

CHIMIE BIOLOGIQUE OU BIOLOGIE MOLECULAIRE ?

LA BIOCHIMIE AU CNRS DANS LES ANNEES SOIXANTE

J.P. GAUDILLIERE
REHSEIS - CNRS

Reprint des *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 7 - 1990 (sans les annexes)

Comment peut-on créer des nouvelles disciplines ? Pour l'historien des sciences, la question a une importance particulière. L'étude des conditions de naissance et de consolidation d'un nouveau champ de réflexion et de recherches pourrait presque tenir lieu de caractérisation de ses travaux. Comme toute discipline, l'histoire des sciences a elle aussi une histoire et les vingt dernières années de son existence sont riches en bouleversements des approches. Schématiquement, on peut dire que de problème de filiation conceptuelle, la nouveauté disciplinaire est devenue un objet à analyser en termes de générations, de réseaux de communication, de stratégies institutionnelles... Ce déplacement s'est parfois accompagné d'une marginalisation de l'analyse des transformations cognitives : pour les tenants d'une position relativiste "forte", elles ne sont importantes qu'en tant que facteur de légitimation des stratégies de création d'un nouveau pouvoir scientifique¹.

Pourtant définir une discipline, c'est d'abord créer une homogénéité de pratiques de recherche. Tout le problème d'un groupe fondateur est d'arriver à transformer une série de savoirs et de pratiques "locales" en un ensemble assez cohérent pour être reconnu comme autonome par une partie de la communauté. Il s'agit donc d'aggréger des objets et des techniques expérimentales, des concepts et des programmes, des chercheurs et des gestionnaires pour constituer une entité qui sera, en fin de parcours, dotée de ses propres structures de recherche, de ses propres réseaux de communication, de ses moyens d'enseignements.... Observer la création d'une discipline permet donc de voir à l'oeuvre

¹ D. Bloor. Sociologie de la logique ou les limites de l'épistémologie. Traduction française Pandore. Paris 1982.

l'ensemble des médiations qui unissent déterminants cognitifs et sociaux sans que l'on soit obligé de les isoler en "facteurs" séparés, sans que l'on doive distinguer le primaire du secondaire, l'interne de l'externe.

A partir de ce cadre, deux modèles ont particulièrement retenu l'attention : celui de la substitution et celui de la diversification. Le premier peut être illustré en biologie par la transition théories de l'hérédité - génétique. C'est celui développé initialement par T.S. Kuhn² : dans le cadre d'une révolution scientifique née de la multiplication d'anomalies, un nouveau paradigme remplace progressivement les anciennes problématiques. Son extension repose sur la "conversion" des chercheurs en place et sur leur remplacement par une nouvelle génération.

Le second modèle est illustré en particulier par les travaux de R.E. Kohler³ sur la naissance de la biochimie à partir de la physiologie ; au sein d'une discipline, une spécialisation cognitive permet la constitution d'un réseau de chercheurs, une "proto-discipline" que ses membres vont chercher à institutionaliser avec plus ou moins de succès. L'acquisition de cette autonomie sociale ayant un rôle décisif dans la formulation des nouveaux programmes scientifiques.

Mais d'autres voies d'évolution existent. Le cas de la biologie moléculaire est intéressant en ceci qu'il repose sur un processus de convergence entre chercheurs issus de plusieurs horizons disciplinaires : chimie physique, biochimie, génétique, microbiologie... Une fois "créé" ⁴, la biologie moléculaire tend à irriguer l'ensemble de la biologie : au processus de convergence et d'institutionnalisation à partir de groupes "locaux" s'ajoute une perspective d'annexion et de substitution qui déborde les disciplines-mères : l'endocrinologie, l'étude du développement ou même celle du cancer sont, entre autres, visées⁵. Analyser sa transformation en discipline reconnue impose de regarder de près la combinaison des points d'appuis cognitifs et institutionnels qui assurent l'homogénéisation des groupes fondateurs, les rapports avec les autres réseaux des disciplines-mères, les moyens de la diffusion vers d'autres secteurs.

En France, le groupe fondateur est constitué par l'association de quelques laboratoires autour d'un noyau travaillant à l'Institut Pasteur (A. Lwoff, F. Jacob, J. Monod,

² T.S. Kuhn. *La structure des révolutions scientifiques*. Flammarion. Paris. 1974.

³ R.E. Kohler. 'From medical chemistry to biochemistry'. Cambridge University Press. Cambridge. 1982.

⁴ Une importante littérature est consacrée aux origines de la biologie moléculaire. Pour une histoire des recherches sur les acides nucléiques voir R.C. Olby. 'The path to the double helix'. Mac Millan. New York. 1974. pour la biologie moléculaire française voir les témoignages rassemblés dans A. Lwoff et A. Ulmann (eds.). 'Les origines de la biologie moléculaire. Hommage à J. Monod'. Etudes Vivantes. Montréal. 1980. Ainsi que B. Fantini 'Jacques Monod. Pour une éthique de la connaissance'. La Découverte. Paris. 1988 Pour une analyse sociologique des "histoires" publiée dans les années soixante-dix voir P. Abir Am, 'Themes, genres and orders of legitimation in the consolidation of new scientific disciplines : deconstructing the historiography of molecular biology'. *History of Science*, XXIII, 1985, p. 71.

⁵ Sur les étapes de cette diffusion en immunologie et embryologie, voir J. P. Gaudillière. 'Un code moléculaire pour la différenciation cellulaire', *Fundamenta Scientiae*, vol 9, 1989.

E. Wollman...). L'institutionnalisation fait intervenir une nouvelle structure de gestion de la recherche : la DGRST, créée en 1959. Parmi les disciplines-mères, seule la biochimie bénéficiait d'une assise institutionnelle solide⁶ : reconnue comme domaine particulier de la biologie depuis le début du siècle, elle regroupe, dans les années soixante plusieurs centaines de chercheurs, elle est enseignée à l'université, il existe une association professionnelle la Société de Chimie Biologique, un journal propre le Bulletin de la Société de Chimie Biologique, une commission spécifique au CNRS...

On peut donc tenter une approche des mécanismes de création de la nouvelle discipline en prenant pour groupe témoin les biochimistes du CNRS. Quels sont leurs liens avec le groupe fondateur ? Avec la politique de développement de la biologie moléculaire poursuivie par la DGRST ? Comment évoluent leurs projets de recherche ? Leur vision de la discipline et de son avenir ?

En essayant de répondre à ces questions*, il s'agira non pas de préciser les origines de la biologie moléculaire mais d'aborder les mécanismes qui ont permis sa transformation en domaine reconnu capable d'intégrer une série de domaines de recherches qui relevaient d'autres structures disciplinaires. Le choix des biochimistes comme centre de l'analyse a un autre but : éviter une appréciation trop influencée par la réussite finale des biologistes moléculaires.

⁶ Le cas de la génétique française est analysé par R. Burian, J. Gayon et D. Zallen. 'The singular fate of genetics in the history of french biology'. *Journal of the History of Biology*. Vol 21, 1988, p. 357.

* Je tiens ici à exprimer ma reconnaissance envers toutes celles et ceux qui par leur travail de constitution d'archives et par leur aide chaleureuse ont permis la réalisation de ce travail : D. Ogilvie et M. Brunerie à l'Institut Pasteur, O. Welfélé et J. F. Cosnier au CNRS, G. Bidault et G. Namoianu au Ministère de la Recherche.

1. La chimie biologique au tournant des années soixante : quelques éléments pour un état des lieux.

Pour avoir une première idée de ce que signifiait être biochimiste en France à la fin des années cinquante - avant l'essor de la biologie moléculaire - laissons la parole aux acteurs de cette histoire :

"Dans la plupart des universités, la structure de l'enseignement en est restée au stade napoléonien : un département de zoologie et un département de botanique dans toutes les facultés des sciences de France, mais les disciplines modernes peu ou pas représentées.... Dans toute la France quatre départements de biochimie..." (J. Monod - 1956) ⁷ .

"Il faut créer au CNRS des structures qui permettent de former des groupes de biochimistes dont le directeur ne soit pas obligatoirement déjà professeur, c'est-à-dire professeur de faculté de médecine". (J. Monod - 1963)⁸ .

Pour cette figure éminente de la biologie moléculaire française, le tableau était donc très sombre. On doit se demander s'il ne s'agit pas d'un discours forçant le trait pour insister sur la nécessité de la rénovation et l'apport de la biologie moléculaire. Pourtant, au début des années soixante, le président de la Société de Chimie Biologique exprime un sentiment analogue : "Il est vain de nier que la chimie biologique française a traversé une période de crise dont elle s'est relevée vigoureusement, il y a quelques années". (P. Mandel - 1963) ⁹.

Il semble que la biochimie française des années cinquante ait été marquée, aux yeux d'une partie de ses acteurs par sa faible représentation dans les facultés des sciences conséquence de son insertion dans les structures de l'enseignement médical et par un retard sur ses concurrentes anglo-saxonnes ¹⁰

A propos du premier point, le corps électoral de la commission de chimie biologique du CNRS fournit des indications intéressantes. Il rassemble en effet tous les chercheurs appartenant soit aux laboratoires propres du CNRS, soit aux facultés des sciences, soit aux

⁷ Rapport pour la commission recherche fondamentale et enseignement supérieur. Colloque National de Caen. 1956. Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod.

⁸ Archives CNRS 780309/11. Procès verbal de la réunion de la commission de chimie biologique. Mai 1963.

⁹ P. Mandel. Allocution du 5 février 1963 devant la Société de Chimie Biologique. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1963, Vol 45.

¹⁰ Les jugements contemporains que nous avons recueillis témoignent par leur contraste des enjeux de la re-définition qui intervient dans les années soixante. "A la fin des années cinquante, la biochimie française était en très mauvais état (...) c'était une biochimie statique par la faute de G. Bertrand." (G. Cohen, novembre 1989). "Si la recherche française était plus structurale que son homologue britannique, c'est pour des raisons de personnes. Il y aurait eu quelqu'un de l'envergure de Hopkins en France, cela aurait aussi bien marché. On s'est beaucoup plaint que ceux qui travaillaient en nutrition aient stérilisé la recherche en ne développant pas le métabolisme. De ce point de vue G. Bertrand a eu peu d'influence, il est resté isolé." (J. Polonovski, décembre 1989).

facultés de médecine ¹¹ . Seuls les biochimistes des institutions de recherche biologique appliquée (INH, INRA...) en sont exclus.

Le résultat est dépourvu d'ambiguïtés : la moitié (111 sur 206) des chercheurs de catégorie A (directeurs ou maîtres de recherches, professeurs ou maîtres de conférence) sont en 1963 rattachés à un laboratoire de faculté de médecine ou de pharmacie. Seuls 43 d'entre eux appartiennent au CNRS. La géographie de la répartition (annexe 1) entre facultés des sciences et facultés de médecine-pharmacie montre que dans tous les cas, à l'exception de Strasbourg, où l'université bénéficie depuis l'entre deux guerres d'un statut privilégié et de l'héritage de la tradition allemande ¹² , les biochimistes de faculté de médecine sont plus nombreux que ceux des facultés des sciences.

De plus, les villes de province ayant un fort potentiel biochimique : Montpellier, Lyon et Bordeaux, Marseille... sont toutes des centres à forte tradition médicale et elles sont caractérisées par un déséquilibre particulièrement favorable aux facultés de médecine. En fin de compte, les seuls centres où la biochimie n'est pas essentiellement liée à l'enseignement supérieur médical sont Paris et Strasbourg. Dans toutes les "petites" universités (Rouen, Poitiers, Nantes...) seules les écoles de médecine participent à la recherche biochimique.

Cette prépondérance médicale en ce qui concerne les effectifs ne signifie pas pour autant que la recherche soit réellement menée dans les facultés de médecine et de pharmacie. Compte tenu des missions d'enseignements, des tâches cliniques, il faudrait plutôt s'attendre à ce que bon nombre de ces laboratoires n'aient qu'une activité réduite. Si l'on examine les publications des biochimistes français dans le Bulletin de la Société de Chimie Biologique pour les années 1961-1962, une classification de l'appartenance institutionnelle du premier signataire de chaque article donne les résultats suivants :

| | |
|-------------------------------------|------|
| Facultés de médecine et pharmacie : | 45 % |
| Facultés des sciences : | 12 % |
| Hôpitaux : | 7 % |
| CNRS : | 5 % |
| CEA, Collège de France, INRA : | 10 % |
| Institut Pasteur, IBPC : | 12 % |
| Autres : | 9 % |

Les articles reflètent donc la même tendance : plus de la moitié proviennent des institutions médicales. La très faible importance du CNRS tient au petit nombre de laboratoires propres : leur poids parmi les auteurs est donc beaucoup plus important que ces chiffres ne le laisse supposer. Il faut, de plus, souligner qu'un certain nombre de biochimistes

¹¹ Liste pour les élections au comité national du CNRS. *Bulletin officiel de l'Education Nationale. Mouvements de personnel*. 28 décembre 1962 et 17 janvier 1963. Pour les élections de 1967 ; la composition du corps électoral sera fortement modifiée du fait de la création de l'INSERM.

¹² Voir R.E. Kohler (ref. 3 ci-dessus) p. 21-25 sur les débuts de la chimie biologique à Strasbourg.

français, en particulier le groupe de "biologistes moléculaires" de l'Institut Pasteur, ne publiaient pas ou peu dans le Bulletin, leur contribution n'est donc pas prise en compte. De ce fait, les contributions de l'Institut Pasteur ou de l'Institut de Biologie Physico-Chimique apparaissent importantes.

Il faut donc retenir de l'examen de ces deux indicateurs. D'une part le fait que les institutions médicales avaient effectivement une place prépondérante dans la communauté biochimique. D'autre part le rôle important d'instituts indépendants de l'enseignement supérieurs, comme l'Institut Pasteur ou l'Institut de Biologie Physico-chimique tous deux ayant un statut privé.

Cette situation ne peut être resté sans conséquence quant aux thèmes de recherche privilégiés par les biochimistes français. Pour savoir ce qu'il en était, on peut faire appel au même indicateur : le Bulletin de la Société de Chimie Biologique. Tenter une classification des articles publiés est loin d'être aisé. Tant le choix des catégories que l'attribution de l'une d'entre elles à un article qui porte souvent sur plusieurs thèmes fait intervenir l'image plus ou moins précise que l'historien s'est forgé des thèmes de recherches de l'époque, de leurs rapports avec les connaissances d'aujourd'hui. Cela nécessite des choix parfois difficiles à rationaliser.

La grille retenue tente de combiner une classification selon les méthodes et objets expérimentaux du biochimiste : protéines, analyses enzymatiques, hormones... et un tri faisant appel aux grands ensembles conceptuels : l'étude des structures, celle du métabolisme, les travaux sur la synthèse des protéines... L'objectif est de proposer un ensemble qui reflète le choix de programme de recherches correspondant aux grandes étapes de l'histoire de la biochimie : isolement et étude des structures des grandes catégories de substances biologiques, essor de la théorie enzymatique du vivant, développement de la physiologie chimique avec les hormones et les vitamines, naissance de la "biochimie générale" caractérisée par l'élucidation des voies du métabolisme cellulaire, et enfin étude des acides nucléiques et de la synthèse protéique... Deux exemples permettront d'illustrer "l'esprit" de cette classification. Des articles portant sur le même objet : l'hémoglobine et provenant du même laboratoire de biochimie médicale sont classés avec les études sur la structure des protéines ou avec la clinique selon qu'ils portent sur l'étude de la composition en acides aminés de cette protéine ou sur l'isolement des hémoglobines présentes dans certaines affections. De même, les études sur la même enzyme peuvent aborder soit la cinétique et le mécanisme d'action, il s'agit "d'enzymologie", soit faire partie de l'analyse des étapes d'une voie métabolique, il s'agit de "métabolisme".

Afin de limiter les risques d'interprétation abusive, nous avons retenu le *Biochemical Journal*, édité par la société de biochimie britannique, comme élément de comparaison.

| | Bull. de la Société de Chimie Biologique | Biochemical Journal |
|---|---|----------------------------|
| | 1960-1961 | 1960 |
| | (276 articles) | (288 articles) |
| Biochimie clinique | 15 % | 8 % |
| Structure des protéines | 12 % | 10 % |
| Structure glucides, lipides... | 22 % | 16 % |
| Enzymologie | 16 % | 15 % |
| Métabolisme | 7 % | 24 % |
| dont métabolisme énergétique | 2 % | 9 % |
| Endocrinologie | 10 % | 6 % |
| Vitamines | 1 % | 4 % |
| Physiologie | 8 % | 5 % |
| Acides nucléiques, synthèse des protéines | 7 % | 6 % |
| Divers | 2 % | 7 % |

Il faut noter que pour avoir un nombre d'articles équivalent (près de 300) il a fallu prendre en compte deux années de publication française et six mois de publication anglo-saxonne. Un rapport significatif de l'importance relative des deux communautés.

