Elle s'occupe d'approcher la connaissance des structures ultramicroscopiques des cellules, en rapport avec leur rôle dans le déroulement et la régulation du métabolisme.

Les premières décennies du XX^e siècle ont été marquées, dans le domaine biochimique, par un développement remarquable des études relatives au métabolisme intermédiaire. Nous avons recherché quel était l'état d'avancement de cette discipline en 1913, alors qu'elle commençait tout juste à être autonome. Nous pouvons ainsi mesurer et mieux comprendre la distance qui nous sépare de l'époque actuelle, où la pratique de dosages (appliqués aux tests immunologiques, aux analyses de sang), l'utilisation de médicaments efficaces issus de recherches biochimiques font partie de la vie quotidienne. "Loin de perdre leur intérêt, ces études se prolongeront certainement encore longtemps par la mise en jeu des méthodes expérimentales 'à même l'organisme' préconisées par Claude Bernard." (Florkin, M., 1984)

-
- (4) Ernst Mayr (1982, p. 76), distingue les sciences physiologiques au sens large qui étudient les *causes proximales* des phénomènes biologiques, de l'histoire naturelle qui s'occupe des *causes ultimes* des phénomènes biologiques, liées à l'évolution des espèces.
- (5) En 1839, T. Schwann définit le concept de cellule, et introduit en biologie la théorie moléculaire, car il considère les cellules comme des assemblages de molécules. Schwann remplace les diverses "forces vitales" des organes par la seule intervention des lois de la physique et de la chimie.

2.3. Les paradigmes fondateurs de la biochimie

En 1914, l'Université de Cambridge, en Grande-Bretagne, fonde une chaire de biochimie. Sir Frederick Gowland Hopkins (1861-1947) en est le premier titulaire.

au début
du xx^e siècle,
de statique,
la biochimie
devient
dynamique

Afin de mieux connaître les conditions d'émergence de la biochimie, nous avons traduit et analysé une conférence programmatique de Hopkins (6) prononcée et écrite en 1913. Elle est enrichissante à deux points de vue : en effet, elle ouvre sur l'avenir de la biochimie après cette époque, en même temps qu'elle consigne le passé. Elle permet de comprendre dans quelle logique s'insèrent les travaux des biochimistes de la première moitié du xx^e siècle : on passe d'une biochimie statique à une biochimie dynamique. En outre, elle est rédigée par un scientifique qui a joué un grand rôle dans la vie personnelle de nombreux biochimistes, en particulier dans celle de Hans Adolf Krebs, inventeur du cycle de l'acide citrique (7). À cette époque, la biochimie devait éviter un double écueil : d'une part se contenter d'une vision réductionniste des phénomènes, d'autre part se laisser submerger par le spectre encore présent du vitalisme. Hopkins fait prendre conscience des lacunes, de l'inexploré et suggère des pistes pour de futures recherches (8).

L'analyse de ce texte apporte un éclairage sur les choix à effectuer dans un cadre didactique.

Des données précises situent le cadre des travaux des biochimistes :

- la chimie structurale simple suffit à rendre compte de la composition et du fonctionnement du vivant ; la matière vivante ne peut plus être considérée comme constituée d'une molécule géante ou "biogène" très labile ;
- les enzymes sont responsables de la totalité des réactions chimiques se produisant dans la cellule vivante ;
- la cellule vivante est un système différencié ou coexistent des phases de constitutions différentes et la vie est l'expression d'un équilibre particulier ;
- pour identifier les produits intermédiaires du métabolisme, il serait erroné de continuer à s'intéresser aux produits qui s'accumulent dans les tissus ;

Hopkins,
en 1913, en fait
un éclairage
précis et
prospectif

-
- (6) Ce scientifique a obtenu le prix Nobel de médecine (avec Eijkman) en 1929 pour ses travaux sur les vitamines stimulant la croissance.
- (7) Il sauve la vie de Krebs, juif allemand, en lui offrant la possibilité de fuir l'oppression nazie en 1933. Entre 1933 et 1935, il accueille six réfugiés d'Europe centrale dans son laboratoire de Cambridge. La forte conscience sociale de Hopkins, qui lui coûta des sacrifices personnels importants, mérite d'être soulignée.
- (8) Le texte original de l'article de F.G. Hopkins et la traduction que nous en proposons sont publiés dans la thèse de doctorat de Béatrice Desbeaux-Salviat (1997). Un résumé de cette conférence respectant l'ordre chronologique d'exposition des idées figure en annexe de cet article.

– parmi les produits administrés, seuls ceux qui seront pleinement métabolisés pourront être considérés comme des intermédiaires du métabolisme.

La biologie est maintenant si vaste et si diversifiée qu'elle ne peut plus être dominée par un seul type de démarche. Pourtant, celle qui constitue le moteur essentiel de l'enseignement de la biologie au lycée est une démarche expérimentale. Les caractéristiques de ce type de démarche ont déjà fait l'objet de nombreuses recherches en didactique. Nous nous sommes plus particulièrement intéressée à la prise en compte d'approches réductionnistes explicites et argumentées dans la mise en œuvre de séquences d'enseignement avec des élèves de 15 à 18 ans.

3. RÉDUCTIONNISMES ET DIDACTIQUE DES SCIENCES : LE CAS DE LA BIOCHIMIE AU LYCÉE

Nous venons de voir que l'objet fondamental de la biochimie était de décrire, de comprendre, de rendre compte des implications physiologiques et pharmacologiques des réactions chimiques du vivant, c'est-à-dire du métabolisme. Il est important de faire comprendre aux élèves comment l'être vivant s'organise et prospère à partir d'un environnement pourtant radicalement différent de lui, mais avec lequel il réalise des échanges permanents. La troisième partie de cet article aborde la scolarisation de démarches et de concepts biochimiques. À partir de questionnaires d'élèves et d'observations de classe, des obstacles sont repérés et analysés.

penser
la scolarisation
des démarches
et concepts
biochimiques

3.1. Identification des obstacles rencontrés par les élèves

Articuler différents registres (expérience, modélisation, conceptualisation) dans une séquence d'apprentissage, nécessite de jouer la transparence vis-à-vis des élèves en mettant clairement en évidence les éléments de rupture et les relations dialectiques entre le donné phénoménologique et la conséquence de l'analyse scientifique de ce donné. Montrer l'écart entre le référent empirique et la théorie plutôt que de tenter à tout prix de le masquer relève d'une volonté de rester fidèle aux valeurs que l'on souhaite transmettre à travers l'enseignement scientifique et qui s'opposent aux idéologies, aux dogmes.

