

Connaissances préhistoriques

Depuis des temps très anciens, sans doute même avant l'apparition de l'homme moderne, les êtres humains se sont transmis leurs connaissances à propos des animaux et des plantes afin d'augmenter leurs chances de survie. Par exemple, ils devaient savoir comment éviter (ou parfois utiliser) les plantes et les animaux vénéneux et comment traquer, capturer, et chasser différentes espèces animales. Ils devaient de la même façon maîtriser des techniques permettant de réaliser de bons filets ou paniers. Durant la préhistoire, les hommes faisaient des observations de phénomènes se reproduisant en *cycles* (diurne, lunaire ou annuel), la découverte des invariants de ces cycles constitue un début de raisonnement scientifique.

L'histoire de la chimie est intrinsèquement liée à la volonté de l'Homme de comprendre la nature et les propriétés de la matière, plus particulièrement la façon dont celle-ci se transforme. L'histoire de la chimie débute avec la découverte du feu (à l'époque paléolithique, 400 000 ans avant notre ère) qui est la première source d'énergie utilisée par l'homme pour améliorer son quotidien; éclairage, chauffage, cuisson des aliments etc. La maîtrise du feu a permis de réaliser les premières transformations contrôlées de la matière, notamment la fabrication du verre et de céramique mais également d'alliages métalliques. Le charbon de bois est également utilisé comme pigment dans les peintures préhistoriques dans les grottes ou les abris sous roche. Il sera par la suite également utilisé comme combustible.

Les connaissances antiques

L'agriculture requiert des connaissances précises sur les plantes et les animaux. Les anciennes populations orientales eurent très tôt des connaissances à propos de la pollinisation du palmier dattier . En Mésopotamie, la population savait que le pollen pouvait être utilisé dans la fertilisation des plantes.

En Inde, des textes décrivent certains aspects de la vie des oiseaux. De la même façon, la métamorphose de certains insectes et des grenouilles a été décrite en Égypte. Enfin, en Mésopotamie, des animaux étaient parfois retenus dans ce que l'on pourrait comparer aux premiers jardins zoologiques.

Dans la Grèce antique Aristote fut l'un des philosophes de la nature les plus prolifiques il conduisit des recherches en biologie en se fondant sur l'observation. Il ne réalisa pas d'expérience, mais observa qu'elle était la réalité naturelle de chaque chose dans son propre environnement. Il réalisa d'innombrables observations de la nature, et particulièrement au niveau des habitats et des caractéristiques des plantes et des animaux qui vivaient près de lui, en apporter un soin considérable à les catégoriser. En tout, Aristote classifia 540 espèces animales, et en disséqua une cinquantaine environ. Aristote suggère que la Nature, en ne donnant pas aux animaux des cornes et des défenses en même temps, évitait la vanité, et ne donnait aux créatures que les facultés qui avaient un caractère nécessaire. En notant que les ruminants ont de multiples estomacs et de faibles dents, il suppose que la première chose fut de compenser pour le dernier, avec une Nature qui essaie d'équilibrer la balance. De même, Aristote pensait que les animaux pouvaient être classés selon une échelle graduée de perfection allant des plantes à l'être humain. Son système avait onze graduations représentant « le degré auquel ils étaient atteints par la potentialité », exprimés par leur forme à la naissance. Les animaux les mieux classés mettaient au monde des petits chauds et humides ; à l'inverse, ceux du bas de l'échelle donnaient naissance à des petits froids, secs, dans des œufs à la coquille épaisse. Aristote notait également que si la forme d'un être vivant reflétait son niveau de perfection, elle ne le prédéterminait pas. Selon lui, la qualité de l'âme des animaux

était aussi importante. Il divisait les âmes en trois groupes : les plantes étaient dotées d'une âme végétative, qui leur permettait de se reproduire et de croître ; les animaux, d'une âme à la fois végétative et sensitive, responsable de la mobilité et des sensations ; l'homme, enfin, possédait une âme végétative, sensitive, et rationnelle, capable de pensée et de réflexion. À la différence des philosophes plus anciens, Aristote présentait le cœur comme le siège de l'âme rationnelle, plutôt que le cerveau, et séparait les sensations de la pensée.