Les points forts de la biochimie française sont ceux que nous devons nous attendre à trouver au sein de la commission de chimie biologique du CNRS. Le premier d'entre eux est la biochimie "statique", celle des études de structure chimique : analyse des divers glucides végétaux, des alcaloïdes, des composés caractéristiques de la paroi bactérienne ayant un rôle antigénique et dont l'étude apporte des informations utiles aux diagnostic des infections. Ces analyses sont moins nombreuses en Grande-Bretagne et elles portent surtout sur les lipides des membranes, un secteur alors au début de son expansion.

La biochimie clinique est importante, plus que dans le journal britannique. Elle concerne les méthodes de dosage (protéines sériques, produits de dégradation des hormones...), la biochimie des tumeurs¹³, sur diverses affections (fractures). Elle associe donc les dosages de composés utiles au diagnostic et la recherche des mécanismes biochimiques d'une pathologie. Les mêmes éléments sont présents dans le Biochemical Journal accompagnés de quelques études pharmacologiques.

Les études d'enzymes sont aussi importantes qu'en Grande-Bretagne mais elles ne portent pas sur les mêmes catalyseurs : les enzymes du métabolisme intermédiaire ou des grandes voies de biosynthèse sont peu représentées en France, les plus étudiées sont celles

¹³ Il s'agit de l'étude de leur métabolisme énergétique qui prolonge un programme de recherche initié dans les années vingt.

qui interviennent dans la digestion : lipase, protéases ou celles qui jouent un rôle dans la synthèse des glucides. Ce constat doit être rapproché de deux autres traits spécifiques du Bulletin. D'une part du point faible majeur : le métabolisme, d'autre part de l'existence d'un pôle physiologique important dans lequel on peut inclure les travaux portant sur la caractérisation et le mode d'action des hormones (hormones thyroïdiennes intervenant dans la croissance ou gonadotropines déterminant le cycle sexuel).

Le peu d'attrait manifesté pour les recherches portant sur les grands mécanismes de synthèse et de dégradation est un fait majeur. Ce qui est ainsi absent, c'est l'ensemble des travaux qui ont permis, avant la guerre, la transformation de la biochimie en une science étudiant la dynamique des transformations chimiques, qui ont abouti, à partir des années vingt, à la création d'une biochimie "générale" indépendante de la physiologie ou de la chimie organique ¹⁴. Dans le *Biochemical Journal*, elle est représentée par l'étude de la respiration et des oxydations mitochondriales, de la synthèse des lipides ou de certains composés intervenant dans le métabolisme énergétique comme les quinones. Ce qui la remplace en France c'est une chimie physiologique où le biochimiste vient compléter la compréhension des grandes fonctions de l'organisme (nutrition, reproduction, digestion...) en précisant les agents chimiques qui en sont les effecteurs (enzymes) ou les médiateurs (hormones).

L'univers des biochimistes français manifeste donc, dans ses particularités, une certaine cohérence. Il est structural et physiologique. L'univers britannique est plus métabolique et dynamique. Même si les différences ne sont pas spectaculaires et portent sur l'importance relative de chacune des spécialités, sur le type d'objets que l'on retrouve dans chacune d'entre elles, leur existence est significative.

Le penchant des biochimistes français pour l'isolement et la description des glucides et des lipides doit être considéré comme un prolongement de la situation de l'entre-deux-guerres où dominait la tradition d'analyse et de taxonomie chimique développée tout particulièrement par G. Bertrand et les pharmaciens biochimistes ¹⁵. Le poids de la physiologie peut, lui, être mis en rapport avec la tradition bernardienne. De façon analogue à C. Bernard analysant le rôle du foie dans le stockage et la libération du glucose, les chimistes physiologiques prennent pour objet de recherche les bases chimiques de la fonction digestive, de la croissance ou du fonctionnement des organes reproducteurs. On associe donc dans l'explication un composé et un ensemble multicellulaires : les mécanismes intra-cellulaires, le métabolisme n'intervient pas ou peu.

Le statut d'auxiliaire de la clinique de cette biochimie apparaît ainsi sous deux aspects : la mise au point des méthodes de dosage qui sont indispensables au diagnostic, la compréhension des mécanismes chimiques des fonctions physiologiques qui permet de

¹⁴ Pour les premières phases de cette transformation en Grande-Bretagne voir R.E. Kohler (réf. 3) le chapitre 4 : *General Biochemistry, the Cambridge School*.

¹⁵ Voir J.P. Gaudillière. Oxydations cellulaires et catalyse enzymatique. L'oeuvre de G.B. Bertrand et sa réception in *Les Cent Ans de l'Institut Pasteur*. La Découverte. Paris. 1990

trouver de nouveaux indicateurs, par exemple, les stéroïdes urinaires dans les désordres de la reproduction.

Soulignons enfin la faible importance des recherches sur la structure des acides nucléiques, métabolisme de leurs précurseurs ou la synthèse des protéines. Il ne s'agit pas d'une spécificité française mais d'une situation générale : la "biologie moléculaire" naît aux marges de la biochimie métabolique. Elle dépend plus des études de structure des macromolécules et de l'évolution de la génétique des microorganismes. Les travaux du groupe de l'Institut Pasteur sur les enzymes du métabolisme des glucides chez les bactéries montrent que le lien avec la biochimie générale n'était pas impossible : l'étude du métabolisme des acides aminés pouvait parfaitement conduire à celle de la synthèse des protéines et à l'analyse du rôle des acides nucléiques mais ce ne fut pas le cas général. Il s'agit donc moins de la manifestation d'un "obstacle épistémologique" que d'un phénomène collectif révélateur de ce que sont les axes prioritaires définissant à un moment donné la discipline. Comme le dit G. Cohen : "Dans les années cinquante, les gens qui travaillaient sur les acides nucléiques ou la synthèse des protéines étaient peu nombreux, ils le faisaient de manière artisanale et personne ne savait que ça allait avoir un tel développement" ¹⁶ .

2. La commission de chimie biologique du CNRS et ses projets.

Comme toute assemblée de scientifiques ayant à gérer le développement d'un secteur de recherche, la commission de chimie biologique devait satisfaire deux impératifs : d'une part être suffisamment représentative des groupes existant pour que ses décisions bénéficient d'une légitimité dans la communauté, d'autre part élaborer une vision de l'avenir de la discipline qui justifie son soutien prioritaire à tel ou tel type de recherches.

Comment apprécier la représentativité de la commission ? Les indicateurs les plus faciles d'accès sont ceux que nous avons retenus : appartenance institutionnelle et thèmes de recherche.

La comparaison avec le corps électoral montre que du point de vue institutionnel, la commission de 1963 est loin d'assurer une représentation proportionnelle. Il y a sous-représentation des facultés de médecine et de pharmacie (un quart des membres, autant que pour les facultés des sciences) ; sur-représentation des centres consacrés uniquement à la recherche (plus de la moitié des membres). Le groupe dirigeant de la chimie biologique au CNRS est, en grande partie, en dehors de l'université : laboratoires propres, Collège de France, Institut Pasteur, Institut de Biologie Physico-Chimique. Indication qui va dans le même sens que les rapports officiels qui à l'époque déplorent l'état de la recherche universitaire.

¹⁶ Interview par l'auteur. Institut Pasteur. Novembre 1989.

La biographie succincte des membres de la commission (21/22) (annexe 4) que nous avons établie permet de souligner plusieurs caractéristiques :

- le faible nombre de membres ayant une formation de médecin ou de pharmacien (6/21) tous professeurs en faculté de médecine ou de pharmacie à l'exception de P. Joliot, tous élus par les chercheurs de rang A (annexe 5)

- la présence d'un contingent notable de chimistes et ingénieur chimiste (8/21), dont les travaux ne relèvent pourtant pas spécifiquement de la biochimie structurale (Desnuelle, Grabar, Wurmser, Yon...), il y a donc transfert vers la biologie ; le phénomène est propre à la recherche puisque l'enseignement de la chimie biologique est concentré dans les facultés de médecine et de pharmacie

- la part très importante des directeurs de laboratoire ou d'instituts (15/21) qui tient au mécanisme de désignation de la commission : seuls cinq membres sont élus par les chercheurs de catégorie B

- les responsabilités importantes de certains membres dans l'organisation de la discipline : participation au Conseil Consultatif des Universités (Boulanger, Desnuelle, Lederer, Courtois) ; participation au Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique et du Progrès Technique de 1954 (Roche), responsabilités dans la Société de Chimie Biologique (Boulanger, Mandel, Courtois) mais aucun n'a été membre du "comité des Sages" de 1958 qui a présidé à la mise en place de la politique scientifique du gouvernement De Gaulle

- la relative jeunesse des membres (la pyramide des âges est régulière avec un maximum en 1920 et 1929) est due à la présence des élus syndicaux et aux nominations ministérielles

La commission apparaît donc comme une institution regroupant un "noyau dirigeant" de la discipline. Moins médicale et moins universitaire que le corps électoral, elle inclut toutefois un nombre important de chercheurs associés à la gestion de l'enseignement et de la recherche.

L'examen des thèmes de recherche souligne l'existence d'un équilibre entre les différents domaines de la chimie biologique. L'image obtenue est fidèle aux données fournies par le Bulletin de la Société de Chimie Biologique. On trouve un groupe important de "structuralistes" (non limité aux facultés de médecine ou de pharmacie), un groupe d'endocrinologues ayant pour "base" le Collège de France ¹⁷, un groupe important d'enzymologistes et de chimistes des protéines (pour l'essentiel hors des facultés de médecine), une faible représentation des études sur le métabolisme. Les recherches sur les acides nucléiques et la synthèse des protéines sont bien représentées du fait des nominations par le ministère (Monod, Grunberg-Manago) et de l'évolution récente de certains programmes (Ebel) ¹⁸.

¹⁷ Tous sont des élèves de J. Roche, J. Nunez, interview par l'auteur, novembre 1989.

¹⁸ Archives Ministère de la Recherche. 770387/21. J.P. Ebel. Avant projet de convention soumis au comité de biologie moléculaire de la DGRST.

Ces éléments laissent donc envisager une commission favorable à une rénovation de la biochimie. Comment ses membres voient-ils l'état de leur discipline et ses perspectives d'avenir ? En particulier comment envisagent-ils ses rapports avec ce qui est en train de devenir la "biologie moléculaire" ?

Il faut attendre 1961 pour qu'une réflexion d'ensemble et un programme apparaissent dans les rapports de la commission. Ce changement de ton correspond à la mise en oeuvre de la politique de développement de la recherche résultant de l'arrivée au pouvoir de De Gaulle. Parallèlement à la création de la DGRST, à la mise en chantier de la réforme des études médicales, aux projets de transformation de l'Institut National d'Hygiène, le début des années soixante est marqué par une augmentation importante des moyens mis à la disposition du CNRS ¹⁹ .

Dans le rapport de conjoncture de 1961 et surtout dans celui de 1963, la commission présente un état des lieux et élabore une définition des perspectives et des champs d'application de la chimie biologique.

Avant d'examiner les principaux thèmes de ces rapports, le vocabulaire doit être précisé : jusqu'à la fin des années soixante, le titre de la commission est "chimie biologique" mais les mots qui servent à définir ce champ de recherches évoluent. En 1961, la discipline est appelée "chimie biologique" et l'adjectif "biochimique" n'est employé que pour caractériser des substances. A partir de 1963 "Biochimie" désigne de plus en plus souvent la discipline et "chimie biologique" commence à être utilisé en association avec "organique" pour désigner un type particulier de recherches : la caractérisation et l'isolement des composés naturels. Parallèlement, la discipline est associée non plus avec le groupe des sciences chimiques mais avec celui des sciences biologiques. Cette transformation sémantique consécutive à la réorganisation des objectifs de la discipline fait que nous parlerons le plus souvent de "biochimistes" et non de "chimistes biologiques".

Le terme de "biologie moléculaire" lui n'apparaît pas dans les rapports de la commission, il est remplacé par "biochimie moléculaire" ou par la description du champ de recherches correspondant : étude des acides nucléiques, de la synthèse des protéines... Cette absence est une prise de position implicite dans le débat sur l'existence et les limites de la nouvelle discipline. Il faut donc se demander à partir de quand les recherches sur la nature moléculaire des gènes, leur activité et la synthèse des protéines deviennent de la "biologie moléculaire" ? Pour la France, la création en 1960 d'une action concertée DGRST portant ce nom²⁰ est une étape décisive. Pourtant au début des années soixante savoir qui est ou n'est pas un biologiste moléculaire est encore un enjeu et un choix. De ce fait la définition de la biologie moléculaire que nous utiliserons est basée sur une vision a-posteriori des

¹⁹ R. Gilpin. 'France in the Age of the Scientific State'. Princeton University Press. 1968.
L. Rouban. 'L'état et la science'. Editions du CNRS. Paris. 1988.

²⁰ J. Monod. Rapport préliminaire pour une action biologie moléculaire. Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod.

programmes de recherche : il s'agira des chercheurs oeuvrant à l'étude des acides nucléiques ou des protéines du point de vue des transferts d'information (transcription et traduction du matériel génétique) et de leur régulation. Bien qu'elle soit limitative, cette définition a l'avantage de s'appuyer sur les travaux (ceux de F. Crick ou J. Monod) qui, à la fin des années cinquante et au début des années soixante, servent de références pour la constitution du domaine.

La première caractéristique de la chimie biologique soulignée par la commission CNRS en 1961 est sa richesse d'applications : "Si le problème de la vie comme celui de la matière et de l'univers est une des grandes questions qui se posent à l'esprit humain, les progrès dans la connaissance des phénomènes de la vie apportés par la Biochimie ont des répercussions directes sur la vie des hommes et des sociétés humaines. Agronomie, Nutrition, Médecine en dépendent étroitement". (1963)²¹.

L'argument est conforme à la fonction traditionnelle assignée aux perspectives de "santé publique" dans le processus de légitimation des recherches en biologie²². Le rapport de 1961, en donne pour preuve les "multiples renseignements diagnostiques" ; "l'isolement de nouvelles substances", dont nous avons vu l'importance dans les recherches des biochimistes français ("antibiotiques, vitamines, hormones polypeptidiques et stéroïdes") est présenté comme une étape "vers la découverte de composés à activité thérapeutique". A partir de 1963, cette présentation habituelle est complétée par des références à la recherche fondamentale : "Il semble qu'il soit nécessaire d'insister à nouveau sur la place de la Biochimie au sein des disciplines scientifiques modernes. La Chimie Biologique est essentiellement l'étude des mécanismes chimiques fondamentaux de la vie...".

Ce rappel de la contribution des biochimistes à la connaissance générale du vivant va de pair avec une justification de leur dépendance par l'histoire. "Il n'est pas étonnant de voir dans tous les pays de la Biochimie apparaître au premier rang des disciplines scientifiques les plus dynamiques... Dans tous ces pays, *détaché suivant le cas des Ecoles de Médecine ou de Chimie*²³, l'enseignement de la Biochimie s'est partout développé de manière *autonome*...". Or "la situation en France est fort différente". Plus, on constate "une diminution relative de l'importance des disciplines biochimiques en France [qui est] particulièrement désastreuse".

L'objectif du rapport de conjoncture de 1963, instrument de préparation du plan 1966-1970, est donc, pour la première fois, de proposer un programme de développement qui permette de surmonter la dépendance et la faiblesse de la biochimie française. Projet d'autant plus urgent, que partout ailleurs on constate, selon le rapport de 1961, une "expansion explosive".

²¹ Archives CNRS. 780309/11. Rapports de conjoncture 1961 et 1963 de la commission 16 : chimie biologique.

²² Voir par exemple le rôle des recherches sur le cancer.

²³ C'est moi qui souligne (JPG).

Au titre du passif, les biochimistes du CNRS retiennent :

- le caractère très limité de l'enseignement de la biochimie dans les facultés des Sciences avec son absence totale dans les licences d'enseignement
- sa croissance moindre que celle des autres disciplines au cours des dix dernières années de développement du CNRS
- la faible part de l'enzymologie et de l'étude des voies métaboliques "plaque tournante de la Biochimie qui n'est pas développée de manière suffisante en France , où la priorité a longtemps été donnée à la Biochimie Structurale".

A contrario, le problème de la biochimie médicale tient peu de place : la commission note avec satisfaction la place qui lui est faite dans l'esprit général de la réforme des études médicales. Les cibles privilégiées de la rénovation sont donc les Facultés des Sciences et le CNRS lui-même. A propos du CNRS il faut souligner que jusqu'en 1960, les laboratoires propres de la section sont très peu nombreux : laboratoire de photosynthèse de Gif (A. Moyses, J. Lavorel), laboratoire de biochimie de la nutrition de Bellevue (R. Jacquot). Mais à partir de 1959, contrairement aux indications du rapport de conjoncture de 1963, l'évolution est sensible avec la création de nouveaux centres et équipes de recherches ²⁴ .