Dans le but d'évaluer leurs connaissances en biochimie et pour repérer des obstacles, nous avons proposé un questionnaire à choix multiples à 148 lycéens ayant suivi un enseignement dépourvu de pratique expérimentale. L'analyse des résultats révèle que, derrière les mots savants qu'ils retiennent, les élèves n'ont pas intégré le savoir que les professeurs étaient censés leur faire passer. Les connaissances se

l'analyse
d'un QCM
proposé
à 148 élèves
montre...

bornent souvent au champ lexical, mais rares sont les adolescents qui accèdent au contenu sémantique. Nous donnons ci-dessous un extrait du questionnaire.

Tableau 1. Questionnaire à choix multiples distribué aux élèves de lycée

<p><i>Cochez les affirmations correctes</i></p> <p>1. On nomme métabolisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent au sein des êtres vivants • l'ensemble des réactions physiologiques d'un individu • la dégradation des nutriments dans le tube digestif • le dégagement de CO_2 et l'absorption d'O_2 dans les poumons • la croissance et le développement d'un organisme <p>2. Le CO_2 dégagé par la respiration provient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de l'oxydation des atomes de carbone contenus dans les nutriments minéraux • de l'oxydation des atomes de carbone contenus dans les nutriments organiques • d'un ensemble de décarboxylations de substances dans les mitochondries • de réactions hyaloplasmiques anaérobies de glycolyse • de l'oxydation de diverses substances dans l'épithélium pulmonaire <p>3. L'O_2 absorbé par les poumons</p> <ul style="list-style-type: none"> • est distribué à l'ensemble des cellules de l'organisme • permet uniquement l'oxydation des substances organiques dans les poumons • constitue le dernier accepteur d'électrons et de protons dans la chaîne respiratoire mitochondriale • réagit directement avec le carbone des substances organiques pour former le CO_2 <p>4. On nomme oxydation d'une substance A :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'ensemble des réactions chimiques où interviennent l'atome d'oxygène et la substance A • des réactions chimiques au cours desquelles la substance A gagne des protons • des réactions chimiques au cours desquelles A perd des protons • des réactions chimiques au cours desquelles A perd des électrons • des réactions chimiques au cours desquelles A gagne des électrons <p>5. Les réactions chimiques dans l'organisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sont toujours des réactions d'oxydation • sont presque toujours catalysées par des enzymes • sont toujours réversibles, c'est-à-dire qu'elles coexistent avec la réaction inverse • consomment toujours de l'énergie fournie par l'ATP • ont pour chacune d'entre elles une localisation cellulaire précise
--

Les circulaires ministérielles mettent l'accent sur la nécessité d'appréhender la démarche scientifique, de développer la curiosité, d'apprendre à apprendre aux élèves plutôt que de leur faire accumuler des savoirs et des définitions. Que faire pour que les élèves participent davantage à leurs apprentissages ? Faire comprendre le fonctionnement scientifique, ses exigences et ses limites est probablement un des rôles de l'enseignement scientifique. La compréhension de ce méca-

nisme dialectique de va-et-vient entre modélisation (ou théorisation) et confrontation expérimentale devrait constituer un axe fort de cette culture scientifique minimale.

Les connaissances en chimie sont sources d'obstacles et entravent la compréhension du concept de voie métabolique. L'analyse des questionnaires a révélé que les élèves se bornaient à citer des noms, des étiquettes qui ne signifiaient rien d'opérationnel pour eux : par exemple, 21 % des élèves font intervenir à tort le cycle de Krebs dans la glycolyse, 6 % dans la photosynthèse. L'obstacle verbal décrit par Bachelard (1938) est partout présent. En Terminale, 16 % des élèves interrogés pensent que le dioxygène absorbé par les poumons réagit directement avec les atomes de carbone des substances organiques pour former le dioxyde de carbone, alors qu'il provient d'une décarboxylation catalysée par une décarboxylase. Cette erreur est probablement liée à l'interprétation de l'équation-bilan de la respiration assimilée à une combustion. Les élèves reproduisent la pensée la plus simple, proche de la pensée de Lavoisier. Cette représentation des

...qu'au lycée,
les connaissances
de chimie
s'érigent parfois
en obstacles

Tableau 2. Mise en relation entre les objectifs du programme et les difficultés repérées

Objectifs annoncés dans les programmes de lycée (connaissances à acquérir)	Difficultés, obstacles rencontrés par les élèves	Pistes de remédiation
réactions biochimiques déshydrogénation décarboxylation oxydoréduction	non maîtrise du concept de réaction chimique élémentaire, alors qu'il s'agit d'appréhender un ensemble de réactions chimiques coordonnées (caractéristique du vivant)	expliciter les points communs et les différences entre approche chimique et approche biologique travailler le concept de vivant
conversion énergétique	absence de rattachement à des pratiques de référence absence de référent empirique absence de représentations mentales disponibles confusion entre modèle et réalité	travailler la modélisation, l'articulation entre référent empirique et théorie

phénomènes biochimiques soulève un problème de la biologie énoncé par Hopkins en 1913 : ce n'est pas la réaction la plus évidente sur le plan de la chimie qui correspond aux processus effectivement observés dans les systèmes vivants. L'enseignement reçu par les élèves consistait en une sensibilisation exclusivement théorique aux concepts de la biochimie métabolique. Cette constatation nous a incitée à construire des activités pratiques pouvant interagir avec les obstacles identifiés.

3.2 Mise en place d'une situation-problème et résultats obtenus en classe

Johsua et Dupin (1989) ont constaté que l'influence dogmatisante du professeur était moindre dans les classes où existent entre les élèves des débats réels portant sur la validité des explications scientifiques.

Dans cette perspective nous pensions que des expériences intégrant des protocoles expérimentaux de biochimistes des années 1930 fourniraient l'occasion de développer l'utilisation des modèles et d'en montrer les limites, de les sophistiquer en fonction des besoins, mais aussi de comprendre qu'une découverte scientifique naît dans un contexte donné (9). Par exemple, le cycle de Krebs (10), essentiellement présenté dans les manuels sous une forme dogmatique, serait appréhendé d'une autre façon si on intégrait des activités visant explicitement à favoriser chez les élèves une réflexion sur leur propre savoir et ses modes de production. Les élèves pourraient ainsi acquérir un sentiment de sécurité ou un confort intellectuel, non plus fondé sur la conservation d'un connu immuable et statique mais sur l'aptitude à traiter de façon dynamique des informations nouvelles et à remanier leurs représentations.

Le but recherché ici n'était pas d'enseigner la version achevée d'une voie métabolique, mais de provoquer un questionnement des élèves sur le vivant et les démarches réductionnistes. Notre choix didactique visait à enrichir le référent empirique pour faire prendre conscience des liens, mais aussi du décalage entre l'objet scientifique construit et la réalité expérimentale.

la transposition
d'expériences
historiques
relance le
questionnement
des élèves...