Le successeur d'Aristote, Théophraste, écrivit une série d'ouvrages de botanique, l'Histoire des Plantes, qui fut considérée comme la plus importante contribution durant l'antiquité en botanique, et même durant le Moyen Âge. Le premier professeur de médecine d'Alexandrie était Hérophile, qui a corrigé Aristote en plaçant l'origine de l'intelligence comme étant localisée dans le cerveau, et qui fit le lien entre le système nerveux et le mouvement et la sensation. Hérophile faisait déjà aussi à l'époque la différence entre les veines et les artères, notant leur lien avec le pouls alors que ses prédécesseurs non. Lui et son contemporain Érasistrate, recherchèrent le rôle des veines et nerfs, établissant leur carte à travers le corps humain. Hérophile et Érasistrate vont améliorer leurs expérimentations grâce à des criminels fournis par les seigneurs ptoléméens. Ils vont disséquer vivants ces criminels, et « pendant qu'ils respiraient calmement, ils observèrent les parties que la nature a formé de façon cachée, et examinèrent leur position, couleur, forme, taille, arrangement, dureté, mollesse, régularité ».

Dans le domaine de la physique :

Depuis l'Antiquité, on a essayé de comprendre le comportement de la matière : pourquoi les objets sans support tombent par terre, pourquoi les différents matériaux ont des propriétés différentes, et ainsi de suite. Les caractéristiques de l'univers, comme la forme de la Terre et le comportement des corps célestes comme la Lune et le Soleil étaient un autre mystère. Plusieurs théories furent proposées pour répondre à ces questions. La plupart de ces réponses étaient fausses, mais cela est inhérent à la démarche scientifique. Faute de matériel expérimental perfectionné (télescopes...) et d'instruments précis de mesure du temps, la vérification expérimentale de telles idées était difficile sinon impossible. Il y eut quelques exceptions : par exemple, le penseur grec Archimède décrivit correctement la statique des fluides. On connaît mal le détail des idées anciennes en physique et leurs vérifications expérimentales. La quasi-totalité des sources directes les concernant a été perdue lors des deux grands incendies de la bibliothèque d'Alexandrie.

Dans le domaine de la chimie :

Le début de l'Antiquité voit les débuts de la métallurgie (paléo métallurgie), c'est-à-dire l'extraction par l'homme des métaux à partir des minerais présents dans la nature, généralement sous forme de sels. Ces métaux seront ensuite retravaillés et utilisés soit sous forme pure soit en tant qu'alliage.

L'alchimie est née vers le IX^e siècle av. J.-C. Les alchimistes cherchent à fabriquer à partir de métaux divers le métal parfait qu'est l'or ou l'argent. L'objectif est la fabrication de la pierre philosophale qui transmute les métaux en or ou en argent et permet la préparation de la panacée ou remède universel.

Caractéristiques de la Biologie de l'antiquité:

- 1- Des essais d'expérimentation ont été tentés.
- 2- Absence du désir de mettre à l'épreuve l'expérimentation, une hypothèse ou une affirmation. Les raisons de la non prise en compte de l'expérimentation étaient que les grecques croyaient que la nature accomplit et dirige en son sein tout mouvement et tout événement. De plus la structures de la culture grecque était telle qu'une seule catégorie de personnes(les philosophes) qui se permettaient de raisonner sur les questions du vivant.
- 3- Aristote est un grand novateur dans le domaine de la biologie ceci est due à la manière dont il a observé inspiré et admettant la réalité des faits perçus. La synthèse qu'il a faites, les idées qu'il a émises en anatomie et en physiologie comparée, expriment la logique de la continuité de chaque phénomène naturel dans l'espace et dans la temps. Il est réaliste et, comme biologiste, sa méthode de travail le situait bien en avance sur son temps. Après Aristote et Théophraste, les sciences naturelles avaient à leur disposition les deux piliers indispensables: l'analyse et la synthèse qui, de façon conjointe et avec l'appui des méthodes déductive et inductive, devaient servir de base au développement se la pensée biologique.

Période médiévale

En occident c'est le déclin de l'Empire romain qui mena à la disparition ou la destruction d'une somme importante de connaissances. Cette période est souvent nommée la période noire. Cependant, certaines personnes travaillaient toujours en médecine ou étudiaient les plantes et les animaux.