L'ensemble de ces créations, tout en préservant les acquis de la biochimie structurale ou de la physiologie chimique, reflète un intérêt nouveau pour l'étude du métabolisme et la synthèse des protéines. Ce sont ces thèmes qui vont être au centre du projet de rénovation de la commission de chimie biologique.

Le dispositif institutionnel envisagé par la commission est ambitieux : il s'agit de doubler le nombre de chercheurs en six ans. Pour développer les recherches, deux moyens sont retenus : la création de nouveaux centres de recherches et la multiplication des projets de "recherches coopératives sur programme" (RCP). Les nouveaux centres devraient réunir les équipes dispersées entre facultés des sciences, de médecine ou de pharmacie et les équipes CNRS.

Les projets de RCP, de création récente, mettaient à la disposition d'une association de groupes, des moyens supplémentaires destinés à la réalisation d'un programme particulier soutenu par une ou plusieurs commissions. Cette innovation "gestionnaire" visait à favoriser les projets pluridisciplinaires, à permettre le choix des thèmes de recherche prioritaires. Avec

²⁴ Entre 1960 et 1963 ont lieu les créations suivantes :

- laboratoire d'enzymologie de Gif (G. Cohen)
- Institut des Substances Naturelles de Gif (M. Manot, E. Lederer)
- Centre de Recherches sur la cellule normale et cancéreuse à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif (E. Le Breton)
- groupe de R. Dedonder, laboratoire des Polyosides de l'Institut Pasteur
- groupe de F. Gros, service de biochimie cellulaire de l'Institut Pasteur
- groupe de J. Jacques, laboratoire de chimie organique des hormones du Collège de France
- groupe de M. Grunberg-Manago, service de Biochimie, Institut de Biologie Physico-Chimique
- groupe de M. Nguyen Van Thoai, laboratoire de biochimie générale et comparée, Collège de France.

ces deux types de mesures, le CNRS pouvait compléter la faiblesse des crédits d'équipement et de fonctionnement des équipes universitaires.

Le choix des thèmes de recherches à favoriser illustre lui aussi la volonté de rupture avec les caractéristiques des années cinquante. La première cible est le développement d'une certaine biologie moléculaire, c'est à dire dans selon les termes de la commission les études sur "les structures et les fonctions des protéines et des acides nucléiques". En la matière, la commission souhaite que le CNRS prenne le relai de la DGRST comme pourvoyeur des moyens nécessaires à l'expansion du nouveau "secteur".

"En dehors de cet ensemble important", il faut "attacher une importance particulière au développement de

- "l'enzymologie générale : *l'étude des voies métaboliques*"
- la biophysique
- le rôle et le mode d'action des médiateurs chimiques car si "...on possède aujourd'hui une interprétation chimique remarquablement *complète* du fonctionnement de la *cellule isolée* de très grand progrès restent à faire dans tout ce qui concerne les relations chimiques entre cellules et entre tissus chez les organismes supérieurs". Les efforts particuliers doivent donc porter sur "*le mode d'action biochimique des hormones*, la biochimie fonctionnelle du système nerveux, et en particulier, *l'étude du mode d'action des médiateurs*", et enfin "*l'interprétation biochimique de la différenciation cellulaire*".

Cet ensemble laisse donc de côté la biochimie structurale pour développer les recherches des enzymologistes, des spécialistes des protéines, des biophysiciens et des endocrinologues. En juin 1964, lors de la discussion du directoire du CNRS sur les RCP, R. Dedonder reprend ces perspectives ; les ensembles appelant une coopération sont "*l'enzymologie générale, la biochimie moléculaire, l'endocrinologie, la neuroendocrinologie et l'interprétation biochimique de la différenciation cellulaire*".

Le programme de rénovation semble donc pouvoir être résumé par trois objectifs :

1. Renforcer l'autonomie institutionnelle de la biochimie en la développant à côté des facultés de médecine, dans les facultés des sciences et au CNRS, sous l'égide de ce dernier
2. Renforcer son autonomie intellectuelle en favorisant la "biochimie générale" comme cela a été fait en Grande-Bretagne ou aux Etats-Unis grâce à l'étude du métabolisme (enzymologie générale), en passant à une étape supérieure de l'explication biochimique - celle des mécanismes de différenciation et de communication cellulaire - ce, en s'appuyant sur le potentiel "chimie physiologique"
3. Intégrer la "biologie moléculaire" comme un secteur particulier consacré à l'étude des acides nucléiques et des protéines. Secteur qui prend le relai des anciennes études métaboliques consacrées aux acides aminés et aux protéines. Ce domaine, temporairement pris en charge par la DGRST, devra ensuite être intégré au CNRS, par exemple sous la forme de RCP.

Ce dernier point pourrait laisser penser que biochimie et biologie moléculaire sont simplement complémentaires. Pourtant la définition étroite de la biologie moléculaire donnée par la commission de chimie biologique va à l'encontre de celles des "biologistes moléculaires"²⁵.

Conçue comme "un mot inventé pour récupérer de l'argent", pour employer les termes d'un des membres de la commission, elle n'est qu'une partie d'un tout biochimique dont le but est maintenant l'extension des approches de la biochimie métabolique aux systèmes de communication chimique particuliers aux organismes supérieurs. En 1960, la commission se plaint de pas être consulté sur les projets "biologie moléculaire" de la DGRST²⁶. Il est donc nécessaire de les examiner afin de voir dans quelle mesure ils complètent ou ils entrent en concurrence avec le "programme" de la commission de chimie biologique.

3. L'action concertée "Biologie Moléculaire" : un instrument pour créer une discipline.

X. Polanco, dans son étude sur le rôle de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire et les rapports entre celle-ci et le CNRS, a largement précisé les étapes de mise en place de l'action concertée Biologie Moléculaire²⁷. Nous nous limiterons donc à préciser les caractéristiques générales de la politique choisie par les comités de la DGRST et à examiner leurs programmes scientifiques.

Engagée en 1960 par la création d'un comité d'études biologie moléculaire, cette action concertée est l'une des plus importantes de la DGRST. Son budget (30 millions NF) est, durant les deux périodes d'activité (1960-1965 et 1966-1970) du même ordre de grandeur que les sommes effectivement allouées par le CNRS pour la chimie biologique (48 millions NF) ou la biologie cellulaire (53 millions NF) au cours du Vème plan (1966-1970)²⁸.

Sa mise en place a été possible du fait de la rencontre de deux demandes. La première est celle du pouvoir politique : en créant la DGRST, le gouvernement De Gaulle entendait à la fois décloisonner la recherche française, réformer ses structures, promouvoir des applications d'importance stratégique et lui redonner une place de choix dans la communauté internationale²⁹. De ce fait les actions concertées seront des projets pluridisciplinaires, portant sur des domaines délaissés, le plus souvent de l'ordre de la recherche appliquée³⁰.

²⁵ Le terme désigne ici les biologistes qui ont effectivement dirigée l'action "biologie moléculaire", c'est-à-dire les membres des deux comités scientifiques de l'action concertée de la DGRST.

²⁶ Archives CNRS. 780309/11. Procès-verbal de la réunion de la commission de chimie biologique du 16 octobre 1960.

²⁷ X. Polanco. La mise en place d'un réseau scientifique. Les rôles du CNRS et de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire en France (1960-1970).

²⁸ Archives CNRS. 780309/12. Texte préparatoire au rapport de conjoncture 1969 de la commission de biologie cellulaire. *Le Progrès Scientifique*. janvier 1972. Rapport de l'action concertée biologie moléculaire.

²⁹ J. Piganiol. Interview par D. Ogilvie et P. Abir Am. Juin 1988.

³⁰ J.D. Dardel. Qu'est-ce qu'une action concertée. *Le Progrès Scientifique*. Février 1967. R. Gilpin op. cit. réf 20.

La biologie moléculaire ne répondait que partiellement à ces objectifs : il s'agit de la seule action dont les acteurs revendiquent le caractère fondamental de leur domaine (dans le cas de la génétique, on parlera par exemple des "Applications de la génétique").

Mais la demande des "biologistes moléculaires" coïncidait avec les objectifs visant à combler le "retard" de la science française. Une partie des membres de l'action concertée avaient ainsi participé aux différentes initiatives qui, dans les années cinquante, avaient rassemblé chercheurs, administrateurs et responsables politiques pour un développement de la recherche : J. Monod et C. Sadron pour le Colloque de Caen, C. Sadron pour Conseil Supérieure de la Recherche Scientifique et du Progrès Technique de 1954, R. Latarjet et C. Sadron pour le Comité Consultatif de la Recherche Scientifique et Technique ("Comité des Sages") de 1958 qui prépara la création de la DGRST ³¹.

Issues de disciplines peu représentées à l'université, en pleine expansion aux Etats-Unis, les recherches sur le rôle génétique des acides nucléiques et la synthèse des protéines pouvaient être présentée comme un secteur modèle pour l'application de la nouvelle politique. De fait, forte des résultats prestigieux acquis entre 1961 et 1965, la biologie moléculaire sera une des seules actions concertées reconduite ³².

Les instruments retenus, à partir de 1960 font alors de la DGRST, le véritable centre qui va donner à la biologie moléculaire les attributs institutionnels d'une discipline :

1. Les comités d'études de 1960 et 1965 puis les comités scientifiques qui gèrent les actions concertées de 1961 à 1965 puis de 1966 à 1970 en définiront les contours, les priorités, les bénéficiaires. Ces "collèges des pairs" dont l'ensemble constitue une société informelle de biologie moléculaire jugeront les programmes de recherche, leur intérêt et leurs résultats, organiseront colloques, séminaires et publicité des résultats.
2. L'action concertée permettra la création de nouveaux instituts, facilitera la naissance de nouveaux groupes de recherches.
3. Elle permettra d'organiser, grâce à un système de bourse, la formation de jeunes chercheurs indépendamment du CNRS ou de l'université : pris en charge par un parrain, ils seront conseillés dans leur programme d'études universitaires ; tenus d'accomplir une série de stages de recherche en laboratoire ils seront mis en contact avec la biologie moléculaire agissante, en France et à l'étranger ; enfin, avec l'appui du comité, leur entrée dans les organismes de recherche (avant tout le CNRS) sera facilitée.

Qui sont les scientifiques qui vont mettre en oeuvre ce développement de la biologie moléculaire ?

³¹ Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod (réf 7). Pour C. Sadron, R. Latarjet et l'analyse du rôle de ces colloques et comités voir A. Prost. Les origines de la politique de recherche en France (1938-1958). *Cahiers pour l'histoire du CNRS*. 1988 n° 1.

³² Archives DGRST. Les actions concertées. Rapport d'activité 1968.

L'analyse biographique (Annexe 6) que nous avons tentée pour le premier comité scientifique (1960-1965), celui qui a le rôle principal dans la mise en place de la nouvelle politique scientifique, repose sur les mêmes critères que pour la commission de chimie biologique : âge, cursus de formation et statut pendant la période d'activité du comité.

Paradoxalement, les membres du comité, plus encore que ceux de la commission sont de formation médicale (7/13) ; comme les biochimistes ils ont en général suivi un double cursus (facultés des sciences en biologie et faculté de médecine). Mais aucun d'entre eux n'a poursuivi une carrière dans la recherche médicale. Seuls les deux médecins sans autre formation (G. Mathe, M. Bessis) du comité appartiennent à des institutions médicales. A côté des médecins biologistes, on retrouve, comme dans la commission de chimie biologique, un groupe important de physico-chimiste. Les pharmaciens sont par contre totalement absents. La "biologie moléculaire" puise donc aux mêmes sources que la chimie biologique : médecine et chimie.

Une part importante des membres du comité est chargée de responsabilités universitaires (9 professeurs sur 13 membres). Néanmoins la répartition entre la faculté des sciences et facultés de médecine est très différente de celle de la commission de chimie biologique : seuls G. Mathe et J. Roche ont enseigné dans les facultés de médecine. La plupart de ces enseignants n'ont d'ailleurs pas mené de carrière universitaire : ils ont poursuivi leurs recherches dans des institutions distinctes des universités, avant tout l'Institut Pasteur qui pèse d'un poids considérable dans le comité : 5 membres sur 13. Ceux qui ont un "profil" universitaire sont d'ailleurs soit membres de la commission de chimie biologique (P. Desnuelle, J. Roche) soit de la commission de biologie cellulaire du CNRS (E. Wolff) et aucun d'entre eux ne mène de recherches en "biologie moléculaire".

Cette marginalité par rapport aux cercles universitaires ou médicaux n'est pas une absence de pouvoir scientifique. Nous avons rappelé plus haut les liens d'une partie des membres du comité avec les responsables politiques et administratifs ayant participé au Colloque de Caen, à la "commission Longchambon" ou au "comité des Sages". Néanmoins aucun d'entre eux n'a participé au Conseil Consultatif des Universités.

On peut enfin noter que la moyenne d'âge est plus élevée que dans la commission de chimie biologique : les chercheurs nés après la première guerre mondiale (moins de 45 ans en 1963) sont une minorité (2/13 au lieu de 12/21). Cette différence tient au mode d'appartenance au comité : il s'agit d'une désignation par le premier ministre alors que près de la moitié des membres de la commission de chimie biologique sont élus. Le même facteur explique l'absence de chercheurs qui ne soit pas professeur ou directeur de laboratoire.

Le comité apparaît donc comme plus "pasteurien", moins lié à l'université et aux institutions médicales que la commission de chimie biologique mais il est tout autant, si ce n'est plus, un "conseil de sages".

Les disciplines auxquelles on peut rattacher les recherches menées par les membres du comité scientifique dans les années cinquante fournissent une image de la formation du nouveau domaine qui illustre la part importante de la biophysique et de la génétique microbienne alors que les domaines de la "chimie biologique" sont peu représentés. La biochimie générale qu'il s'agisse de l'enzymologie, de l'étude du métabolisme ou de celle des protéines y est peu représentée (J. Monod, P. Desnuelle) par rapport à l'ensemble chimie physique-biophysique.

Comment cette composition spécifique va-t-elle influencer sur la politique scientifique adoptée pour l'action concertée ? Pour le savoir, nous en examinerons deux aspects : la définition et les bornes de la biologie moléculaire, les priorités de recherche.

En 1960, le comité d'études (dont la composition est très proche de celle du comité scientifique, voir Annexe 6) élabore un rapport sur la situation et les actions à envisager dans le domaine de la biologie moléculaire ³⁴. Sa première fonction est de dresser un bilan des recherches qui ont abouti à un nouvel univers de la recherche biologique. La liste des "avancées" ou "découvertes" majeures proposée par le rapport correspond aux thèmes suivants :

- 1° Mise en évidence de la nature du matériel génétique : l'ADN.
- 2° Etude de sa structure et de ses propriétés.
- 3° Etude de la structure des protéines.
- 4° Etude de la reproduction des virus dans les cellules bactériennes, de la structure des gènes bactériens.
- 5° Découverte du déterminisme génétique de la structure des protéines et du contrôle de la synthèse des enzymes par induction et répression.
- 6° Découverte du rôle de l'ARN messenger dans la synthèse des protéines. Etude des étapes biochimiques de la synthèse.
- 7° Etude de la catalyse enzymatique.
- 8° Origine et biosynthèse des anticorps.

Si l'on compare cette énumération aux éléments constitutifs du "dogme central" de la biologie moléculaire discutés par F. Crick en 1957 ^{35a}, trois thèmes originaux apparaissent : les études sur le mode d'action des enzymes, l'étude de la régulation de leur activité et de leur synthèse, les anticorps. Leur introduction correspond aux préoccupations du groupe de J. Monod à l'Institut Pasteur. Les travaux qui conduisent au modèle de synthèse des protéines qui va être proposé par F. Jacob et J. Monod en 1961, portaient sur le contrôle métabolique de la synthèse de certaines enzymes bactériennes. Avant la mise en évidence de la nature génétique de cette régulation (inhibition de l'expression des gènes codant pour ces enzymes), il s'agissait d'une recherche dominée par les méthodes de l'enzymologie et les concepts de la

³⁴ Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod.

^{35a} F. Crick. On protein biosynthesis. Society for Experimental Biology. Symposia 1958. Vol 12 p 138.

biochimie métabolique. Loin de réfléchir la synthèse des protéines à partir du gène, J. Monod pensa longtemps que le modèle généralement accepté pour expliquer la synthèse des anticorps (un schéma de modelage de la protéine autour de l'antigène où le gène ne jouait aucun rôle dans la spécificité biologique de l'anticorps) s'appliquait aussi aux enzymes ^{35b}.