-
- (9) Le détail des situations expérimentales proposées est relaté dans : Desbeaux-Salviat, B., Salviat, N., Coquidé, M. (1997).
- (10) Le cycle de Krebs a pour rôle essentiel, mais non exclusif, l'oxydation d'une substance provenant de la dégradation des lipides et des glucides, l'acétyl-coenzyme A. Il est considéré comme le carrefour des voies métaboliques. Le dioxyde de carbone que nous rejetons quand nous respirons, provient de réactions chimiques du cycle de Krebs.

Cette recherche permettait de renouveler le champ des investigations expérimentales en Première S à propos de *“Quelques aspects du métabolisme énergétique”*. Les données historiques ont servi à élaborer une construction didactique utilisant l'expérimentation assistée par ordinateur.

... favorisant
des activités
pratiques
avec des outils
variés...

Les élèves se sont d'abord familiarisés avec les outils : mesure de l'activité respiratoire avec un oxymètre relié à une interface d'acquisition de données numériques, elle-même reliée à un ordinateur (dispositif ExAO). Les expériences ont été préalablement effectuées avec des levures et des algues. On se propose d'étudier si un muscle respire. La situation exige d'argumenter et de développer les conceptions des élèves sur la notion de vivant.

Une expérience adaptée des protocoles mis en œuvre par Krebs en 1937 est proposée aux élèves de Première S. Cette expérience aide à résoudre des problèmes en relation avec des pratiques sociales de référence : la greffe d'organes, l'effet de certains poisons, l'utilisation des aliments par les tissus vivants (les cellules dégradent-elles n'importe quelle substance organique pour se procurer de l'énergie ?)... Elle vise aussi à aider les élèves à “naviguer” entre les différents niveaux d'organisation du vivant.

Les contraintes de la faisabilité en classe conditionnent le choix du matériel requis pour expérimenter ainsi que les modalités d'expérimentation. Nous avons utilisé de la viande de volaille broyée, facile à trouver en boucherie. Les plans expérimentaux devaient permettre la réalisation d'un grand nombre de manipulations identiques permettant une analyse statistique, un traitement des écarts entre les résultats obtenus dans des conditions apparemment identiques ou des écarts par rapport au modèle théorique attendu.

... sur des
objets
biologiques
réels...

Il ne s'agissait pas d'élucider la totalité des phénomènes chimiques mis en jeu : on se contentait d'analyser les entrées et les sorties, en acceptant des boîtes noires. Une comparaison à des témoins fut instituée de manière spécifique. Des comparaisons au fonctionnement d'autres niveaux d'organisation de l'être vivant (fractions acellulaires, cellules, organe, organisme) furent mises en place. Il s'agissait de rendre visible l'invisible par des marqueurs, des amplificateurs, de tenter de rétablir l'état initial après modification (réversibilité expérimentale), d'avoir la possibilité d'imposer des modifications internes ou externes.

Ces séances avec les élèves nous ont donné l'occasion de travailler explicitement le concept de modèle biochimique. Dans ce cadre-là, le modèle est une construction de l'esprit correspondant à une certaine idée que l'on se fait du réel à étudier, dont il donne une explication partielle et provisoire. Il permet aussi de faire des prévisions. Dans les modèles physiques étudiés au lycée, on imagine généralement un certain nombre de paramètres supposés indépendants les uns des autres. On en fait varier un seul et on maintient fixes

ou constants les autres, en supposant implicitement qu'on les a tous désignés. Mais, en biologie, on n'est jamais certain d'avoir désigné tous les facteurs agissant (c'est l'un des sens du témoin). De plus, la plupart des facteurs sont interdépendants, organisés en chaîne, en réseau, en système.

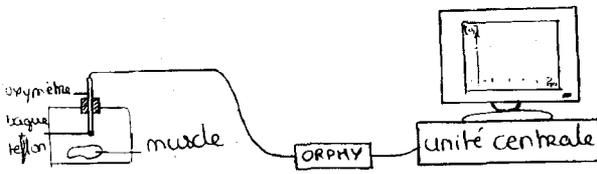
Les élèves étaient invités à proposer des protocoles expérimentaux permettant de tester si les muscles consommaient ou non du dioxygène. Spontanément, aucun élève n'a pensé à broyer le muscle pour augmenter la surface d'échanges avec le milieu.

Document 1. Production d'élève n'ayant pas encore pris connaissance des protocoles expérimentaux de biochimiste

Protocole permettant de tester si un muscle est vivant ou non

Hypothèse : un muscle respire car c'est-à-dire qu'il absorbe du O_2 & rejète du CO_2

Expérience :



Après avoir étalonné la sonde à oxygène, on la place dans un bocal étanche contenant 1 muscle préalablement extrait d'un organisme quelconque. Cette sonde reliée à l'ORPHY puis à l'ordinateur permet de mesurer la concentration d' O_2 dans le bocal. Si la concentration d' O_2 reste stable alors le muscle ne rejète ^(cours de l'oxygène) pas d' O_2 & ne respire pas. Mais si la courbe de O_2 diminue alors le muscle a absorbé l' O_2 présent ds le bocal ^(concentration d').

Remarque : On pourrait faire d'autre expérience permettant de voir si 1 muscle qui absorbe du O_2 , rejèterait du CO_2 comme chez la respiration des êtres vivants. Pour cela, on place un bout de muscle dans une boîte étanche remplie d'eau de chaux. Si celle-ci se trouble, alors le muscle rejète du CO_2 . Si elle ne se trouble pas alors le muscle ne respire pas.

Document 2. Production d'élève ayant pris connaissance des protocoles expérimentaux de biochimistes

Le muscle serait vivant
Le muscle respirerait

MT:  eau
bouillie
dans broyat

ME:  broyat de
muscle

Si la concentration en O_2 diminue, c'est que le muscle respire.
Si la concentration en O_2 stagne, c'est que le muscle ne respire pas.

On constate ~~pas~~ sur le graphique que la concentration en O_2 diminue. Après 5 minutes on ajoute du citrate et on observe une chute plus importante de la concentration en O_2 car le citrate est un élément qui va apporter de l'énergie au muscle. Dans les 5 dernières minutes de l'expérience on ajoute du malonate, la concentration en O_2 stagne et augmente un peu car le malonate est un poison qui bloque la respiration. Dans le montage témoin, la concentration ne bouge pas, elle stagne. Donc le muscle respire lorsqu'il est vivant.