En orient les sciences et techniques islamiques se sont développées au Moyen Âge, dans le contexte politico-religieux de l'expansion arabo-musulmane. Le monde arabo-musulman est à son apogée du VIII^e siècle au XIV^e siècle : c'est l'*âge d'or de la science arabe*. Cette culture scientifique a pris son essor à Damas puis à Bagdad. Elle débute par une traduction accompagné de lecture critique des ouvrages de l'Antiquité en physique, mathématique, astronomie ou encore médecine.

Les dirigeants musulmans ont encouragé la recherche scientifique et la diffusion du savoir : Harun ar-Rachid (calife de 786 à 809) imposa l'usage du papier dans toutes les administrations de l'empire. Des écoles et des bibliothèques furent construites. Al-Mamun, calife de 813 à 833, avait réuni à Bagdad des savants de tous horizons, quelles que soient leurs croyances. Féru d'astronomie, il crée en 829, dans le quartier le plus élevé de Bagdad, près de la porte Chammassiya (du Soleil), le premier observatoire permanent au monde, l'Observatoire de Bagdad, permettant à ses astronomes, qui avaient traduit le Traité d'Astronomie du grec Hipparque, ainsi que son catalogue d'étoiles, d'étudier le mouvement des astres. En 832 fut fondée la Maison de la sagesse (Baït al-hikma).

L'empire musulman dominait la médecine au Moyen Âge grâce à des personnages comme Avicenne, auteur de la monumentale encyclopédie médicale Qanûn. Les hôpitaux servaient à la fois d'école de médecine et de lieux de soins ce qui correspond à l'invention de la médecine hospitalière. Les Arabes traduisent les traités de Dioscoride (*De Materia Medica*) et font progresser la pharmacopée. On leur doit l'extension de la culture de la canne à sucre et dans une moindre mesure du coton. Leur acquis principal réside dans la création de jardins botaniques (Al-Andalous), à la fois lieux d'acclimatation et d'étude avec une orientation vers les plantes médicinales. On notera une extension de la zone de culture de certains fruits (agrumes, bananes) et de certaines fleurs (*crocus sativus* dont on tire le safran). A partir du travail de sélection, ils créeront les *chevaux arabes*, les alezans, qui étonneront tant les

premiers croisés par leur agilité. La création de races originales de chameaux de bât sera un atout essentiel pour la maîtrise de l'espace.

Dans le domaine de la chimie:

La civilisation arabo-musulmane compte des alchimistes brillants dont Jabir Ibn Hayyân et Abu Bakr Mohammad Ibn Zakariya al-Razi. En cherchant de l'or, ils travaillent sur d'autres matières comme par exemple l'acide nitrique et perfectionnent la distillation.

Jâbir ibn Hayyân (721-815 est considéré comme un des précurseurs de la chimie pour avoir été le premier à pratiquer l'alchimie de manière scientifique. il reconnut clairement et proclama l'importance de l'expérimentation : « La première chose essentielle en alchimie, c'est que vous devez effectuer des travaux appliqués et des expériences, car celui qui n'effectue pas de travail appliqué et d'expérience n'atteindra jamais les plus hauts degrés de la connaissance. » Ses travaux constituèrent des avancées significatives à la fois sur les plans théoriques et expérimentaux. On lui attribue la paternité d'un grand nombre d'équipements de laboratoire de chimie et de procédés maintenant courants(tels que l'alambic, qui permit d'effectuer des distillations de manière plus sûre, plus aisée et plus efficace)ainsi que la découverte de substances chimiques, tels que l'acide chlorhydrique et l'acide nitrique, la distillation et la cristallisation, qui devinrent les fondements de la chimie et du génie chimique modernes. Il proposa également une nomenclature des substances, qui peut être vue comme posant les bases de la classification des éléments moderne. Jâbir devine que des quantités finies de différentes substances sont mises en œuvre au cours des réactions chimiques, devançant ainsi de presque un millénaire les principes de la chimie moderne et notamment de la loi des proportions définies découverte par Joseph Louis Proust en 1794.

Connaissances durant le XVI-XVII siècle

C'est l'époque des observations, des expérimentations et des découvertes fondamentales.