Après l'acceptation du déterminisme génétique de la structure et de la spécificité des protéines, après la mise en évidence du contrôle de leur synthèse au niveau de la transcription, l'enzymologie ne disparut pas de ses préoccupations. Le laboratoire de "biochimie cellulaire" de l'Institut Pasteur menait dans les années soixante deux types de recherches : celles directement impulsées par l'opéron lactose sur les mécanismes de régulation génétique et celles portant sur le contrôle de l'activité des enzymes (et non leur synthèse) par divers constituants des chaînes métaboliques. Ces dernières devaient aboutir, en 1963, au modèle des "enzymes allostériques" ³⁶.

Ces différences avec la définition anglo-saxonne de la biologie moléculaire sont retrouvées dans la partie prospective du rapport. Les membres du comité insistent d'abord sur deux caractéristiques du nouveau domaine. Premièrement, il s'agit du résultat de la fusion de la biochimie et de la génétique mais "d'autres disciplines ont largement contribué en apportant leur matériel, leurs principes ou leurs techniques : microbiologie, immunologie, cytologie, biophysique avec ses nombreuses branches : chimie-physique, cristallographie, chimie théorique, radiobiologie...". La définition proposée est beaucoup plus large que l'ensemble biochimie-génétique ; elle inclue certains points "forts" de la recherche pasteurienne (immunologie, microbiologie) et du CNRS (biophysique, étude des macromolécules). Deuxièmement, la discipline connaît un développement international très important, la France y a jusqu'ici tenu un rang honorable mais dans des circonstances exceptionnelles (financements américain des laboratoires de l'Institut Pasteur, de l'Institut de Biologie Physico-Chimique)³⁷.

"Une expansion rapide de notre discipline est possible, à condition que les moyens nécessaires soient mis à la disposition d'une action concertée". Face au pouvoir politique, l'argument de la "marginalité" au sein de la recherche française devient un instrument de persuasion d'autant plus fort qu'il peut être associé à l'audience internationale croissante du groupe pasteurien et au prestige des "biologistes moléculaires" anglo-saxons "découvreurs" de la nature des gènes.

^{35b} J.P. Gaudillière. Les recherches de J. Monod et S. Spiegelman sur l'adaptation enzymatique et l'émergence de la biologie moléculaire (1945-1960). A paraître.

³⁶ Sur l'allostérie. Voir C. Debru. Philosophie moléculaire. Vrin. Paris. 1987.

³⁷ J. Monod. Rapport manuscrit European Institute for Molecular Biology (1958). Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod.

Pour les membres du comité, les thèmes de recherche à privilégier sont :

1. L'étude de la structure des acides nucléiques et des protéines.
2. Les relations entre structures moléculaires spécifiques et fonctions biologiques (réplication des acides nucléiques, liaison anticorps-antigène, mode d'action des enzymes...).
3. Les relations entre acides nucléiques et protéines : code génétique et mécanisme de la synthèse des protéines.
4. Différenciation des cellulaires et cancer.
5. Extensions aux disciplines voisines : endocrinologie, embryologie et pathologie (maladies congénitales et d'origine virale).

Si les trois premiers points correspondent au "cœur" de la biologie moléculaire, ils incluent néanmoins une série de recherches appartenant au cadre "chimie biologique", en premier lieu l'enzymologie. Les deux derniers pourraient être interprétés comme la seule prise en compte des équilibres disciplinaires au sein du comité d'études (Bessis et Mathé pour le cancer et la pathologie). Dans ce cas, leur présence signifierait uniquement un "partage du gâteau" et non une véritable perspective d'extension des objets de recherche. La mention de l'endocrinologie et de l'embryologie relèverait alors des besoins rhétoriques de mise en valeur de la discipline.

Pourtant, la discussion sur les limites de l'action concertée montre qu'une série de domaines proposés par certains membres du comité n'ont pas été retenus. Ainsi, en ce qui concerne les rapports avec la biochimie, lorsque Desnuelle suggère, "en tant que biochimiste de ce comité" que l'action concertée retienne en première urgence le développement de l'enzymologie y compris "la mise en formule des réactions du métabolisme, l'étude des facteurs qui rendent ces réactions possibles et l'élucidation des phénomènes énergétiques qui les accompagnent" ^{38a}, il n'obtient pas que ce développement de la "biochimie générale" soit considéré comme un objectif de l'action concertée. De même, la plupart des groupes qu'il mentionne comme bénéficiaires possibles de l'action ne font pas partie des laboratoires de la liste "Infrastructure biologie moléculaire" ^{38b} : E. Lederer (Institut des Substances Naturelles de Gif), S. Lissitzky (Faculté de Médecine, Marseille, hormones thyroïdiennes), P. Mandel (Faculté de Médecine, Strasbourg, métabolisme des acides nucléiques et neurochimie), R. Acher (Faculté des Sciences, Paris, hormones hypophysaires)...

Les propositions de B. Ephrussi ³⁹ sur la place de la génétique fondamentale visant à inclure l'étude de la *Drosophila* (objet privilégié de la génétique classique) et la génétique des populations seront quant à elles renvoyées à l'action concertée "Applications de la génétique".

^{38a} Archives DGRST. 77/321 - 323 dossier 569 P. Desnuelle. Rapport au comité d'études.

^{38b} Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod.

³⁹ Archives DGRST 77/231 - 323 dossier 569. B. Ephrussi. Rapport au comité d'études.

Que la "biologie moléculaire" ne soit pas identique à ses deux principales disciplines-mères est compréhensible : la légitimité du domaine suppose qu'existe une rupture avec les objets classiques de la génétique et de la biochimie; Que signifie alors l'introduction de l'embryologie ou de l'endocrinologie ?

A propos de la différenciation cellulaire, le texte dit "Ce problème... ne peut être interprété qu'en termes de Biochimie et de Génétique fonctionnelles. Il doit être attaqué au niveau des cellules en culture pour pouvoir définir avec précision leurs potentialités génétiques et l'expression biochimiques de ces potentialités. "Plus loin, on peut lire : "en Endocrinologie, comme en Embryologie, le problème se pose du déterminisme de la biosynthèse de constitutants macromoléculaires spécifiques sous l'influence d'agents ou de conditions déterminées".

Ce qui est en jeu est une véritable re-définition des programmes de recherche de ces deux disciplines : ces deux phrases sont un condensé de la démarche suivie par les groupes de J. Monod et F. Jacob dans leur analyse du contrôle génétique de la synthèse des protéines bactériennes ⁴⁰ .

Il s'agissait d'expliquer la réponse adaptative de cellules bactériennes qui ne synthétisaient certaines enzymes que si leur substrat spécifique était présent dans le milieu de culture. Les principaux éléments du modèle de l'opéron : contrôle par levée d'un mécanisme de répression, modification de l'activité des gènes et non pas de l'activité des enzymes ont été mis en évidence grâce à l'isolement de mutants, grâce à la caractérisation de leurs propriétés biochimiques, grâce à des expériences de croisement entre des souches capables ou non de s'adapter. La stratégie des "cultures de cellules" en voie de différenciation est une transposition de ce modèle méthodologique. La logique d'extension de la biologie moléculaire du comité repose donc sur les travaux du principal groupe de l'Institut Pasteur. Il s'agit d'appliquer leurs méthodes aux problèmes particuliers des organismes supérieurs (différenciation irréversible, communication hormonale, réponse immunitaire...) afin de rechercher des mécanismes régulateurs analogues à l'opéron lactose. De façon analogue, après la présentation du modèle de l'opéron, F. Jacob et J. Monod allaient offrir à la discussion une série de schémas théoriques combinant les mécanismes de contrôle bactériens pour expliquer les particularités de la différenciation au cours du développement ⁴¹.

Convaincus de l'universalité de ces principes de régulation, ce qu'ils proposent aux spécialistes des hormones ou du développement est donc d'utiliser le savoir faire et les connaissances "pasteuriennes", de réorganiser leurs programmes de recherches pour vérifier que "ce qui est vrai de la bactérie doit l'être de l'éléphant". La démarche s'appuie le même réductionnisme que la "biochimie générale" : quel que soit l'objet qui a permis de les

⁴⁰ B. Fantini. Réf. 4. Introduction.

⁴¹ F. Jacob, J. Monod. Genetic repression, allosteric inhibition and cellular differentiation. in Cytodifferential and Macromolecular Synthesis. Academic Press. New York. 1963

découvrir, les mécanismes moléculaires régissant le fonctionnement cellulaire sont universels. Le changement porte donc sur les éléments de référence qui sont désormais le gène et la bactérie et non le métabolisme et les organismes supérieurs.

On peut donc, de façon similaire, supposer que l'intégration de l'enzymologie à l'action concertée fut motivée non seulement par l'intérêt des études sur les mécanismes de la catalyse mais aussi par la perspective d'extension des mécanismes de régulation génétique à d'autres voies métaboliques que l'utilisation du lactose, à d'autres enzymes que celles des microorganismes.

L'ensemble de ces choix scientifiques met donc en lumière l'influence déterminante que J. Monod et le groupe pasteurien (Lwoff, Wollman) avaient acquis dans le comité d'études. La composition du premier comité scientifique confirme cette orientation, il comporte en plus des "biologistes moléculaires" deux figures éminentes : un endocrinologue (J. Roche) et un embryologiste (E. Wolff).

Selon l'attitude adoptée par les chercheurs des "secteurs-cibles", le rattachement à l'action concertée "biologie moléculaire" pouvait, soit assurer un simple développement grâce à l'utilisation des ressources nouvelles, soit impulser une transformation de leurs méthodes et de leurs programmes de recherche qui réponde aux ambitions affichées par le comité de la DGRST. Si l'on ne tient compte que de son "noyau" central, l'action concertée peut apparaître comme complémentaire de celle du CNRS, mais elle entre en concurrence avec les projets de la commission de chimie biologique pour ce qui est de l'enzymologie, des régulations métaboliques et de l'endocrinologie.

En 1965, au moment de la préparation de la seconde action, les objectifs d'extension sont réaffirmés avec plus de force encore. Le rapport indique que, forte des succès obtenus dans la compréhension des mécanismes de la synthèse des protéines (l'élucidation du code génétique est en voie d'achèvement, la caractérisation des étapes moléculaires de la traduction de l'ARN messager en protéines est bien avancée...), dotée "d'un corps de doctrine cohérent" (la référence aux disciplines fondatrices disparaît), la biologie moléculaire "doit devenir la biologie elle-même" ⁴².

Le rapport s'appuie sur les "progrès importants" réalisés en immunologie (le déterminisme génétique de la structure des anticorps est maintenant accepté), en virologie (étude des virus des cellules animales, du mécanisme de la cancérisation virale) ou en pathologie moléculaire (développement de l'étude des maladies enzymatiques d'origine génétique), pour considérer que la mise en oeuvre de l'approche moléculaire à de nouveaux champs biologiques est la priorité du moment. En plus des cibles précédentes, le champ d'applications comporte désormais, parmi les domaines relevant de la chimie biologique,

⁴² Archives DGRST. 77/321-323 Dossier 52. Rapport du comité préliminaire de l'action concertée Biologie Moléculaire (1966-1970). Document diffusé le 10 septembre 1965 (dernière rédaction).

l'étude des mécanismes de transformation de l'énergie - photosynthèse et phosphorylation oxydative (introduite à l'initiative des biophysiciens du CNRS présents dans le comité d'études)⁴³ et la neurochimie avec l'étude moléculaire des mécanismes de transmission de l'influx nerveux⁴⁴.

Quelle allait être l'influence de la politique des comités de biologie moléculaire sur les activités des biochimistes du CNRS ? Sur la mise en oeuvre du programme de rénovation élaboré par la commission ? Pour le savoir nous avons retenu deux approches complémentaires : d'une part suivre l'évolution des programmes de recherches de groupes importants du CNRS, d'autre part analyser les rapports de la commission de chimie biologique et de l'action concertée en examinant trois instruments de rénovation retenus par le CNRS : les constructions d'instituts, les RCP et la création des formations associées.

4. Les programmes de recherche des biochimistes : métabolisme ou gène ?

Compte tenu de la nécessité d'une analyse relativement précise des stratégies de recherche, il fallait limiter le nombre des équipes suivies, tout en prenant en compte les principaux domaines de la chimie biologique. Nous les avons choisis parmi celles qui ont le plus directement bénéficié de la rénovation des années soixante (constructions, RCP ou financement direct) : E. Lederer pour l'Institut des Substances Naturelles de Gif, G. Cohen pour le laboratoire d'Enzymologie de Gif, P. Mandel et l'Institut de Neurochimie de Strasbourg, P. Desnuelle et l'Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire de Marseille.

1. La biochimie structurale et l'Institut des Substances Naturelles.

"De nos jours, la biologie moléculaire devient la grande chose admirable qui écrase un peu la biochimie enzymologique et les autres. L'enzymologie est actuellement relativement mal traitée en France. Il y a juste quelques biologistes moléculaires vraiment éclairés qui commencent à s'en rendre compte". (E. Lederer, 1986)⁴⁵.

Le projet d'Institut des Substances Naturelles de Gif a vu le jour en 1958, conçu comme le principal instrument de développement de la chimie organique biologique au CNRS, sa direction était bicéphale : d'une part M. Janot, professeur à la faculté de pharmacie, d'autre part E. Lederer, chercheur CNRS travaillant à l'Institut de Biologie Physico-Chimique, professeur à la faculté des Sciences, successeur de C. Fromageot à la direction de son laboratoire de chimie biologique. Tout au long des années soixante, l'ICSN est le plus gros laboratoire de chimie du CNRS : 134 chercheurs et techniciens en 1961, plus de 250 en

⁴³ Archives DGRST. 77/231-323 Dossier 52. Rapport de J. Lavorel proposant les amendements au texte de J. Monod du 25 juin 1965, amendements repris dans la rédaction finale.

⁴⁴ Au même moment, J.P. Changeux, élève de J. Monod à l'Institut Pasteur initiait un nouveau programme de recherche sur les mécanismes moléculaires de transmission de l'influx nerveux. Archives Institut Pasteur. Correspondance avec la DGRST. Avant projet de convention de J.P. Changeux. 1966.

⁴⁵ E. Lederer. Interview par J. F. Picard et E. Pedoura. mars 1986. Cahiers pour l'Histoire du CNRS. 1988 n° 2.

1968⁴⁶. En 1963, son extension est un des projets de construction prioritaire de la commission ; projet accepté par le directoire en décembre 1964 ⁴⁷ .

Du fait de la diversité des thèmes de recherches de l'ICSN, il est difficile de caractériser brièvement son activité. L'examen des rapports d'activité, permet néanmoins de constater, dans le département de chimie biologique (celui d'E. Lederer) la présence de trois pôles principaux : biochimie structurale, métabolisme et chimie physiologique, biologie moléculaire.

A l'ouverture, en 1960, l'Institut accueille le colloque international sur la biochimie des glucides co-organisé par la Société de Chimie Biologique et la commission du CNRS (Courtois, Dedonder, Peaud-Lenoel), réunion qui illustre le développement conjoint des approches structurales et métaboliques qui est au coeur des préoccupations de la commission puisque les résultats présentés par les biochimistes français concernent par exemple les polysaccharides végétaux ou bactériens (Dedonder) ou les étapes de synthèse des sucres dans la photosynthèse (Peaud-Lenoel) ⁴⁸ .

La cohérence des programmes de biochimie structurale de l'ICSN est illustrée par deux types de recherches : celles sur les constituants lipidiques des parois bactériennes et celles portant sur les composés isoprénoïdes et stéroïdes de certains végétaux. Dans le premier cas, il s'agit d'un programme motivé par la volonté de connaître la structure des molécules responsables de la spécificité antigénique de bactéries pathogènes avec en perspective l'amélioration ou la mise en point des vaccins. Les mycobactéries responsables de la tuberculose, le BCG (alors considéré comme un composé anticancéreux) seront ainsi abondamment analysés. Des travaux similaires sur la structure des antibiotiques et leur synthèse ont pour perspective leur production industrielle et l'amélioration de leurs propriétés thérapeutiques. Le deuxième exemple est un programme d'isolement et de caractérisation de composés glucidiques spécifiques d'une famille végétale, il peut être considéré comme un travail de "taxonomie" chimique qui débouche sur des recherches de chimie organique : description des réactions particulières à ces lactones, synthèse de composés analogues. Cet ensemble s'appuie donc sur les multiples liens entre chimie organique et mise au point de composés d'intérêt pharmaceutique ⁴⁹.