Le document 1, montre une production d'élève dans laquelle le muscle est appréhendé comme une entité, un bloc compact, qu'on pouvait à la rigueur couper en gros morceaux, mais en aucun cas, réduire en bouillie.

La lecture d'un protocole expérimental adapté d'un biochimiste (Krebs, 1937) a servi de déclencheur pour que les élèves envisagent d'effectuer un broyat du muscle (document 2). Toutefois certains élèves refusent obstinément de passer le muscle au hachoir, considérant cet acte comme une atteinte à l'intégrité du vivant.

... et une réflexion sur les liens entre l'objet scientifique construit et la réalité expérimentale

Cette approche réductionniste, que les scientifiques ne songent plus depuis longtemps à interroger, tant elle est intégrée dans le paradigme métaphysique du champ de recherche auquel ils appartiennent, n'a donc rien d'évident pour les élèves de lycée. Elle s'érige au contraire en obstacle majeur, en paradoxe insurmontable : comment envisager d'étudier les propriétés du vivant sur quelque chose de mort, saccagé et informe ?

Nous avons pointé *“le caractère d'obstacle présenté par l'expérience soi-disant concrète et réelle, soi-disant naturelle et immédiate”* (Bachelard, G., 1938), et nous avons tenté de démythifier la conviction empiriste naïve véhiculée par de nombreux enseignements qui consiste à faire comme si le savoir des élèves pouvait immédiatement découler d'une observation.

3.3. Réflexion critique sur le vivant et le réductionnisme constitutif

Les élèves ont appris à raisonner sur le vivant en enlevant la vie. Les activités menées en classe ont montré qu'il fallait sortir du vivant pour pouvoir l'analyser puis y revenir, dépasser le côté affectif. Les élèves adhèrent volontiers à la théorie holiste selon laquelle les phénomènes du vivant sont des totalités irréductibles à la somme ou à l'association structurelle de leurs composantes. Des entretiens révèlent que les dérives vers des conceptions vitalistes ne sont pas totalement éradiquées.

les élèves ne mobilisent pas spontanément des approches réductionnistes

A-t-on tort de vouloir distinguer le vivant du non-vivant ? Est-ce que l'expression “matière vivante” ne renforce pas l'idée d'une différence fondamentale entre matière constitutive des êtres vivants et matière constitutive d'objets n'ayant jamais été vivants ? Dans un mouvement dialectique, lorsqu'on travaille à lever un obstacle (ici l'obstacle vitaliste) on est souvent confronté à d'autres obstacles.

Sur un plan relationnel, l'intérêt de telles pratiques de classe est évident dans la mesure où l'enseignant fait plus attention à ce que disent les élèves, explicitant leur questionnement sans réagir à leurs erreurs. De plus, les élèves acceptent de considérer la phase d'apprentissage comme une succession de rectifications d'erreurs et non pas comme une simple accumulation de connaissances artificiellement plaquées. Un questionnaire a permis de recueillir les impressions des élèves concernant le travail qu'ils avaient eu à effectuer lors des séances précédemment décrites. Afin qu'ils bénéficient d'une certaine liberté d'expression, nous leur avons posé des questions ouvertes. Les réponses étaient anonymes et sous forme écrite. Les résultats décrits ci-dessous concernent 118 élèves et sont exprimés en pourcentages arrondis à l'unité la plus proche.

“Ce TP m'a aidé à apercevoir le décalage entre les expériences et la théorie.”

les avis
des élèves sur
ces pratiques
de classes
sont mitigés

“Parfois on se demande comment les chercheurs ont fait pour trouver certaines choses. Lorsque nous refaisons ces expériences, ça aide d’une part à mieux comprendre le cours et de quoi on est partis pour arriver à une conclusion.”

“L’expérimentation m’a permis de mieux comprendre la théorie. Ainsi, on a pu émettre des hypothèses comme les chercheurs avaient fait il y a des années.”

Il apparaît que 28 % des élèves n’ont vu aucun lien entre ces expériences et le cours sur le métabolisme, et n’ont pas compris la finalité de ce travail. Les autres pensent avoir pris conscience d’un lien entre expériences et théorie, mais de deux manières opposées : soit en exprimant le décalage entre les deux (38 %), soit en insistant sur leurs relations de concordance (34 %). Les premiers sont frappés par la différence qui existe entre la théorie et le référent empirique, les autres voient en ce référent une passerelle permettant de remonter à la théorie.

3.4. Mise en scène didactique du savoir biochimique et réductionnisme explicatif

Une meilleure compréhension des modes de construction du savoir scientifique ne se limite pas à un débat théorique. Elle a un retentissement éminemment pratique, dans la mesure où l’idée que les enseignants se font de la science peut affecter leurs stratégies d’enseignement et à terme influencer l’appropriation de concepts scientifiques par les élèves.

L’objet de savoir est soumis à une dichotomie : il existe une version pour l’enseignant (qui accède aux données historiques, aux publications originales des scientifiques) et une version pour l’élève. L’exemple présenté ici nous a montré que la coexistence et l’articulation de ces deux versions conditionnent l’apprentissage didactique du savoir. Contrairement au mathématicien, le biologiste ne peut pas se contenter de transposer le texte du savoir. Contrairement au chimiste, il ne peut pas réduire grandement l’objet de son étude au risque de quitter le champ de sa discipline : étudier une seule réaction chimique d’une voie métabolique ne permet pas de saisir son intérêt biologique.

La mise en place des activités proposées et l’évaluation de leur impact, nécessaire en recherche, prennent beaucoup de temps. Il faudrait privilégier en classe davantage de situations qui permettent à l’élève de faire des allers et retours entre des événements macroscopiques et une représentation mentale de ces mêmes événements à l’échelle microscopique : une difficile, mais prometteuse gageure ! Si enseigner consiste à mettre en scène un savoir, nous sommes loin d’avoir épuisé toutes les possibilités qui permettent d’y parvenir, mais nous avons seulement suggéré quelques-unes d’entre elles. Développer ce genre de recherches sur un nombre plus étendu de savoirs pourrait servir à construire des séquences de classe moins dogmatiques, plus proches de

le concept
de transposition
didactique
fonctionne mal
en biologie

ce qu'est un savoir en mouvement, construit dans le cadre épistémologique d'un réductionnisme constitutif et d'un réductionnisme explicatif maîtrisés.

CONCLUSION

la didactique de la biochimie fait évoluer les approches réductionnistes du vivant dans l'enseignement...