Au XVII^e siècle, l'apparition des premiers journaux scientifiques permet une meilleure diffusion des connaissances et une critique plus constructive entre savants.

La physique, l'astronomie, la chimie et les mathématiques s'épanouissent en obtenant des résultats étonnants. On dispose de nouveaux moyens et d'instruments nouveaux: le microscope, les méthodes de conservations, la technique d'injection, des instruments de mesures plus précis.

On avait aussi besoins de sociétés scientifiques, de centres où l'on pouvait chercher ensemble, mettre au point des expérimentations, discuter des résultats et où l'on s'informe mutuellement des résultats obtenus ailleurs. Les premières sociétés scientifiques verront le jour en Italie puis en Angleterre.

La découverte du microscope a jeté les bases d'une nouvelle branche de la recherche anatomique ; la science des tissus : l'histologie.

Malpighi est parmi les scientifiques du XVII siècle qui a utilisé de façon remarquable le microscope et la méthode analogique (comparaison).Il décrit ses méthodes expérimentales afin que les autres scientifiques puissent vérifier ses travaux ; cette possibilité de critiquer est l'un des piliers de la science moderne. Il a expliqué la circulation du sang, la structure du foie, du rein, l'anatomie se certains invertébrés et même le développement du poussin. Il a réalisé les premières études en anatomie des plantes et a révèle des organisations des tissus végétaux totalement inconnus.

Descartes (1596-1650) se voyant en nouvel Aristote, il se pose en fondateur de la philosophie moderne et d'une méthode de raisonnement. Sa méthode pose quatre règles indispensables à la connaissance :

- se méfier de tout et en premier lieu des sens (règle du doute),
- décomposer un problème en ses différents éléments (règle de l'analyse),
- réagencer chaque élément du plus simple au plus complexe (règle de la synthèse ou induction),
- vérifier que le raisonnement n'a rien oublié (règle de l'énumération ou déduction).

Le *Discours de la Méthode* marque la naissance de la philosophie moderne. Avec lui, l'argument d'autorité cède la place au doute et à la méthode.

Domaine de la chimie :

Au 17^{ème} siècle des progrès sont également réalisés dans l'étude de la respiration.

Nombre de médecins et de chimiste s'attachent à rechercher « l'esprit vital » que l'air était sensé porter. Parmi eux Robert Boyle et John Mayow se montrèrent les plus inventifs dans les dispositifs expérimentaux qu'ils conçurent. La mise au point d'un appareillage permettant l'expérimentation avec l'air, aller permettre de comprendre la physiologie de la respiration. Boyle et d'autres savants ont construit dans la moitié du XV I siècle les premières pompes à vide maniables. Il était désormais possible d'extraire l'air d'une enceinte fermée (expériences sous vide).

De nombreuses expériences ont été menées dans des cloches sous vide afin d'étudier :

- Le comportement d'un moineau ou d'une souris (résultat mort des deux)
- Observation d'une flamme de bougie allumée d'une mèche (sous vide elle s'éteint)
- Observation des graines de graminées qui ne germent pas
- Observation de plantules qui ne poussent pas et qui finissent par flétrir

Suite à ses expériences il était conclu que dans l'air il existe une matière essentielle à la vie des organismes et pour la combustion.

Huit ans après l'expérience de Boyle John Mayow (1643-1679) émet l'hypothèse qu'un « esprit nitro-aérien » est présent dans l'air. Ce postulat repose sur plusieurs résultats expérimentaux :

Une souris introduite dans une cloche de verre retournée sur une membrane humide fermant hermétiquement un bocal contenant de l'eau. Au bout d'un certain temps, la membrane humide s'incurve dans la cloche de verre prouvant ainsi la consommation de gaz dans cette enceinte. L'expérience est reproduite en remplaçant la souris par une bougie allumée, le même résultat est obtenu : « en mesurant le volume de l'air qui restait, il trouve qu'il avait diminué d'un quatorzième. Il en conclut que les animaux tout comme le feu enlèvent à l'air des particules du même genre.