La partie métabolique et physiologique peut être illustrée par trois projets qui prennent leur essor au milieu des années soixante, en lien avec les perspectives de rénovation de la chimie biologique (tous trois font partie de RCP soutenues par la commission) ⁵⁰ . Le

⁴⁶ Archives CNRS. Rapport d'activité 1960-61 (il contient encore le rapport de chaque laboratoire propre). Archives CNRS. 780358. Comité de direction de l'ICSN 1967. Archives CNRS 790243/ Rapport d'activité ICSN. 1972.

⁴⁷ Archives CNRS.860369/47. Procès verbal réunion du directoire. Décembre 1964.

⁴⁸ Bulletin de la Société de Chimie Biologique. 1960, vol 42, p. 1335 à 1863.

⁴⁹ Dans l'interview de mars 1986 (réf. 45) E. Lederer insiste ainsi sur le rôle des contrats entre son laboratoire et certains industriels.

⁵⁰ Archives CNRS 860369/47. Documents distribués lors de la réunion du directoire de juin 1967.

premier, mené en collaboration avec les chercheurs d'Orsay (où enseigne E. Lederer) concerne la synthèse des quinones et des vitamines K, composés qui interviennent dans les oxydations cellulaires et la coagulation. Il prolonge les études de l'ICSN sur la formation des lipides (stérols) bactériens et végétaux (vitamine D) il permettra de préciser l'origine métabolique des groupements méthyles indispensables à leur fonction ⁵¹. Le second concerne les mécanismes de la contraction musculaire : il combine étude physiologique et recherches des composés nucléotidiques intervenant dans le métabolisme énergétique de la cellule musculaire. Le troisième complète les études d'endocrinologie avec l'isolement, la caractérisation puis l'étude de la synthèse des hormones stéroïdes des crustacés ⁵².

L'activité "biologie moléculaire" de l'ICSN présente trois aspects. Le premier est une fonction de "service" : le laboratoire réalisera la synthèse des analogues du lactose utilisés par le groupe de l'Institut Pasteur pour la poursuite des recherches sur l'opéron-lactose. Dans ce cas il s'agit de l'utilisation des compétences du chimiste organicien. Le second est la présence au sein de l'Institut d'un groupe d'enzymologie microbienne, celui de B. Nisman dont les recherches, sans lien avec les autres programmes, sont un prolongement direct des recherches pasteurienne : étude du rôle de l'ADN et de l'ARN polymérase dans la synthèse de l'ARN messager du système lactose. Dans la seconde moitié des années soixante, ce groupe deviendra indépendant de l'ICSN ⁵². Le troisième lien à la biologie moléculaire est un projet de recherches sur "l'isolement et la caractérisation de facteurs chimiques intervenant dans le mécanisme de l'adaptation enzymatique". Soutenu par la DGRST ⁵³, ce projet est important pour nous (même si le montant des subventions allouées est modeste : 110 000 F pour toute la période 1966-70) car "il n'y avait aucune raison pour que la biologie moléculaire subventionne la chimie organique de Lederer même si c'est une chimie organique de très bonne qualité"⁹.

Il s'agissait d'isoler et de décrire des composés dont le groupe de génétique de Slonimski à Gif avait montré qu'ils modifiaient la synthèse de enzymes respiratoires de levure. En perspective, il y avait donc la mise en évidence d'un mécanisme de régulation de l'expression génétique dans des cellules eucaryotes. Le programme envisageait l'association d'une étude structurale chez Lederer et d'une étude enzymatique et génétique chez Slonimski. La première étape, entre 1960 et 1965, montra qu'il s'agissait de glucides nouveaux (des furanosides bicycliques). Le groupe de l'ICSN étudia en détail leur synthèse et prépara toute une série de molécules appartenant à la même famille afin de tester leur activité sur la synthèse des enzymes respiratoires. La plupart étaient sans effet et en 1965, le groupe de génétique considéra que le phénomène initial n'avait pas de signification physiologique.

⁵¹ E. Lederer. The origin and function of some methyl groups in branched chains fatty acids, plant sterols and quinones. *Biochemical Journal*, vol 93, 1964, p. 449.

⁵² ICSN Rapport d'activité 1972. (réf. 46).

⁵³ Archives CNRS. 770387/6600308. Convention E. Lederer - comité de biologie moléculaire de la DGRST.

Le programme aurait pu s'arrêter là. Il n'aurait ainsi été qu'une tentative malheureuse pour intégrer les compétences des structuralistes à un projet de biologie moléculaire. Mais J. Defaye, qui s'occupait de ces recherches à l'ICSN, mis en oeuvre un autre prolongement : synthétiser à partir de ces glucides particuliers des analogues de nucléosides qui pourraient peut être bloquer la réplication de l'ADN. L'étude structurale débouchait donc, comme dans les programmes présentés plus haut, sur la mise au point de composés thérapeutiques dont on espérait qu'ils aient une activité antivirale et carcinostatique ⁵⁴ .

Du fait de cette évolution, le comité de biologie moléculaire de la DGRST se retrouvait soutenir des travaux de chimie organique et de pharmacologie dont le seul lien à la biologie moléculaire était le mécanisme d'action supposé (et qui ne fut pas étudié) : le blocage de la réplication de l'ADN.

Ce "qui pro quo" illustre bien les enjeux qui caractérisent l'attribution et l'utilisation des fonds de la DGRST. Pour l'ICSN, solidement épaulé par la commission de chimie biologique, bénéficiant d'appuis importants pour mise au point de composés à application thérapeutique ou industrielle, doté d'une perspective de rapprochement de la biochimie structurale et des études métaboliques, l'aide de la DGRST devait être utilisée pour ses objectifs propres et non pour engager une réorientation.

2. Le laboratoire d'enzymologie de Gif : du métabolisme à la régulation génétique.

"Dans la commission de chimie biologique, les seules personnes s'intéressant aux phénomènes de régulation c'était J. Monod et moi-même". (G. Cohen, 1989) ⁹.

Créé en même temps que l'ICSN, le laboratoire dirigé par G. Cohen est de taille plus modeste mais il connaît lui aussi une croissance rapide : de 20 personnes à l'installation en 1960, il passe à 40 en 1968 à la veille du départ de G. Cohen pour l'Institut Pasteur ⁵⁵ . Son histoire est intimement liée à celle du groupe pasteurien de biologie moléculaire.

Avant son installation à Gif, G. Cohen travaillait dans le laboratoire de J. Monod à l'Institut Pasteur sur le métabolisme des acides aminés et sa régulation dans les cellules bactériennes et il avait participé à l'étude biochimique de la protéine de transport intervenant dans le système lactose ⁵⁶. En 1959, il s'apprêtait à s'installer aux Etats-Unis quand ce dernier obtint, par l'intermédiaire de F. Perrin, la création de l'unité de Gif ⁹.

⁵⁴ Idem. Avant projet 1966 et Rapport final 1970.

⁵⁵ Archives CNRS. Rapport d'activité 1960-61 et 1961-62. Compte rendu du comité de direction du Laboratoire d'Enzymologie 1967. 780358 ?

⁵⁶ G. Cohen. Les Perméases : un prétexte pour exprimer mes sentiments. in A. Lwoff, A. Ullmann (eds) réf 4.

Là, deux programmes de recherches allaient être développés ⁵⁷ : le premier prolongeait les recherches sur la synthèse de deux acides aminés, la lysine et la thréonine, menées à l'Institut Pasteur, en complétant le cas bactérien par l'étude de la levure, un organisme eucaryote ^{58a}. Cette recherche sera poursuivie par H. Szulmajster qui venait du laboratoire de génétique physiologique de P. Slonimski et B. Ephrussi ^{58b}. Le second, mené par J. Szulmajster portait sur un modèle élémentaire de différenciation cellulaire : la formation des spores bactériennes, dont l'étude biochimique et génétique pourrait aider à mieux comprendre les mécanismes de contrôle génétique de la différenciation chez des organismes plus évolués ^{58c}. Tous deux entraient parfaitement dans le cadre de l'action concertée et ils seront largement soutenus par le comité de biologie moléculaire ^{58a et c}.

L'étude du métabolisme des acides aminés menée par G. Cohen et Mme Szulmajster n'était pas une recherche enzymologique au sens classique. Non que la purification, l'étude cinétique ou l'analyse du mécanisme d'action des enzymes n'y ait tenu aucune place. Au contraire : il s'agissait d'un préalable indispensable. Mais le but était de comprendre les mécanismes de régulation des chaînes de biosynthèse : d'où le choix de voies métaboliques branchées où les étapes chimiques communes sont contrôlées par une grande variété de produits.

Deux types de mécanismes étaient recherchés. D'une part, l'inhibition par le produit final où l'activité enzymatique est diminuée lorsque le produit de la réaction s'accumule. D'autre part, la répression génétique où, de façon analogue au mécanisme à la base du modèle lactose, le produit final entraîne l'arrêt de l'expression des gènes codant pour les enzymes impliqués dans la synthèse de ce même produit. Dans le premier cas, il s'agissait d'étudier les interactions entre les enzymes et des produits très différents des substrats de la réaction. Dans le second il s'agissait de rechercher d'abord des mutants ayant perdu l'une ou l'autre des activités enzymatiques pour réaliser une cartographie des gènes puis de trouver des souches dont les propriétés régulatrices étaient modifiées. Le résultat attendu était la caractérisation de nouveaux opérons.

Dans le cas du système thréonine-lysine bactérien étudié par G. Cohen, la génétique de la régulation allait donner des résultats décevants et l'étude des mécanismes allostériques d'inhibition remplaça l'opéron. "Comme on avait pas de moyen d'atteindre la régulation au niveau génétique on l'étudiait au niveau de la protéine avec la rétro-inhibition. Mais c'est moins intéressant..." ⁹. Le programme suivi donc un cours plus "biochimique" avec l'analyse de la structure et du mode d'action d'une enzyme particulièrement intéressante car elle

⁵⁷ Par la suite, l'installation d'autres groupes diversifia les activités du laboratoire : Erdos (hormones stéroïdes), R. Cohen (étude physique des enzymes), Waller (mécanisme de la traduction).

^{58a} Archives DGRST. 770387/6600140. Dossier de convention G. Cohen.

^{58b} H. Szulmajster. *Regards sur la biochimie*. 1976 n° 1.

^{58c} Archives DGRST. 770387/6600301. Dossier de convention J. Szulmajster.

catalysait deux réactions différentes (1965-1970) ⁵⁹ . "Même si on en faisait pas beaucoup on écrivait pourtant toujours régulation de la synthèse et de l'activité des enzymes" ⁹ . La situation n'allait changer que dans les années soixante-dix, avec le développement des techniques de génie génétique.

La voie de biosynthèse de la méthionine étudiée chez la levure par Mme Szulmajster (qui dirige sa propre équipe à partir de 1963) devait se révéler plus rapidement fructueuse : la synthèse de plusieurs enzymes était effectivement réprimée par la méthionine mais sans que ces protéines soient, comme dans les opérons bactériens, groupées en une seule unité d'expression génétique. De plus les ARN de transfert qui permettent l'incorporation de la méthionine dans les protéines en cours de formation intervenaient eux aussi dans la régulation et leur synthèse était modifiée par le produit final. Le "régulon" méthionine était beaucoup plus complexe qu'un opéron bactérien et la réussite du programme de recherche impliquait l'abandon du modèle fondateur ⁶⁰ .

La mise en oeuvre du second programme allait elle aussi révéler plus de difficultés que prévu. La première approche était biochimique, elle prit le relai d'une tentative peu concluante de caractérisation des propriétés métaboliques de certains mutants de sporulation ⁶¹ . Il s'agissait de préciser les étapes de synthèse du seul composé chimique connu qui ne soit présent que dans les spores et qui détermine une partie de leur caractéristique physiologique : l'acide dipicolinique. Etude métabolique "classique", elle aboutit à la description des deux étapes chimiques de sa formation, à l'isolement des enzymes les catalysant ; la recherche de leurs propriétés régulatrices s'avéra improductive ⁶² .

La seconde perspective consistait en une approche des "transferts d'information génétique" au cours de la sporulation grâce à l'analyse des ADN et ARN de la spore en formation. La mise en évidence d'un ADN sporal dont les caractéristiques physiques étaient différentes de celles de l'ADN de la cellule mère laissa pendant plusieurs années penser que le succès était proche. Malheureusement il s'avéra être un artéfact dû à une mutation non décelée⁶³. A la fin des années soixante, cette stratégie fut remplacée par l'étude de l'enzyme qui dans les spores permet la synthèse d'ARN messager⁶⁴.

Cette évolution correspond à l'application successive des méthodes caractéristiques de la biologie moléculaire : analyse structurale des acides nucléiques et caractérisation des

⁵⁹ G. Cohen. Regulation of enzyme activity in microorganisms, *Annual Review of Microbiology*. 1963. Vol 19, p. 105.

⁶⁰ Archives CNRS. 780358 Rapport d'activité du Laboratoire d'Enzymologie 1967 ; 790243. Rapport d'activité 1972.

⁶¹ Voir le récit de J. Szulmajster (réf. 58c) de ces tentatives pour montrer une régulation faisant intervenir le métabolisme énergétique.

⁶² réf. 58c. avant projet de convention 1966.

⁶³ réf. 58c. rapport d'activité 1967.

⁶⁴ réf. 58c. rapport de fin de contrat 1970.

enzymes intervenant dans leur synthèse. Au tournant des années soixante le modèle retenu consistait en une régulation de l'expression génétique dans la spore par changement de structure de cette ARN polymérase ⁶⁴. Hypothèse qui devait trouver son heure de gloire après l'acquisition des techniques de manipulation et de clonage des gènes.

L'activité du laboratoire d'enzymologie pouvait être considéré par les comités de la DGRST comme l'exemple type du développement d'une "enzymologie moléculaire" combinant les méthodes de l'enzymologie, de la biochimie métabolique et de la génétique moléculaire. Si aujourd'hui une telle "fusion" peut paraître naturelle et logique, elle n'est que le résultat d'une histoire qui aurait pu se dérouler autrement. Dans les années soixante la mise en application des modèles de régulation génétique qui domine le travail mené à Gif représentait une transformation considérable des approches et des méthodes de la biochimie. Sans que cela soit ni simple, ni toujours fructueux comme l'indique l'évolution de ces programmes de recherche. Néanmoins, si les résultats purent rapidement servir d'exemple type de la réussite des perspectives "moléculaires", c'est qu'il s'agissait, comme à l'Institut Pasteur, de microorganismes, de cellules isolées dont on pouvait sans difficultés insurmontables analyser les caractéristiques génétiques. Dans le cas des organismes supérieurs, la situation était beaucoup difficile.

3. Le Centre de biochimie et biologie moléculaire de Marseille : l'enzymologie malgré tout.

P. Desnuelle, ingénieur chimiste, élève de C. Fromageot à Lyon, fondateur de l'Institut de Chimie Biologique de la faculté des Sciences de Marseille (1955) et directeur du premier Institut de Biologie Moléculaire construit par le CNRS ⁶⁵, occupe une place particulière dans les relations entre biologie moléculaire et biochimie.

Membre du comité scientifique de la première action concertée, il y défend, comme nous l'avons vu, le développement de la biochimie. Au sein de la commission de chimie biologique, il plaide pour l'étude des protéines et de leur synthèse ⁶⁶. Ce rôle d'intermédiaire est, comme X. Polanco l'a montré, perceptible dans les circonstances de création de l'Institut de Marseille ²⁷. Prévu comme une construction du comité de biologie moléculaire, il est transféré au CNRS et à plusieurs reprises P. Desnuelle fera intervenir la Délégation Générale pour que le projet ne soit pas reporté. Comprenant une vingtaine de chercheurs en 1966, le Centre de Biochimie et Biologie Moléculaire de Marseille (CBBM) en compte plus de cinquante en 1970 en particulier du fait de l'installation et de l'extension du groupe de R. Monier, membre du comité scientifique de la deuxième action concertée, qui poursuivait l'étude de la structure des ribosomes, des ARN de transfert et de leur interaction au cours de la synthèse des protéines, un programme typique de biologie moléculaire ^{67a}. Entre 1970 et

⁶⁵ P. Desnuelle. *Regards sur la biochimie*. 1987 n°1-2.

⁶⁶ Archives CNRS. 7703309/11. Procès verbal manuscrit réunion de mai 1963 de la commission de chimie biologique.

^{67a} Archives DGRST. 770387/6600108. Dossier de convention R. Monier.

1972, s'ajoutent un groupe de neurophysiologie (neurotoxines et mécanisme de la transmission de l'influx nerveux) et un groupe d'immunologie (structure des immunoglobuline : séquence et spécificité)^{67b}. L'évolution du centre est donc conforme aux objectifs avancés par les comités d'études de l'action concertée : étude de la synthèse des protéines et extension à la biologie des organismes supérieurs.