On reproche souvent à l'enseignement de la biologie de coller systématiquement aux derniers développements de la "science qui se fait", sans le recul nécessaire permettant d'écarter les caprices de la mode. Or actuellement, bien qu'on n'ait pas encore identifié toutes les voies métaboliques, on peut affirmer qu'il n'y aura pas de révolution dans la discipline. En raison de cette stabilité disciplinaire, l'enseignement de la biochimie méritait bien qu'on lui consacre une recherche didactique.

La biochimie fournit un exemple intéressant de synthèse entre la chimie et la biologie où se combinent plusieurs traditions de recherche. Des créations didactiques intégrant des adaptations de manipulations effectuées par des biochimistes de la première moitié du XX^e siècle ont fait émerger chez les élèves, au lycée, un questionnement sur la validité des approches utilisées pour étudier le vivant et nous ont montré que les élèves ne mobilisaient pas spontanément un raisonnement réductionniste.

... en proposant des situations pour questionner et manipuler...

Les situations que nous avons testées en classe peuvent aider les élèves à penser des phénomènes complexes. De plus, elles constituent un "terreau", un "socle" pour favoriser à travers les interactions verbales entre élèves, élevées au rang de débats, la confrontation et la fissuration des conceptions initiales. Ce n'est que plus tard que les élèves arriveront à déterminer le détail des composants physico-chimiques intervenant dans les processus physiologiques. Il ne s'agit pas, pour l'enseignant, de vouloir éradiquer les obstacles de la pensée des élèves. Au contraire, en partant des questions qu'ils posent, il devient possible de repérer les obstacles, de les situer les uns par rapport aux autres, puis de construire des activités pouvant interagir avec les obstacles. Le passage d'un niveau d'organisation à un autre (organe, cellule, molécule), et donc le recours à des notions de chimie perdent de leur caractère mystérieux et confus.

... afin de mieux comprendre le passage d'un niveau d'organisation à un autre

L'un des objectifs essentiels que visait cette expérimentation didactique était aussi de permettre aux élèves d'ajouter un critère à leur représentation du vivant : "l'existence d'un métabolisme".

Béatrice DESBEAUX-SALVIAT
Lycée Louis-Le-Grand, Paris
Unité "Didactique des sciences
expérimentales", INRP

BIBLIOGRAPHIE

- AYALA, F. J. (1968). Biology as an autonomous science. *Amer. Sci.* 56, 207-221.
- AYALA, F. J. (1989). Thermodynamics, Information and Evolution : the Problem of Reductionism. *Hist. Phil. Life Sci.*, 11, 115-120.
- ATLAN, H. (1986). *À tort et à raison. Intercritique de la science et du mythe.* Paris : Le Seuil.
- BACHELARD, G. (1938). *La formation de l'esprit scientifique.* Paris : Vrin.
- BEAUFILS, D., LARCHER, C. (1999). *Aster*, 28, *L'expérimental dans la classe.*
- CLARK, G. (1994). Origines de l'homme, le dialogue de sourds. *La Recherche.*
- CONRY, Y. (1993). La formation du concept de métamorphose. In *Georges Canguilhem. Philosophie, historien des sciences.* Paris : Albin Michel.
- COQUIDÉ, M. (éd.) (1998). *L'expérimental en biologie.* Rapport final de la recherche coopérative "L'expérimental dans la classe" coordonnée par C. Larcher. INRP/IUFM Rouen.
- DARLEY, B. (1996). Exemple d'une transposition didactique de la démarche scientifique dans un TP de biologie en DEUG 2^e année. *Didaskalia*, 9, 31-56.
- DEBRU, C. (1990). *Neurophilosophie du rêve.* Paris : Hermann.
- DELBRÜCK, M. (1949). A Physicist looks at biology. *Trans. Conn. Acad. Sci.*, 38, 173-190.
- DESBEAUX-SALVIAT, B. (1983). *Étude de quelques amines biogènes (sérotonine, dopamine, octopamine) dans le cerveau du grillon (Acheta domesticus) : approches méthodologiques.* Mémoire de DEA de Neurosciences, Sciences du Comportement, Université Marseille II.
- DESBEAUX-SALVIAT, B. (1997a). L'histoire du cycle de Krebs. Un exemple de retour aux publications-sources. In J. Rosmorduc (éd.). *Histoire des sciences et des techniques.* Paris : Hachette Éducation.
- DESBEAUX-SALVIAT, B. (1997b). *Un modèle biochimique, le cycle de Krebs : découverte, diffusion, enseignement à l'université et au lycée.* Thèse de doctorat, Université Paris 11.
- DESBEAUX-SALVIAT, B., SALVIAT, N., COQUIDÉ, M. (1997). La respiration du muscle broyé : expériences de Krebs transposées pour l'ExAO. *Biologie-Géologie (APBG)*, 2, 271-283.
- DUBOS, R. (1965). *Man Adapting.* New Haven : Yale University Press.
- FLORKIN, M. (1984). Biochimie. In *Encyclopædia Universalis.* Paris.
- HAECKEL, E. (1877). *Freie Wissenschaft und freie Lehre.* Jena.

- HOPKINS, F.G. (1913). The dynamic side of biochemistry. In *B.A.A.S., 83th meeting* (pp. 652-668). Birmingham.
- JACOB, F. (1970). *La logique du vivant*. Paris : Gallimard.
- JOHSUA, S. & DUPIN J.-J. (1989). *Représentations et modélisations : le débat scientifique dans la classe et l'apprentissage de la physique*. Berne : Peter Lang.
- KREBS, H.A., JOHNSON, W.A. (1937). The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. *Enzymologia*, 4, 148-156.
- LAROCHELLE, M. & DÉSAUTELS, J. (1991). "Of course, it's just obvious" : Adolescents' ideas of scientific knowledge. *International Journal of Science Education*, 13, 4, 373-390.
- LASZLO, P. (1993). *La parole des choses ou le langage de la chimie*. Paris : Hermann.
- LEHNINGER, A. (1973). *Biochimie. Bases moléculaires de la structure et des fonctions cellulaires*. Paris : Flammarion.
- MARTINAND, J.-L. (1993). Histoire et didactique de la physique et de la chimie : quelles relations ? *Didaskalia*, 2, 89-99.
- MARTINAND, J.-L. (éd.) (1994). *Nouveaux regards sur l'enseignement et l'apprentissage de la modélisation en sciences*. Paris : INRP/LIREST.
- MAYR, E. (1982). *Histoire de la biologie*. Paris : Fayard.
- MOULIN A.-M. (1995). In M. Daerou (éd.). *Le système immunitaire* (pp.127-128). Paris : Dossier INSERM, Nathan.
- MORANGE, M. (1994). *Histoire de la biologie moléculaire*. Paris : La Découverte.
- ORANGE, C. (1997). *Problèmes et modélisation en biologie. Quels apprentissages pour le lycée ?* Paris : P.U.F.
- POPPER, K. (1963). *Conjecture et réfutation*. Paris : Payot.
- PRIGOGINE, I. & STENGERS, I. (1979). *La nouvelle alliance*. Paris : Gallimard.
- RAICHVARG, D. (1987). La didactique a-t-elle raison de s'intéresser à l'histoire des sciences ? *Aster*, 5, 3-34.
- RUMELHARD, G. (1979). Le processus de dogmatisation. In A. Giordan, J.-L. Martinand (éds.). *Actes des I^{es} JIES*. Paris : Université Paris VII, LIRESP Éditeur.
- RUMELHARD, G. (1986). *La génétique et ses représentations dans l'enseignement*. Berne : Peter Lang.
- SALTIÉL, É. & VIENNOT, L. (1984). What do we learn from similarities between historical ideas and the spontaneous reasoning students ? In P. Linjse. *The many faces of teaching and learning mechanics*. Utrecht : GIREP/SVO/UNESCO.
- SCHNEEBERGER, P. & RODRIGUEZ, R. (1999). Des lycéens face à une investigation à caractère expérimental : un exemple en Première S. *Aster*, 28, 79-105.
- SIMON, H.A. (1962). The architecture of complexity. *Proc. Amer. Phil. Soc.*, 106, 467-482.

ANNEXE

RÉSUMÉ DE LA CONFÉRENCE DE F.G. HOPKINS (1913)

Dans cette conférence, Hopkins, président de la section physiologie du congrès de Birmingham, déploie des arguments pour promouvoir la biochimie et la faire considérer comme une discipline constituée, distincte de la chimie et de la physiologie. Il formule les problèmes essentiels de la biochimie qu'il présente d'une manière accessible à la logique et à l'expérimentation. Il expose ici sa vision d'ensemble des mécanismes biochimiques, prenant le risque d'affirmer que l'organisme vivant doit être pensé en termes de mécanismes chimiques simples (ce que le mathématicien H. Poincaré appelle la "simplicité cachée"). Il oppose aux vitalistes les arguments d'un réductionnisme constitutif.

Mettant en évidence les lacunes et l'inexploré, il définit les grands axes de recherche future pour le XX^e siècle. Sa faculté d'anticipation est intéressante à analyser à la lumière des orientations qui ont réellement été prises au sein de la recherche en biochimie. Il inscrit sa réflexion dans le cadre d'un réductionnisme explicatif.

Une association souhaitable, celle de la chimie avec la biologie

Hopkins commence par citer celui qu'il considère comme le "père de la chimie animale moderne" : Justus Liebig. En 1837 (exactement un siècle avant l'article de Krebs sur le cycle de l'acide citrique), Liebig faisait remarquer que la biologie trouverait dans la science alors neuve de la chimie organique l'aide la plus grande pour progresser; il s'irritait de l'attitude plus réservée des autres scientifiques de l'époque.

Le divorce regrettable entre la biologie et la chimie persiste jusqu'au début du XX^e siècle. En 1913, la biochimie est une "province frontalière de la science". Il était alors rare de rencontrer un biologiste professionnel capable de comprendre un fait important de métabolisme énoncé en termes de formules structurales. À l'inverse, fort peu de chimistes avaient l'esprit suffisamment ouvert pour apprécier la portée des processus biologiques ou pour s'intéresser à la nature des problèmes qui préoccupaient les biologistes.

Le vivant est constitué de substances simples subissant des réactions compréhensibles

Dans l'étude des processus intermédiaires du métabolisme, Hopkins précise que nous avons affaire, non à des substances complexes qui échappent aux méthodes ordinaires de la chimie, mais à des substances simples subissant des réactions compréhensibles. Par substances simples, il entend des substances dont on peut facilement déterminer la structure et dont le poids moléculaire se situe dans un domaine auquel le chimiste organique est bien accoutumé.

De plus, ce ne sont pas seulement la séparation et l'identification des produits issus du vivant qui sont importants, mais aussi leurs réactions dans le corps, par le côté dynamique des phénomènes biochimiques auxquels ils prennent part.

La biochimie, une science véritable en constant progrès

Nombreux étaient les éminents chimistes qui, en 1913, méprisaient encore la biochimie et considéraient que ses méthodes étaient entachées d'amateurisme et d'imprécision. Cette méfiance (et la supériorité apitoyée qui l'accompagnait) semblaient cependant moins répandues qu'à la fin du XIX^e siècle. Il fallait refuser avec force l'affirmation que de tels défauts étaient dus à quelque chose qui serait inhérent à la matière traitée.

Quand on se place en 1913, de considérables progrès ont été accomplis depuis l'époque de Liebig. La chimie du XIX^e siècle avait laissé de côté des secteurs importants pour le développement de la biochimie. Les besoins de la biochimie étaient à cette époque particulièrement pressants dans trois secteurs :

- le domaine des colloïdes,
- le domaine des catalyseurs,
- l'analyse des substances organiques présentes dans les complexes.

Une révolution considérable dans la pensée de la chimie a coïncidé avec le début de ce siècle. La chimie du vivant a incontestablement bénéficié de cette révolution.

Nombreuses furent les tentatives infructueuses pour fractionner les mélanges colloïdes complexes... D'ailleurs le biochimiste du siècle dernier était en avance sur le chimiste pur, pour analyser et séparer des mélanges organiques complexes.

Le travail accompli à l'époque sur la catalyse enzymatique fut pour l'essentiel un travail de défrichage ; il eut toutefois des applications fort utiles. Vers la fin du XIX^e siècle, il avait pris une grande importance.

Mettre en évidence les pouvoirs de synthèse du corps animal

Hopkins cite les étapes ayant conduit à la connaissance concernant les pouvoirs de synthèse de molécules dans l'organisme animal.

1) La synthèse de l'acide hippurique (11) à partir de l'acide benzoïque et du glycolle

Une idée neuve apparut dans la communauté scientifique à la suite des observations d'Andrew Ure, chimiste et médecin de Glasgow : une substance chimique étrangère introduite dans le corps pouvait entrer dans la machinerie du métabolisme et se transformer en une autre substance. L'administration d'acide benzoïque chez un patient provoquait une augmentation de l'excrétion d'acide hippurique.