Initiées dans l'immédiat après-guerre, alors que P. Desnuelle est maître de conférence à Marseille et directeur du Laboratoire Nationale des Matières Grasses⁶⁵ les recherches de son groupe portaient sur les lipides et, surtout, les enzymes secrétées par le pancréas lors de la digestion : enzymes protéolytiques, lipase, amylase... Dans les années soixante, en plus du budget ordinaire (CNRS et DES) il est soutenu par deux conventions successives du comité de biologie moléculaire (100 000 F par an pour la période 1966-1970 soit l'équivalent du budget moyen d'une ERA du CNRS) et par la plus importante RCP de la commission de chimie biologique (200 000 F par an pour 1963-1968)⁶⁸. La transformation des questions sous-jacentes à ce travail est donc un élément important des relations entre biochimie et biologie moléculaire. "Maintenant ça a l'air vieillot mais il faut se remettre dans les conditions de l'époque, dans les années soixante [ce travail sur les enzymes pancréatiques] était un tour de force"⁹.

En 1961 les questions posées par P. Desnuelle étaient de deux ordres. D'une part des problèmes importants d'enzymologie : structure de ces enzymes, mécanisme d'activation de leurs précurseurs, mode d'action particulier de la lipase, une enzyme soluble qui doit agir sur des molécules lipidiques insolubles. D'autre part des questions relatives au contrôle physiologique de la synthèse et de la sécrétion de ces enzymes : stimulation par l'apport alimentaire, variations à long terme en fonction de l'équilibre alimentaire ou de la pathologie. Cet ensemble relevait donc de l'association biochimie métabolique-physiologie dont le développement était souhaité par la commission CNRS.

En 1966, au moment du renouvellement du contrat avec la DGRST, l'accent est mis sur le deuxième aspect mais les termes utilisés ont changé : l'action des stimuli nutritionnels est une "adaptation" dont le mécanisme peut agir "uniquement au stade de la transcription ou à la fois au stade de la transcription et de la traduction", dont il faut savoir "par quelles voies le pancréas reçoit l'information nécessaire à la régulation de la biosynthèse"⁶⁹.

Le problème est donc de savoir dans quelle mesure ce vocabulaire et ces notions de biologie moléculaire correspondent effectivement à la pratique de recherche du groupe de Marseille. En ce qui concerne la structure et le mode d'action des enzymes, on pourrait parler de biologie moléculaire au sens où le comité de la DGRST l'entendait lorsqu'il intégrait l'enzymologie à l'étude structurale et fonctionnelle des macromolécules. Mais l'orientation

^{67b} Archives CNRS. Rapport d'activité du Centre de Biologie Moléculaire de Marseille. 1972.

⁶⁸ Archives CNRS. 860369/47. Documents fournis aux réunions du directoire, 1965 à 1968. Archives DGRST 770387/6600056. Rapport de fin de contrat P. Desnuelle. 1971.

⁶⁹ Archives DGRST. Dossier de convention P. Desnuelle. Avant-projet 1966.

générale reste biochimique, elle ne diffère pas des études sur les protéines des années cinquante : il s'agit d'abord de comprendre la catalyse. Pour cela une dizaine d'années seront consacrées à l'établissement de la séquence de la phospholipase (une protéine de 400 acides aminés) ⁶⁸. Un travail considéré par une partie du comité de biologie moléculaire comme secondaire, long et n'apportant pas beaucoup d'information utiles ⁷⁰.

Parallèlement les caractéristiques cinétiques de la lipase seront précisées et le groupe montrera qu'un cofacteur protéique est indispensable à l'action sur les lipides. L'activation des enzymes protéolytiques posait un problème particulier, très différent des régulation métaboliques étudiées par le groupe de Gif. Ces enzymes, sécrétées sous forme de précurseur inactif sont transformées de façon irréversible en enzymes actives dans la lumière intestinale. Le travail du groupe de Desnuelle consista à identifier et isoler une enzyme, synthétisée par les cellules intestinales, qui catalysait l'hydrolyse partielle à l'origine de l'activation ⁷¹. On restait donc dans le cadre des séquences de réactions de la biochimie métabolique.

La régulation de la synthèse des enzymes pancréatiques peut être considérée de façon similaire. Bien que les recherches aient été menées, dans le cadre de réflexion de "l'enzymologie moléculaire" (le modèle bactérien de régulation génétique revient à maintes reprises dans les introductions des articles ⁷²) tant les méthodes utilisées que les résultats obtenus indiquent qu'il s'agissait d'une "régulation nutritionnelle", d'une analyse de biochimie physiologique. Le laboratoire de Marseille montra ainsi que lorsque l'on nourrissait des rats avec un régime riche en protéines ou riche en glucides, la synthèse des enzymes correspondantes augmentait. Il y avait donc bien régulation mais sans que les mécanismes intracellulaires (stimulation métabolique par les produits de la digestion ou action hormonale, cible au niveau de la traduction ou au niveau de la transcription...) puissent être précisés. Même si ce travail aboutissait bien à la mise en évidence d'une régulation de la synthèse protéique, la continuité avec les problèmes de la chimie physiologique est nette : recherche d'un contrôle par l'insuline, analyse des relations chimiques entre organes... Ainsi les méthodes "moléculaires" d'étude de la synthèse protéique (purification des ARN, utilisation des inhibiteurs de la transcription ou de la traduction...) furent peu employées. Même si le fait d'étudier une régulation chez les organismes supérieurs rendait le passage à la biologie moléculaire difficile, la comparaison avec les travaux sur la synthèse des protéines des

⁷⁰ Ainsi les travaux portant sur l'établissement des séquences protéiques (P. Jolles sur le lysozyme, P. Boulanger sur les myoglobines...) furent soutenus par des RCP du CNRS et non par les conventions DGRST. "J. Monod, la séquence des protéines ça lui cassait les pieds..." nous dit G. Cohen.

⁷¹ *Journal of biochemistry*. 1971. Vol 246, p. 5038.

⁷² J.P. Reboud et al. Variations de la teneur en enzymes du pancréas de rat en fonction de la composition du régime. *Biochimie, Biophysica Acta*. 1962. Vol 48, p. 326.

J.P. reboud et al. Adaptation de la vitesse de biosynthèse de l'amylase pancréatique et du chymotrypsinogène à des régimes riches en amidon ou en protéines. *Biochimica, Biophysica Acta*. 1966. Vol 117, p. 351. ^

J.C. Palla et al. Action de l'insuline sur la biosynthèse de l'amylase et de quelques autres enzymes du pancréas de rat. *Biochimica, Biophysica Acta*. 1968, vol 158, p. 23.

cellules eucaryotes destinés à révéler une régulation génétique montre que l'alternative existait⁷³. la continuité est donc significative.

4. L'Institut de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg : l'étude des acides nucléiques, un problème de biochimie métabolique ou de biologie moléculaire ?

"Signalons encore [parmi les infrastructures "biologie moléculaire" à Strasbourg] le laboratoire du Pr Mandel à la Faculté de Médecine, dont le retour des USA doit nous permettre de bénéficier de l'expérience qu'il a acquise sur la synthèse des DNA..." (C. Sadron, rapport sur la biologie moléculaire au Centre de Recherches sur les Macromolécules de Strasbourg, 1960)⁷⁴.

L'Institut de chimie biologique dirigé par P. Mandel est, dans les années soixante, le plus important laboratoire de biochimie situé dans une faculté de médecine avec dix équipes et plus de 50 chercheurs. C'est aussi le principal centre de neurochimie du CNRS. A partir de 1949, l'étude du métabolisme des acides nucléiques occupe une part croissante de l'activité de l'institut parallèlement aux programmes de neurochimie physiologique (structure des lipides des cellules nerveuses, étude du métabolisme énergétique du cerveau au cours de ses différentes phases d'activité, composition chimique du cristallin de l'oeil)⁷⁵. Pourtant ce programme n'occupera qu'une place seconde dans la politique de la DGRST : lors de la première action concertée, il reçoit 70 000 F par an (à comparer au 200 000 F destiné au laboratoire de G. Cohen), montant qui diminuera entre 1966 et 1970 avec 40 000 F par an (15% des ressources du laboratoire)⁷⁵.

Au sein de la commission de chimie biologique, on peut aussi noter une évolution. Alors qu'au début des années soixante, l'institut de Strasbourg est l'objet d'une attention soutenue (protestation de la commission contre le projet de création d'un laboratoire de Neurochimie du CNRS à Marseille alors que Strasbourg n'est pas reconnu comme tel⁷⁶, création du Centre de Neurochimie en 1964⁷⁷ ...), à partir du milieu des années soixante les choses commencent à changer. Le laboratoire reste assez largement financé même après son rattachement partiel à l'INSERM (la moitié du budget vient de la commission de chimie biologique), mais il ne bénéficie ni des RCP, ni des nouvelles formes de soutien (création de

⁷³ Mise en culture des cellules (par exemple C. Grobstein avec les cellules du pancréas), blocage sélectif de la transcription ou de la traduction (ex. P. Karlson pour l'étude de l'action de l'hormone de mue des insectes), isolement des ARN et étude de la cinétique de leur synthèse (F. Fros pour la synthèse de l'hémoglobine), tentatives (souvent infructueuses) de synthèse in vitro après extraction des ARN messagers.

⁷⁴ Archives DGRST. 77/321-323 dossier 569. Rapport C. Sadron pour le comité d'études.

⁷⁵ Archives DGRST. 770387/6600023. Dossier de convention P. Mandel.

⁷⁶ Archives CNRS 770309/11. Procès verbal de la réunion du 20 octobre 1960 de la commission de chimie biologique.

⁷⁷ Archives CNRS 860369/47. Procès verbal réunion du directoire. Décembre 1964.

groupes de recherches ou d'équipes de recherches associées) ^{78a}. On assiste à une certaine marginalisation du programme acides nucléiques alors que les études sur les neuromédiateurs et la transmission de l'influx nerveux du Centre tiennent toujours un rang honorable dans les perspectives de développement de la commission.

Il semble donc que P. Mandel, malgré son intérêt soutenu pour la synthèse des acides nucléiques n'ait pas considéré comme un biologiste moléculaire. Il nous faut en chercher les éventuelles raisons scientifiques.

Président de la Société de Chimie Biologique en 1963, P. Mandel y présentait une conférence sur "la régulation de la biosynthèse des acides ribonucléiques chez les animaux supérieurs" qui résume la "philosophie" de ses recherches. Ce texte montre comment des objets identiques à ceux de la biologie moléculaire (ARN, nucléotides servant à leur synthèse, enzymes responsables de la transcription) sont appréhendés avec des méthodes et un univers conceptuel caractéristique de la biochimie métabolique et physiologique.

Le premier élément d'opposition concerne le statut des modèles bactériens : "A présent le moment semble venu pour étendre les données de biologie moléculaire aux cellules d'animaux supérieurs. On ne saurait procéder par extrapolation car ces cellules présentent une différenciation très poussée et des compartiments dans lesquels interviennent des mécanismes de régulation très particulier". De plus, chez les organismes supérieurs "on doit envisager une régulation à l'échelle de l'organe" liée au voisinage cellulaire, à la nutrition, à la circulation ; ainsi qu'une "régulation à l'échelle de l'organisme entier avec les contrôles nerveux et hormonaux" ^{78b}. Le réductionnisme bactérien ne saurait donc rendre compte des mécanismes étudiés par les biochimistes physiologistes.

La seconde différence tient à la nature des mécanismes de régulation intra-cellulaire. Pour P. Mandel, la régulation "moléculaire" est de nature métabolique. Présentant ses résultats sur les variations du pool de nucléotides précurseurs de l'ARN, il insiste sur les relations métaboliques entre les différentes voies de biosynthèse, sur la disponibilité des stocks de métabolites, leur localisation intracellulaire, sur le rôle régulateur des vitesses de synthèse et de dégradation ^{78b}.

Laissant de côté les problèmes de transfert d'information, de contrôle de l'expression du génétique, ce texte est un exemple caractéristique des préoccupations de cette biochimie métabolique dont le développement est souhaité par le rapport CNRS de 1963.

Les approches et les méthodes privilégiées par le groupe de Strasbourg vont être très différentes de celles des biologistes moléculaires travaillant sur la synthèse des ARN ou

^{78a} Idem. Documents distribués lors des réunions du directoire 1965 à 1968. P. Mandel bénéficie d'une seule RCP (sur la biochimie du sommeil) qui ne dure que deux ans. En fait, le maintien des ressources du centre résulte de la création d'une unité INSERM.

^{78b} P. Mandel. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1963. Vol 46, p. 43.

essayant d'explorer les régulations chez les organismes supérieurs. A l'image des travaux destinés élucider les étapes biochimiques de la synthèse des glucides, celle des acides nucléiques est abordée à partir de l'analyse des différents précurseurs : importance des stocks, vitesse d'utilisation et de renouvellement... Les concepts utilisés sont ceux de cinétique, de transfert de matière et non de transfert d'information, de fidélité de la réplication. Les circuits régulateurs relèvent d'une analyse quantitative des stocks et des flux pas du contrôle qualitatif de l'activité des gènes.

Le dosage des nucléotides précurseurs de l'ARN est mené en parallèle à celui des nucléotides coenzymes du métabolisme énergétique car ce qui compte c'est leur appartenance au même stock cellulaire ⁷⁹. Poursuivi pendant plusieurs années, il permettait de révéler les liens "régulateurs" entre la synthèse du matériel génétique et le reste du métabolisme. "L'analyse des nucléotides libres permet d'envisager un mécanisme de contrôle [de la multiplication cellulaire] par épuisement des nucléotides qui pourrait être à l'origine d'un ralentissement des synthèses d'ARN". ⁷⁸ Ces corrélations métaboliques justifient l'interprétation biochimique des différents états physiologiques. Ainsi le modèle "d'épuisement" est utilisé pour décrire le phénomène de cancérisation et l'hypothèse d'un dérèglement métabolique touchant la synthèse des nucléotides permet à P. Mandel de rapprocher multiplication cellulaire anarchique et changements du métabolisme énergétique observés dans les cellules tumorales dès les années vingt ⁸³.

De même, l'analyse des produits formés : les ARN, est conduite en bloc. Dans les travaux du groupe de Strasbourg, la distinction des différents types, en particulier l'ARN messenger, ne devient importante que dans la seconde moitié des années soixante ⁸⁰. Avant, il s'agit par exemple de déterminer la vitesse de synthèse des ARN au cours de la différenciation des cellules hépatiques ⁸¹. Pour explorer les régulations propres aux organismes supérieurs la synthèse d'ARN sera examinée dans des situations très variées : jeûne, après sections nerveuse ou encore après injection d'hormones ⁸².

Au cours des années soixante, le programme de recherche prendra une tournure plus structurale avec l'isolement des ARN polymérases de cellules animales ou encore avec la description des propriétés physico-chimiques de l'ADN des nucléoles. Mais la vision métabolique que nous avons décrite reste déterminante ⁸⁴. Ce n'est qu'à la fin des années

⁷⁹ H. Revel et al. Régulation de la biosynthèse des acides ribonucléiques. Action de la nicotinamide. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1961. Vol 43, p. 91.

⁸³ Au cours des travaux sur la respiration poursuivis par O. Warburg à Berlin.

⁸⁰ Archives DGRST. Réf. 75. Avant projet 1966. Rapport de fin de contrat 1971.

C. Quirin-Stricker et P. Mandel. Etude du renouvellement des RNA des polysomes, des RNA de transferts et des RNA messagers dans le foie de rat soumis à un jeûne protéique. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1968. Vol 50, p. 31.

⁸¹ E. Ittel et al. Localisation des synthèses de RNA nucléaires du foie de rat. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1967. Vol 49, p. 13.

⁸² Archives DGRST. ref 75. Avant projet 1966.

⁸⁴ Ainsi lors de sa mise en évidence, l'enzyme synthétisant des polyribonucléotides homogènes composés d'adénine, fut considérée comme ayant un rôle de régulation dans le métabolisme énergétique puisque permettant un stockage de l'ATP dans le noyau. La biologie moléculaire en fera une des clés de la synthèse des ARN messagers. P.

soixante que le développement du travail de P. Chambon sur la structure des ARN polymérasés assurera un véritable passage à la biologie moléculaire ⁸⁵ .

Vue avec les yeux du biologiste d'aujourd'hui, cette stratégie de recherche apparaît bien "artisanale" et "vieille" alors qu'au même moment était en jeu l'élucidation du code génétique, celle des étapes de la synthèse des protéines... Cette vision du vivant appartient en effet à un autre univers intellectuel, celui de la biochimie générale, métabolique, largement partagé dans les années cinquante, y compris par J. Monod. Faut-il pourtant considérer que la laboratoire de Strasbourg était l'arrière-garde de la recherche biochimique ? Les choses ne sont pas si simples. P. Mandel s'opposait au réductionisme bactérien de la biologie moléculaire. Or durant les années soixante et soixante-dix règne une grande incertitude quant aux résultats apportés par la transposition des méthodes de la biologie moléculaire bactérienne. Le choix était donc entre possible.