Cette découverte déclencha un grand nombre d'observations relatives aux conditions variées qui affectent la synthèse. Bertagnini parvint à **marquer spécifiquement des molécules** dans le but de vérifier que c'est bien la même molécule qui apparaît dans la combinaison. Il marqua l'acide benzoïque avec un groupe nitrate, ce qui donna de l'acide nitrobenzoïque ; il constata l'apparition d'acide nitrohippurique, comme prévu. Dès le début des années 1850, on avait clairement établi que le corps pouvait effectuer

(11) Exemple très détaillé par Hopkins. De nos jours, ce fait n'a qu'une valeur anecdotique : l'acide benzoïque et ses dérivés ne sont pas des métabolites habituels dans l'organisme animal.

une condensation synthétique (inconnue *in vitro*) permettant la production de conjugués moins nuisibles (on le comprit plus tard) que la substance introduite (12).

Un peu plus tard, Mutch montra qu'une préparation de rein totalement dépourvue de cellules intactes pouvait incontestablement hydrolyser l'acide hippurique dans des conditions rigoureusement aseptiques. Des résultats expérimentaux suggèrent que la synthèse de l'acide hippurique se fait probablement par catalyse enzymatique.

Cette synthèse, la plus ancienne que l'on ait mise en évidence dans le corps, n'avait pas, selon Hopkins, une valeur anecdotique. Il pense qu'elle a une importance générale dans tout le corps et dans tout le monde vivant, puisqu'elle implique la liaison amide (13). Or cette liaison amide unit les aminoacides dans la molécule de protéine (14).

Hopkins précise qu'avant d'avoir observé la synthèse hippurique, on pensait que les pouvoirs de synthèse chimique étaient absents de l'animal (15). On a découvert depuis sans cesse de nouveaux exemples de synthèse dans le corps, non seulement à partir de substances étrangères, mais aussi au cours des processus normaux.

D'autres synthèses sont citées par Hopkins :

2) Les synthèses faisant intervenir le soufre

3) Les synthèses de dérivés glucidiques

4) La méthylation

Lutter contre les croyances des vitalistes

Hopkins pense qu'une des raisons qui a conduit le chimiste organique à négliger les problèmes de la biochimie est la conviction profonde que les substances mises en jeu dans le métabolisme animal ont un poids moléculaire si élevé et une structure moléculaire si vague qu'il est impossible de les étudier grâce aux méthodes précises de la chimie.

L'enseignement ancien de la biologie a contribué à répandre l'idée que tous les produits simples que l'on peut trouver dans les cellules ou les tissus sont des déchets ne permettant pas d'interpréter les faits biochimiques fondamentaux. Or, les progrès récents de ce début de siècle montrent que les molécules qui interviennent dans la dynamique chimique des tissus vivants sont d'un caractère simple, que le matériel brut du métabolisme est préparé à partir de substances de poids moléculaire faible.

Bientôt, les biochimistes seront capables de suivre, sur des voies chimiques bien définies, ce qu'il advient dans le métabolisme à chaque acide aminé pris individuellement.

(12) L'idée du marquage des molécules pour suivre le métabolisme est souvent présentée comme récente, l'expérience la plus classiquement citée étant celle de Calvin et Benson ; or l'idée est très ancienne, et les marquages chimiques de molécules sont apparus dès le milieu du XIX^e siècle.

(13) On donne actuellement à la liaison "amide" le nom de *liaison peptidique*.

(14) Hopkins croit avoir trouvé un mécanisme intervenant dans la synthèse des protéines, mais il se trompe.

(15) Comme le rappelle Claude Bernard bien des années avant, dans *l'Introduction à la médecine expérimentale* : "En effet, la théorie régnante à cette époque (...) admettait que le sucre qui existe chez les animaux provient exclusivement des aliments, et que ce sucre se détruit dans l'organisme animal par des phénomènes de combustion, c'est-à-dire de respiration."

Ils pourront aussi déterminer chaque phase dans la série de réactions mises en jeu dans la destruction et l'oxydation graduelles de sa molécule.

Aussi longtemps que l'on a pensé de manière instinctive que l'acide carbonique et l'urée qui quittent le corps se forment à partir d'oxydations se produisant dans le **complexe vague du protoplasme** (16), l'idée de tenter de déterminer à l'intérieur du corps une série de processus commençant avec des substances aussi simples que la tyrosine ou la leucine (donc des acides aminés) restait inconcevable. La conception accordant à de tels processus une importance fondamentale dans le métabolisme était bien loin de venir à l'esprit des scientifiques.

Mais Hopkins dit que le progrès dans la connaissance des voies métaboliques ne pouvait venir que par le travail et la pensée de ceux qui combinèrent à la connaissance chimique un instinct et une sensibilité exercés à l'égard des possibilités offertes par la biologie. Les connaissances sur le devenir des acides aminés ou d'autres substances dans le corps n'ont pu être obtenues que par la combinaison de multiples et ingénieuses méthodes d'étude. Il était à cette époque relativement aisé de déterminer les produits finaux du métabolisme, mais identifier les stades intermédiaires successifs était bien plus ardu.

Comment disséquer la chaîne des événements métaboliques ?

Hopkins précise que le corps est certes capable d'effectuer de nouvelles réactions chimiques dans une certaine limite et sous la pression des circonstances, mais qu'il a généralement affaire uniquement à ce qui lui est habituel. Cette conjoncture a produit plusieurs méthodes de détermination de la nature des produits intermédiaires dans le métabolisme.

Sur l'organisme entier

- 1) On administre des dérivés variés d'une substance physiologique capable de se transformer. Seuls **ceux qui sont pleinement métabolisés sont retenus comme pouvant être des intermédiaires normaux du métabolisme**. Les autres dérivés sont rejetés comme non physiologiques (17).
- 2) On peut aussi administrer des substances dont la structure est voisine de celle des substances physiologiques, mais qui, au lieu de subir une complète décomposition, produisent des dérivés résiduels faciles à identifier.
- 3) On peut enfin administrer une substance normale en quantités excessives, ce qui permet parfois d'obtenir des produits intermédiaires dans les déchets.

Sur des organes isolés

- 1) On peut observer l'accumulation de produits intermédiaires.
- 2) Parfois, on parvient à disséquer la chaîne des modifications métaboliques d'une substance, lorsqu'elles se produisent successivement dans différents organes du corps.

(16) Hopkins fait ici allusion à une conception du métabolisme se rattachant au vitalisme, et qui renonçait à analyser les mécanismes fondamentaux de la cellule vivante.

(17) Les travaux de Krebs ayant conduit à la découverte du cycle de l'acide citrique s'appuient en partie sur des considérations de cet ordre.

Sur des individus souffrant d'“erreurs métaboliques” (matériel expérimental spontané)

Lorsqu'un catalyseur manque, cela entraîne un arrêt dans le processus des événements chimiques et des produits intermédiaires apparaissent.

Trop souvent on a considéré comme négligeables de petites quantités de substances, alors qu'il aurait fallu tenter de les mettre en relation entre elles dans une série dynamique de réactions.