Deux exemples permettront de mieux saisir l'opposition des démarches. Lorsque F. Gros s'installe, en 1969, à l'Institut de Biologie Moléculaire (Paris) construit sous l'égide de la DGRST, il intensifie son programme de recherche sur la différenciation des cellules eucaryotes. Il s'agissait alors de trouver un système de cultures cellulaires où l'on puisse montrer l'existence d'une induction de la synthèse de protéines spécifiques par des molécules régulatrices comme les hormones ou l'AMP cyclique. Les tentatives portèrent, sans grand succès, sur des cellules hépatiques ou des cellules musculaires... Si la synthèse de protéines spécifiques existait bien, la régulation génétique restait inaccessible ⁸⁶ . De même, lorsque B. Ephrussi aborde la génétique de la différenciation des cellules eucaryotes, il développe à partir de 1962, un programme basé sur la fusion de cellules isolées (formation d'hybridomes). Cette technique permettait, sur le modèle des croisements bactériens, d'étudier les facteurs cytoplasmiques de contrôle de l'expression génétique. Le but était explicitement de vérifier la généralité du modèle de l'opéron-lactose ⁸⁷ .

Dans les deux cas il s'agit de cellules isolées, d'expression génétique, de facteurs cytoplasmiques de contrôle. Le but est la "création" d'un système de régulation comparable aux modèles bactériens. On peut imaginer que, compte tenu de l'essor de la biologie moléculaire, le premier d'entre eux, une fois mis en place, aurait immédiatement été reconnu comme "paradigmatique" même si par la suite il devait s'avérer n'avoir qu'un rôle biologique marginal.

Au contraire, tout au long des années soixante les "descriptions" et les "corrélations" de P. Mandel perdent peu à peu de leur sens. Ainsi certaines d'entre elles, comme l'existence

Chambon et al. Activation par le nicotinamide mononucléotide d'un nouvel enzyme nucléique synthétisant de l'acide polyadénilyque. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1963, vol 45, p. 447. Archives DGRST. Réf. 75. Avant projet 1966. par la suite les rapports ne mentionnent plus cette enzyme.

⁸⁵ Archives DGRST. 770387/6801200. Convention P. Chambon.

⁸⁶ Archives Institut Jacques Monod. Rapport d'activité 1970 à 1972.

⁸⁷ Archives DGRST. 770387/6700728. Convention B. Ephrussi.

d'un pool important de certains nucléotides dans les cellules de la rétine, ne retrouveront une importance que lorsqu'elles seront reprises par la biologie moléculaire⁸⁸. Pour la communauté des biologistes moléculaires, observer, en 1965, des changements de concentration de certains nucléotides dans telle ou telle situation physiologique n'avait plus d'intérêt. Une fois abandonné le "paradigme" de la régulation métabolique, ce type d'analyse n'était plus une explication mais une simple description qui dans sa globalité ne menait à rien car elle ne relevait d'aucun mécanisme de contrôle considéré comme important.

Le choix des années soixante oppose donc deux univers du possible de la recherche, deux visions du vivant, deux mondes d'expertise et de savoir faire expérimental : d'un côté les cellules, l'ARN messager, la machinerie de synthèse des protéines ; de l'autre l'organisme, ses hormones, son système nerveux, des pools de métabolites, des vitesses de réaction. Au milieu des années soixante, à propos des organismes supérieurs, ce ne sont pas les résultats expérimentaux qui peuvent dire lequel est "plus vrai", c'est un choix aux paramètres multiples. La marginalisation des perspectives de P. Mandel est donc plus un échec "social", c'est-à-dire un échec dans la prise en compte et la reconnaissance collective de ses résultats, qu'un échec expérimental ou cognitif.

Ces quatre exemples pris parmi les programmes de recherche soutenus par le CNRS et la DGRST suggèrent donc l'existence de quatre modalités dans les rapports entre biologie moléculaire et biochimie :

- l'indifférence avec la poursuite des programmes de biochimie structurale de l'ICSN, marquée par une utilisation ponctuelle des fonds de la DGRST et le soutien de la commission de chimie biologique
- la "conversion" avec l'évolution du programme d'étude du métabolisme de G. Cohen en programme d'enzymologie moléculaire ; le groupe de Gif peut alors être considéré comme un "relais" de la politique scientifique de la DGRST
- la concurrence avec la situation au CBBM de Marseille où un programme de biochimie métabolique ou de biochimie des protéines est soutenu et revendiqué par les deux disciplines et les deux institutions (même si l'accent est mis sur des aspects différents) ; situation qui donne transitoirement à P. Desnuelle une grande latitude d'action
- la marginalisation dans le cas du programme de biochimie métabolique de P. Mandel, le soutien du comité biologie moléculaire devenant alors instrument de reconversion au profit de la jeune génération (P. Chambon).

La description de ces évolutions indique aussi qu'au cours des années soixante, l'influence des concepts et des méthodes de la biologie moléculaire est devenue suffisamment importante pour que l'on doive se demander si l'enzymologie, l'étude des protéines ou celle

⁸⁸ Avec les recherches des années quatre vingt sur le mécanisme moléculaire permettant, la transformation de la réaction photochimique en influx nerveux.

du métabolisme peuvent encore servir de base au développement d'une biochimie "forte" ⁸⁹. Si l'endocrinologie n'est pas en train de devenir endocrinologie moléculaire⁹⁰. Si, avec la marginalisation du "paradigme" métabolique, avec les initiatives de la DGRST et à la faveur des changements de génération, ce n'est pas toute la politique pronée en 1963 par la commission de chimie biologique qui devient caduque. Une tentative de bilan de l'action de la commission est donc, à ce stade, nécessaire.

5. La "rénovation" de la chimie biologique : la réussite d'une OPA biologie moléculaire ?

A partir de 1963, le rôle et les moyens de la commission de chimie biologique sont étendus grâce à l'introduction au CNRS de nouveaux dispositifs de financement des recherches : les Recherches Coopératives sur Programme (RCP), les laboratoires Associés (LA), les Equipes de Recherches Associées (ERA). Jusque là, le rôle des commissions était double : répartir les crédits de fonctionnement et d'équipement entre les chercheurs demandeurs et gérer les carrières et le recrutement. Dès lors, leurs missions sont beaucoup plus larges : l'ambition du CNRS est de coordonner l'ensemble des équipes universitaires ou CNRS oeuvrant dans un même champ scientifique ⁹¹.

Cette "montée en puissance" du CNRS au cours des années soixante répond en partie aux souhaits de la DGRST : les programmes temporaires qu'elle organisait devaient, une fois l'impulsion donnée, être pris en charge par les grands organismes de recherche et par l'université.

C'est dans ce contexte que la commission de chimie biologique est amenée à élaborer le rapport de 1963 qui fixe les objectifs du Vème plan : les projets de construction sont alors le principal sujet de discussion ⁹².

Les RCP connaissent à partir de 1963 un développement important : 2,5 millions F pour la première année, 7 millions en 1966 ⁹³. On a pu écrire qu'il s'agissait d'une "réponse" du CNRS à la mise en place des actions concertées ²⁰ : en ce qui concerne la collaboration entre disciplines sur un sujet prometteur, le rapprochement est pertinent mais l'objet et les moyens d'une RCP sont sans comparaison avec ceux affectés à une action concertée. L'ensemble des RCP d'un même secteur n'est pas coordonné par une structure analogue aux

⁸⁹ Une évolution analogue concernant d'autres groupes d'enzymologistes (Stoeber à Lyon, Pichinoty et Senez à Marseille, Labouesse à Orsay...) est perceptible dans les rapports d'activité de l'action concertée

⁹⁰ Les endocrinologistes de la commission vont ainsi s'intéresser de plus en plus au contrôle de la synthèse protéique : rôle de la TSH sur la synthèse des enzymes thyroïdiennes pour celui de J. Roche (J. Nunez, interview novembre 1989), mécanisme de synthèse de la thyroglobuline pour S. Lissitzki à Marseille (*Regards sur la biochimie*. 1987 n° 1-2)

⁹¹ A ce sujet voir : A. Prost. Rapport introductif à la session "Histoire de l'organisation de la recherche au CNRS". Colloque sur l'histoire du CNRS. Paris. Octobre 1989.

⁹² Archives CNRS 770309/11. Réunions de la commission de chimie biologique. Mai et Novembre 1963.

⁹³ Archives CNRS 860369/47. Réunions du directoire novembre 1962 et juin 1965.

comités scientifiques. Elles sont donc davantage un nouvel instrument à la disposition des commissions qu'un moyen pour réorganiser la recherche.

La création des LA et des ERA est plus tardive, discutée dès 1964⁹⁴, elle n'entre en application qu'à partir de 1966^{95a}. Ces associations assuraient un soutien important à des équipes de recherches n'appartenant pas au CNRS, avant tout des laboratoires de faculté des sciences. Ce système se substituait en partie à la gestion individuelle des crédits pour instaurer un financement sur programme qui réduise la disparité entre les laboratoires propres richement dotés et les laboratoires universitaires vivant dans la pénurie.

Pour faire un bilan de ces actions, nous avons tenté d'interpréter la situation au moment de la préparation du rapport pour le VIème plan, en 1969, à la lumière des objectifs présentés dans le rapport de conjoncture de 1963.

En ce qui concerne les constructions, X. Polanco montre comment le premier comité de biologie moléculaire a développé son propre programme de construction en forçant parfois la main du CNRS²⁷. Ce fait est aussi perceptible dans le bilan de la commission de chimie biologique. Les constructions nouvelles réalisées (annexe 7) sont d'une part les extensions de laboratoires propres, d'autre part celles qui ont obtenu le soutien et l'aide financière de la DGRST (Montpellier pour Zuckerkankl, Strasbourg pour Ebel et Hirth, Marseille pour Desnuelle, Orléans dont Sadron devient directeur) ou qui sont des projets DGRST épaulés par le CNRS (IBM Paris). Les autres projets, en particulier ceux concernant la Direction des Enseignements Supérieurs (Orsay et Toulouse) sont reportés. Ce contraste tient à la différence entre les moyens demandés et ceux finalement attribués en cours de plan : pour la chimie biologique, la réduction est de plus de la moitié (48 millions de F au lieu de 116 millions^{95b}). La priorité donnée à la DGRST a donc des répercussions immédiates : elle permet de lancer et de rendre irréversible les projets de construction de l'action concertée.

La classification des RCP créées jusqu'en 1968 (celles pour lesquelles un bilan pouvait être dressé en 1969) (annexe 8) confirme les indications fournies par la description des programmes de recherche. Les plus importantes des RCP portent soit sur la biologie moléculaire soit sur la structure des protéines et des enzymes. Les RCP "biologie moléculaire" permettent (en particulier, la RCP 4 "Macromolécules biologiques" qui est plus un réseau de formation qu'une véritable structure de recherches) l'élargissement du noyau initial, elles complètent la politique de conventions de la DGRST. Les spécificités de l'orientation de la commission de chimie biologique sont toutefois nettement visibles. La RCP financièrement la mieux lotie est celle de Desnuelle sur les enzymes protéolytiques. Le groupe Lederer est engagé dans plusieurs projets portant sur le métabolisme énergétique ou l'endocrinologie. Parmi les participants aux RCP "biologie moléculaire", seuls l'équipe de P.

⁹⁴ Archives CNRS 770309/11. Réunion du directoire avril 1964.

^{95a} Archives CNRS 770309/11. Réunions de novembre 1965 (LA) et avril 1966 (ERA) de la commission de chimie biologique.

^{95b} Archives CNRS 770309/12. Rapport de conjoncture 1969.

Desnuelle et le groupe de génétique de P. Slonimski à Gif sont aussi intégrés à des initiatives "chimie biologique". La liaison biologie moléculaire-biochimie semble donc fonctionner à sens unique à travers la recherche d'une participation des biochimistes aux projets des biologistes moléculaires et non l'inverse.

La politique de création des formations associées, laisse apparaître une dichotomie frappante entre laboratoires associés et équipes de recherches (annexe 9). Les premiers qui sont des formations importantes (20 à 40 chercheurs) laissent une place importante à la biologie moléculaire (avec ou sans la participation de la commission de biologie cellulaire) alors que les secondes (comprenant une dizaine de chercheurs) sont exclusivement réservées à des biochimistes peu soutenus par la DGRST (seule exception le laboratoire d'enzymologie de Labouesse qui obtient une convention importante lors de son installation à Bordeaux en 1968, prélude à la création de l'institut de biochimie et biologie moléculaire). Tout se passe comme si les LA avaient d'abord servi de structure d'accueil aux laboratoires de biologie moléculaire déjà solidement implantés, appelant le soutien des commissions CNRS alors que la politique "propre" de la commission a préservé le domaine des ERA qui est aussi le cadre d'association avec les formations des facultés.

Cette combinaison entre le développement spécifique de la chimie biologique et les avancées de la biologie moléculaire (constructions ou LA) nécessite une périodisation plus fine. Pour cela, nous avons tenté de repérer la création de liens entre les différents comités de la DGRST et les membres de la commission de chimie biologique.

Du point de vue de la composition de la commission (annexe 10), la liaison aux comités scientifiques de l'action concertée reste faible. La même évolution caractérise la commission de biologie cellulaire⁹⁶. L'examen des conventions passées entre les laboratoires relevant de la commission et la DGRST apporte un peu plus de renseignements. Le nombre de membres de la commission ayant bénéficié d'un soutien du comité de biologie moléculaire (quel qu'en soit l'ampleur) augmente légèrement : de 9 à 12 (la même évolution caractérise la commission de biologie cellulaire). Si l'on prend en compte l'ensemble des biochimistes du CNRS bénéficiaires d'une convention, le phénomène est encore plus significatif : on peut alors dresser un schéma d'évolution des liens avec la DGRST (annexe 11). Après la période 1960-65 où une part importante des fonds de l'action concertée ont été consacrés aux constructions, la dynamique d'expansion de la seconde étape (1966-1970) apparaît nettement. Les thèmes de travail des équipes soutenues font apparaître une cible privilégiée (enzymologie et biochimie des protéines) et une diversification dans le temps (ce n'est qu'après 1965 que l'endocrinologie commence à bénéficier de l'action concertée). Cette observation coïncide avec ce que nous savons par ailleurs de l'évolution des programmes de recherche.

⁹⁶ *Bulletin Officiel de l'Education Nationale*. Mouvements de personnels. 15 mai 1964 et 9 mars 1967.

Cette seconde période est celle où nombre de biologistes moléculaires commencent à penser que l'essentiel du travail sur les mécanismes de base (réplication de l'ADN, synthèse des protéines) a été réalisé et qu'il faut maintenant songer à aborder d'autres problèmes fondamentaux ; ainsi on assiste à une série de reconversion vers la neurophysiologie (J.P. Changeux) ou les problèmes du développement (F. Jacob)...

Plus surprenante est l'expansion vers le métabolisme énergétique (photosynthèse et phosphorylation oxydative) : elle ne correspond pas aux objectifs initiaux de l'action concertée. Nous avons vu que lors de la préparation de la seconde action concertée, elle a été introduite à la demande de J. Lavorel (Laboratoire de photosynthèse de Gif) et acceptée par le comité car correspondant à un domaine de la biochimie en pleine expansion. Il s'agit donc d'un cas de figure original : l'utilisation des mécanismes de l'action concertée et du prestige grandissant de la biologie moléculaire par une partie des biochimistes.

En dépit de la poursuite des objectifs propres de la chimie biologique, l'ensemble de ces indicateurs tend donc à souligner la place croissante prise par la biologie moléculaire dans les dispositifs institutionnels des biochimistes. Ce renforcement repose sur deux points d'appuis : la force d'entraînement de la DGRST et le développement d'un relais "interne" qui regroupe principalement des enzymologistes et des spécialistes des protéines (plus quelques endocrinologistes).

Une des conséquences du développement de la nouvelle discipline devait logiquement être sa reconnaissance pleine et entière par le CNRS ; la forme la plus simple était de créer une section particulière du comité national. Dans les deux principales commissions concernées (biologie cellulaire et chimie biologique) le problème est abordé à partir de 1963 quand la question de "l'avenir" de l'action concertée commence à être à l'ordre du jour de la DGRST. X. Polanco a décrit l'ensemble du processus de discussion ²⁷.