Une erreur de méthode historique est mentionnée par Hopkins : **pendant longtemps on ne s'est intéressé qu'aux produits qui s'accumulent dans les tissus pour trouver les produits intermédiaires du métabolisme** (18). Il est évident que le degré d'accumulation d'une substance ne renseigne pas sur son importance métabolique. Le taux de production de tout produit intermédiaire doit être égal au taux auquel se produit son changement en produit suivant (équilibre dynamique). La quantité d'un produit n'a pas de signification en tant que mesure de l'importance quantitative des événements dynamiques qui lui donnent naissance.

La connaissance du métabolisme intermédiaire

Les expériences d'alimentation sur des animaux jeunes menées par Hopkins ont montré que les bases puriques et pyrimidiques du noyau cellulaire proviennent certainement d'acides aminés particuliers.

La composition d'une seule hormone est connue, celle de l'adrénaline. De structure simple, elle dérive probablement d'un acide aminé aromatique (19). Hopkins prévoit que l'étude des hormones, molécules de grande importance pour la dynamique du corps, formera certainement un chapitre spécial de la biochimie dans le futur (20).

Contre la conception d'un métabolisme en bloc

Hopkins insiste sur l'idée que le métabolisme fonctionne avec des molécules simples. La conception d'un métabolisme en bloc, telle que Garrod l'indique, cède la place à celle du métabolisme compartimenté.

Il existe une opinion ancienne mais encore tenace en 1913, qui conçoit la matière vivante comme une molécule définie très grande et très labile. Hopkins s'insurge contre une telle conception qui inhibe toute pensée créatrice et véhicule le corollaire que des molécules simples telles que celles qui sont apportées par les aliments ne subissent de changement qu'après être devenues une partie d'une molécule géante ou “biogène”. De telles hypothèses sont devenues inutiles depuis qu'on sait qu'une molécule se transforme dans la cellule parce qu'elle y rencontre des enzymes.

Il est clair désormais que la cellule vivante n'est pas une masse de matière composée d'un agrégat de molécules semblables, mais un système hautement différencié où coexistent des phases de constitutions différentes. Plusieurs phénomènes

(18) Cette idée-clé de la non-accumulation des métabolites intermédiaires joue un rôle important dans l'élaboration du concept de cycle métabolique par Krebs.

(19) C'est exact, l'adrénaline est une catécholamine dérivée de la phénylalanine.

(20) On ne peut contester le caractère prophétique de cette affirmation.

chimiques peuvent se produire au même moment dans différentes phases. Il est impossible de dire si l'une des phases est plus essentielle à la vie de la cellule qu'une autre. On peut supposer que le glycogène "métoplasmique" est aussi nécessaire à l'intégrité du métabolisme cellulaire que le matériel nucléaire lui-même.

En dernière analyse Hopkins précise qu'il est difficile même de parler de matière vivante dans la cellule (21). **La vie est l'expression d'un équilibre dynamique particulier.** La vie est une propriété de la cellule prise comme un tout, parce qu'elle dépend de l'organisation des processus et de l'équilibre atteint par la totalité des phases qui coexistent.

Un caractère spécifique de la cellule vivante est l'organisation à l'intérieur d'elle-même de phénomènes chimiques. Hopkins rappelle qu'une théorie fondamentale, appuyée sur des données expérimentales s'est développée depuis une quinzaine d'années : **toute réaction chimique dans la cellule est dirigée et contrôlée par un catalyseur spécifique.**

Pendant longtemps on a considéré que les enzymes ayant des propriétés hydroclastiques (cas des ferments digestifs) étaient les seules normalement présentes dans les cellules (22). La fonction de l'endo-enzyme comme catalyseur universel fut longue à être reconnue. C'est grâce à la découverte par Büchner de la zymase de la fermentation alcoolique hors cellule que l'acception moderne de l'enzyme put s'établir.

Chaque étape dans les processus métaboliques implique un catalyseur distinct. Quand on considère la myriade de réactions qui se produisent dans le corps et la spécificité étroite du domaine d'action de chaque enzyme pris individuellement, il y a de quoi s'extasier.

On dispose, en ce début de XX^e siècle, d'une telle quantité d'exemples, qu'il est logique maintenant de conclure que toutes les réactions métaboliques des cellules sont catalysées par des enzymes et que toutes les réactions métaboliques des cellules peuvent être catalysées dans le sens de la synthèse ou dans le sens de la dégradation (23).

La "simplicité cachée" du vivant offre des pistes de recherche pour l'avenir

"Sous l'extrême complexité du vivant, nous devons découvrir une simplicité qui pour l'instant nous échappe." Hopkins évoque, en français dans le texte, ce que Henri Poincaré appelle la *"simplicité cachée"*.

Les études purement chimiques gagnent alors beaucoup en importance et en signification si on est autorisé à concevoir que la cellule comporte de simples réactions métoplasmiques catalysées par des enzymes. Un réel pas en avant est accompli, parce qu'on échappe au flou des molécules bioplasmiques considérées comme le siège de tout changement.

Toutefois, on risque de trouver une justification suffisante à la thèse vitaliste quand on considère que le système vivant regagne son équilibre après une perturbation, notamment grâce à l'action de catalyseurs néoformés.

(21) Réductionnisme constitutif !

(22) On retrouve cette conception chez la plupart des élèves en début de classe de Première.

(23) Étape de généralisation.

Le chimiste sera frappé par le remarquable mélange de général et de particulier, notamment en immunologie. Il existe en ce domaine des associations par adsorption qui ne sont pas des composés chimiques au sens commun du terme. **Pourtant, l'aspect chimique reste au premier plan pour comprendre les phénomènes du vivant.**

Un jeune chimiste ne pourra devenir un biochimiste que s'il consacre un ou deux ans à l'étude de la biologie. Ce que veulent les chercheurs de cette époque, c'est savoir comment les réactions se passent dans l'organisme. La simple connaissance de la constitution des substances et la considération des possibilités de laboratoire peuvent aider à établir un tel savoir, mais le corps de l'animal crée d'ordinaire l'inattendu. **Les résultats, contrairement à ce qui se passe en chimie-physique ne se prêtent pas à un traitement mathématique** (24). Il faudrait que le biochimiste soit capable de décrire l'animal vivant comme le morphologiste a décrit l'animal mort.

Les méthodes expérimentales de l'époque sont suffisamment élaborées pour permettre une connaissance précise de toutes les étapes du métabolisme. Reste à les mettre en œuvre !

(24) Il n'y a pas de formalisation évidente en biologie, et la situation ne s'est pas véritablement améliorée à la fin du XX^e siècle !