Retenons simplement, pour ce qui concerne notre commission de chimie biologique, qu'elle est loin d'être aussi favorable aux ambitions des comités de l'action concertée que la commission de biologie cellulaire. Ses réponses sont à contre-temps des perspectives retenues dans les réunions de la DGRST. En 1963, alors que ce qui est visé est la reconduction de l'action concertée, elle demande la reprise par le CNRS sous forme de RCP gérées par un comité ad-hoc ; en 1968 lorsque la création d'une véritable commission est souhaitée, la chimie biologique n'en parle plus. Les raisons pour lesquelles la commission de biologie cellulaire semble plus réceptive demanderait une analyse particulière de son champ d'action, de ses membres et de ses perspectives. Une interprétation plausible des propositions de la commission de chimie biologique et de son silence final est qu'en 1963 l'idée d'intégrer la biologie moléculaire à la biochimie apparaissait encore crédible, ce qui n'est plus le cas en 1969 ⁹⁷.

⁹⁷ Les procès-verbaux des réunions de la commission ne font mention d'aucune discussion conflictuelle sur la reprise de l'action concertée. Les "biologistes moléculaires" ne semblent donc pas avoir tenté de modifier les

Eut égard aux projets de 1963, il semble donc que le bilan des travaux des années soixante ne soit pas très équilibré. Les ambitions étaient de développer l'enzymologie, la biochimie métabolique, l'étude des hormones ou des neuromédiateurs pour assurer l'existence d'une biochimie "forte" et "moderne". Certes la préservation de l'héritage structural est assurée et permet une liaison plus étroite aux approches dynamiques, les études sur le métabolisme et la bioénergétique connaissent un certain essor mais le domaine "propre" des biochimistes paraît s'être rétréci du fait du basculement de l'enzymologie et de l'étude des protéines vers les préoccupations et les structures de la nouvelle discipline. En conséquence, la commission de chimie biologique est en partie devenue une commission de "biochimie moléculaire".

Cette interprétation peut être confrontée à trois types de documents analogues à ceux qui nous ont servi au début cette analyse : les listes électorales de 1967, le rapport de conjoncture de 1969 et les publications des biochimistes français.

En ce qui concerne la population électorale (annexe 1), on assiste à un développement de la biochimie dans les facultés des sciences (52 professeurs ou maîtres de conférence, 39 en 1963), à une augmentation importante des effectifs CNRS (30 % pour la catégorie B et 60 % pour la catégorie A) à une réduction de la part des facultés de médecine (40 % de l'effectif de la catégorie au lieu de plus de 50 %) car près d'un tiers des chercheurs de ces laboratoires autrefois rattachés à la commission font désormais partie des unités INSERM.

La géographie de la biochimie change peu : Paris bénéficie largement de la croissance et c'est la seule ville où les chercheurs de facultés des sciences deviennent plus nombreux que ceux des facultés de médecine sans que cela résulte d'une réduction des effectifs "médicaux" de la commission.

L'expansion permise par l'augmentation générale des crédits de recherche entraîne un rajeunissement des cadres du CNRS, ce qui donne toute son importance au choix des comités de biologie moléculaire de la DGRST de développer prioritairement la formation des jeunes chercheurs et d'appuyer leur intégration au CNRS, avec succès puisque 60 des 84 boursiers seront intégrés par le Centre (sur les 60 jeunes chercheurs recrutés une trentaine sont donc des boursiers de la DGRST si on admet un partage à peu près équilibré entre chimie biologique et biologie cellulaire)⁹⁸. Le changement de génération joue donc un rôle majeur dans la généralisation des approches "moléculaires" comme nous avons pu le remarquer à Marseille ou à Strasbourg.

propositions avancées. En fait, celles-ci avaient peu de conséquences : en 1963 et 1964 le lieu de décision était la DGRST et en 1969, les conditions de la reprise étaient discutées directement entre celle-ci et la direction du CNRS.

⁹⁸ Archives DGRST 77/321-323 dossier 69. Rapport sur la formation des chercheurs en biologie moléculaire. Décembre 1972.

Contrairement à celui de 1963, le rapport de conjoncture de 1969 est dépourvu de toute perspective générale : il est organisé autour d'un bilan des recherches par secteur de la discipline sans introduction globale ⁹⁹ . Chacune des secteurs est défini par le système qu'il étudie et non par son apport au "paradigme" biochimique. L'ensemble est plus une juxtaposition des différents secteurs et "lobbies" qui composent la commission que l'affirmation d'une vision globale de la discipline et de son avenir. Contrairement à celui de la commission de biologie cellulaire, le rapport ne consacre que très peu de place à la biologie moléculaire (sous le titre "acides nucléiques, synthèse des protéines, génétique biochimique") ¹⁰⁰ .

Ces symptômes de "crise" sont aussi sensible dans la partie prospective : la biochimie "n'est pas une spécialité biologique, elle concerne toute la biologie". Loin d'annoncer un projet d'expansion ce préambule précède seulement l'affirmation du nécessaire développement de la biochimie dans les facultés des sciences, dans la recherche médicale et, surtout, une longue discussion sur les rapports entre biochimie et biophysique où l'on peut voir la trace de l'éclatement du consensus interne à la commission. L'orientation scientifique est résumée en dix points qui reprennent la classification utilisée pour le bilan sans autre indication que le nom du secteur de recherche parfois décomposé en deux termes l'un relevant de la biochimie, l'autre de la biologie moléculaire : "endocrinologie biochimique et *moléculaire*" ¹⁰¹ . En conséquence l'avenir de la biochimie au sein du CNRS n'est discuté qu'à travers le problème de la réorganisation des sections et ce qui est proposé est une intégration des biochimistes dans toutes les commissions biologiques du comité national.

Tous ces éléments convergent pour souligner l'influence de cette biologie moléculaire dont on ne parle pas mais qui occupe les esprits. Le "paradigme" biochimique est en perte de vitesse et le problème n'est désormais plus d'amener à la biochimie de nouveaux secteurs et de nouvelles approches mais d'assurer la survie de ses méthodes et de ses objets en les intégrant au nouvel ensemble des sciences biologiques, ensemble de plus en plus centré sur le "moléculaire" et non plus sur les "molécules".

Cette réussite apparente de la redéfinition du champ biochimique au profit des biologistes moléculaires doit être confrontée aux données du Bulletin de la Société de Chimie Biologique. En 1971, dans le cadre d'un plan de développement destiné à en faire un journal international de référence ¹⁰² , il change de nom pour devenir "Biochimie". Parallèlement, le comité de rédaction est profondément remanié (annexe 12). L'équilibre entre membres de la commission de chimie biologique et participants de l'action concertée subsiste. Mais ce

⁹⁹ Archives CNRS 770309/11. Rapport de conjoncture 1969. Chimie biologique.

¹⁰⁰ Archives CNRS 770309/12. Rapport de conjoncture 1969. Biologie cellulaire.

¹⁰¹ Réf 99. "Mécanismes de l'action enzymatique ; Structure des protéines, des acides nucléiques ; Structure fonctionnelle des membranes ; Cibles, biosynthèse et sécrétion des médiateurs nerveux ; Mécanismes biochimiques de la différenciation et mécanismes moléculaire de la morphogénèse ; Génétique biochimique des organismes supérieurs, Immunochimie..."

¹⁰² Y. Raoul. La société de chimie biologique et ses journaux. *Regards sur la biochimie*. 1988 n°3-4

critère masque l'importance du changement car parmi les "représentants" de la biochimie seul E. Lederer n'appartient pas au groupe "DGRST" de la commission de chimie biologique. D'autre part le comité compte désormais un nombre important de biologistes moléculaires pasteurien, plus jeunes, collaborateurs de J. Monod et/ou boursiers de la DGRST (G. Buttin, M. Girard, M. Goldberg, A. Kepes, A. Ullman) qui s'ajoutent aux 5 rédacteurs ayant participé aux actions concertées pour renforcer le groupe de biologistes moléculaires. Avec eux, l'année 1971 voit la réapparition dans le journal de la Société de Chimie Biologique d'auteurs qui publiaient peu dans le Bulletin ; Y. Raoul, promoteur de la transformation, parle du retour de ces "articles de qualité" qui comptaient pour 15 à 20 % de ceux de l'European Journal of Biochemistry¹⁰².

L'analyse des articles publiés en 1971 et 1973, leur comparaison avec ceux du Biochemical Journal confirme l'ampleur de la transformation depuis le début des années soixante.

| | Biochimie 1971 et 1973 261 articles | BiochemicalJournal 1971 352 articles |
|------------------------------------|---|--|
| Biochimie clinique | 2 % | 7 % |
| Structure des protéines | 10 % | 8 % |
| Structure des glucides, lipides... | 5 % | 9 % |
| Enzymologie | 27 % | 20 % |
| Métabolisme | 18 % | 18 % |
| Biologie moléculaire | 28 % | 14 % |
| Endocrinologie | 5 % | 5 % |
| Vitamines | 0 | 1 % |
| Membranes | 3 % | 5 % |
| Physiologie | 2 % | 5 % |
| Autres | 0 | 8 % |

Avant d'analyser ces données, une première hypothèse doit être levée : l'arrivée d'un nombre important de biologistes moléculaires dans le comité de rédaction n'est pas, par les choix qui sont les siens, la principale explication des changements. Un sondage concernant les articles de 1967 montre en effet les mêmes tendances avec des résultats intermédiaires entre ceux de 1960 et ceux de 1971-1973 ¹⁰³. On peut donc considérer que les thèmes des articles proposés ont changé dès la seconde moitié des années soixante.

Quels sont les traits marquants de cette transformation ? La biochimie clinique disparaît du journal de la société, les études de structure sont beaucoup moins importantes, la biologie moléculaire devient le premier thème de publication, le métabolisme représente une part plus importante des articles, l'endocrinologie et la physiologie par contre occupent une moindre place. On peut déceler deux orientations : d'une part une réduction des thèmes qui

¹⁰³ Pour 1967 (127 articles), on obtient les résultats suivants : Biochimie clinique 4 % ; Structure des protéines 16 % ; Enzymologie 15 % ; Structure des glucides et lipides 17 % ; Métabolisme 14 % ; Biologie moléculaire 21 % ; Endocrinologie 4 % ; Physiologie 5 %. Il faut souligner que cette classification est proche de celle adoptée par les rédacteurs à partir de 1966.

caractérisaient la biochimie française dans les années cinquante, d'autre part le développement de la biologie moléculaire, de l'enzymologie et des études métaboliques. Le résultat est un "aggiornamento" de la biochimie française à la faveur de l'essor de la biologie moléculaire.

Les perspectives de renouveau indiquées en 1963 par la commission sont loin donc d'être devenues réalités : si le développement du métabolisme, de l'enzymologie est incontestable, l'extension de la biochimie vers l'endocrinologie et la neurophysiologie est un échec. Le renouveau est donc une réussite dans les domaines où l'action concertée est venue relayer et imprimer sa marque aux projets de la commission de chimie biologique. Par contre, en ce qui concerne les disciplines "annexes", cibles communes des deux institutions, le "paradigme" biochimique ne résiste pas à l'essor de la biologie moléculaire. Cette "rénovation" est acquise par une intégration croissante aux cadres intellectuels et institutionnels de la nouvelle discipline. Elle voit la substitution d'une vision génétique et "moléculaire" au paradigme métabolique et physiologique. Situation qui justifie le sentiment d'avoir perdu leur identité de nombre de biochimistes.

L'évolution britannique est très différente. Là, la biologie moléculaire est beaucoup moins abondante dans la littérature biochimique et pour l'essentiel la thématique des articles est semblable à ce qu'elle était en 1961. La communauté biochimique britannique a donc préservé son autonomie et la biologie moléculaire semble se développer à côté d'une biochimie forte. Les causes de cette différence mériteraient une analyse approfondie : elles tiennent peut être à l'importance de la communauté et de ses réseaux disciplinaires, à ses fortes traditions intellectuelles en particulier en ce qui concerne le métabolisme. Quoi qu'il en soit, ce contraste renforce l'idée selon laquelle la naissance de la biologie moléculaire en tant que discipline a en partie été réalisé en France par une OPA sur la biochimie.

La question initiale de cette étude concernait les conditions de création de la biologie moléculaire comme discipline de premier plan. Au terme de cette présentation des rapports entre "biologistes moléculaires" et biochimistes du CNRS, nous pouvons proposer quelques interprétations des transformations qui accompagnent son essor.

1. La création de la biologie moléculaire a pour conséquence l'assimilation d'une partie de la chimie biologique au nouveau cadre disciplinaire. Sur le plan institutionnel, ce processus correspond au renforcement des liens entre la DGRST et la commission de chimie biologique ; à l'insertion dans les structures du CNRS des laboratoires et des jeunes chercheurs pris en charge par l'action concertée ; à la transformation du *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. Sur le plan scientifique, il passe par une "alliance" privilégiée entre "biologistes moléculaires", enzymologistes et spécialistes des protéines dont un des facteurs explicatifs est la thématique propre au groupe pasteurien. Dans une moindre mesure, la convergence concerne aussi les endocrinologistes, une des cibles privilégiées des projets d'extension des acteurs de l'action concertée.

2. Pour les biochimistes, les années soixante sont aussi une période de développement et de renouveau. Progressivement les traits caractéristiques de la chimie biologique des années cinquante (association à l'enseignement médical, orientation clinique et structurale) perdent de leur importance avec la multiplication des chaires dans les facultés des sciences, le développement des études métaboliques. Néanmoins, sous l'influence de la biologie moléculaire, le consensus disciplinaire est affaibli. En conséquence, les projets de la commission de chimie biologique ne sont que partiellement développés et on assiste à une autonomisation de ses réseaux scientifiques. La biochimie structurale préserve ses points forts (notamment à cause de ses perspectives thérapeutiques), une partie des recherches physiologiques et métaboliques sont marginalisées, les enzymologistes puis les spécialistes des hormones modifient leurs programmes de recherche et les réinvestissent dans le cadre biologie moléculaire. La rénovation de la biochimie est donc menée sous les auspices de la biologie moléculaire.

3. On peut donc se demander si le résultat du processus n'était pas joué dès 1960, dès la création de l'action concertée qui donne aux "biologistes moléculaires" français des structures analogues à celles d'une discipline instituée. La comparaison rapide avec l'exemple britannique montre qu'il faut répondre non. Tant scientifiquement que sur le plan institutionnel la chimie biologique disposait de perspectives propres. Les particularités de la situation française peuvent être ramenées à trois éléments : les spécificités des années cinquante, l'importance du soutien politique à la nouvelle discipline via la DGRST et le prestige scientifique du groupe pasteurien.

La situation des années cinquante imposait une rénovation de la biochimie, la DGRST fournit aux biologistes moléculaires des moyens, une structure de gestion de la recherche autonome, le "modèle de l'opéron" donne le cadre d'une politique scientifique cohérente. La biologie moléculaire exerce alors une force d'attraction d'autant plus grande que les principes qu'elles met en avant sont les mêmes que ceux de la "biochimie générale" qui était le cadre alternatif : universalité des mécanismes moléculaires fondamentaux, recherche des modèles élémentaires du fonctionnement cellulaire, extension des méthodes à l'étude des organismes supérieurs. L'opposition porte donc sur le modèle de référence : régulation métabolique ou régulation génétique. Dans la mesure où la biologie moléculaire offrait des schémas plus simples (pour chaque régulation un ou quelques gènes au lieu de l'étude simultanée d'une multiplicité de réactions), des objets nouveaux et plus "fondamentaux" (les gènes) elle pouvait affronter les approches plus descriptives et plus globales des spécialistes de biochimie métabolique ou physiologique avec des atouts solides. En dépit des différences (et des tensions) entre les membres des comités scientifiques de la DGRST, la politique adoptée et mise en oeuvre est extrêmement cohérente, fortement marquée par l'empreinte du groupe pasteurien. La commission du CNRS est plus diverse, plus liée aux institutions universitaires, elle doit gérer un héritage et les intérêts divers de ses membres réapparaissent à la faveur de l'action de la DGRST. Comme la transformation des programmes de recherche imposait de passer d'un univers expérimental et conceptuel à un autre, les agents les plus actifs en sont les jeunes chercheurs.

Ces rapports entre biologie moléculaire et biochimie amènent donc à insister sur l'articulation des différents aspects des modèles de "formation de disciplines" : différenciation, substitution, convergence ou absorption de secteurs de recherche ont chacun un rôle dans la recomposition du paysage disciplinaire. L'histoire des quelques laboratoires que nous avons présentés montre que déterminants institutionnels et cognitifs sont intimement mêlés, au point d'être parfois difficiles à appréhender. Mieux les cerner nécessiterait d'autres analyses dont deux, au moins, sont suggérées par cette étude : l'analyse de l'évolution de la biochimie britannique comme contre-exemple au cas français, celle des rapports entre la DGRST et la commission de biologie cellulaire qui regroupait d'autres disciplines : génétique, immunologie, microbiologie.