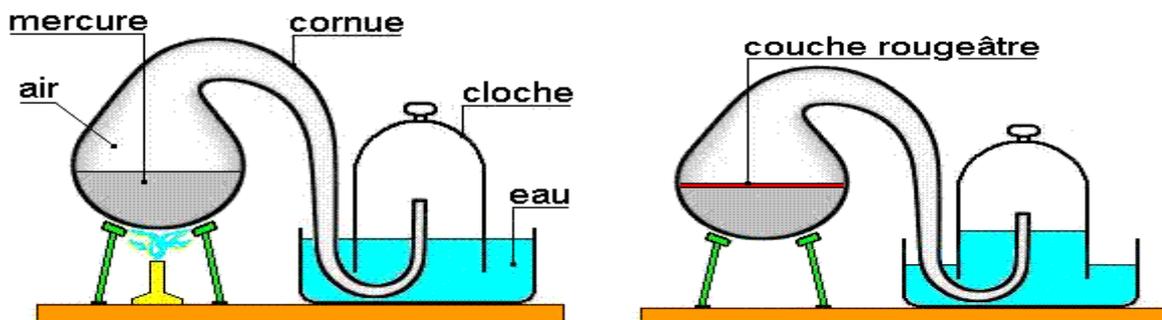
Paracelse (1493-1541) est considéré comme le père de la toxicologie, il a écrit: « Rien n'est poison, tout est poison: seule la dose fait le poison. ». Cela signifie que des substances souvent considérées comme toxiques peuvent être anodines ou même bénéfiques à petites doses ; inversement, une substance en principe inoffensive comme l'eau peut s'avérer mortelle si on l'absorbe en trop grande quantité Il a vu que le mercure soigne la syphilis, mais, mal dosé, peu tuer.

Connaissances durant le XVIII^e siècle

À partir du XVIII^e siècle, de nombreuses expéditions scientifiques sillonnent les terres et les océans à la recherche de nouvelles espèces animales et végétales. Des scientifiques comme Joseph Banks, ou encore Robert Brown en ont rapporté un nombre incalculable d'observations. Linné naturaliste suédois a édité une taxonomie pour le monde animal en 1735 : c'est la nomenclature binomiale c.-à-d. chaque espèce possède un double non formé par le Genre et l'espèce. A la même époque Buffon naturaliste français s'oppose à la classification de Linné. Il lui reproche de donner à la classification un rôle purement utilitaire. Buffon est le premier naturaliste qui ne se contente pas des données morphologiques mais il indiquait les comportements, les relations des espèces animales avec le milieu et leur mode de reproduction. Il recherchait toujours les relations de parenté avec les espèces. Il est donc le premier à jeté les bases des concepts évolutifs du siècle suivant.

Après des années de recherches ininterrompues et continuellement contrôlées avec le plus grand soin, Lavoisier peut confirmer que l'air atmosphérique était un mélange de deux constituants : l'air respirable et l'autre non respirable. Pour connaître la composition de l'air Lavoisier en 1774 réalise l'expérience suivante (Dispositif) : une cornue contenant du mercure est reliée à une cloche contenant un certain volume d'air. Le mercure est ensuite porté à ébullition pendant plusieurs jours. Lavoisier arrête l'expérience lorsqu'il ne constate plus de changement.

Schéma



- Un dépôt rougeâtre est apparu à la surface du mercure
- le volume de gaz dans la cloche a diminué.

La disparition d'une partie de l'air montre que cette partie réagit avec le mercure. La quantité de gaz restant ne réagit pas alors qu'il reste du mercure.

Par conséquent, l'air contient deux substances l'une réagit avec le mercure et l'autre non.

Poursuivant son analyse Lavoisier décide de tester le gaz restant sous la cloche.

Il introduit un animal dans ce gaz et remarque qu'il perd la vie. Une bougie allumée plongée dans ce gaz s'éteint aussitôt.

Lavoisier nomma ce gaz le gaz nitreux.

Qu'est devenu la partie de l'air qui n'est pas de l'azote ? Pour répondre à cette question Lavoisier décide de chauffer le dépôt rougeâtre plus fortement et constate la réapparition du mercure en même temps qu'il s'en dégage un volume exact de gaz qui avait disparu. Cette fois il constate que ce gaz permet la vie et qu'une bougie allumée placée dans ce gaz se met à brûler vivement.

Il conclut que l'air est un mélange gazeux et l'on peut apporter les preuves chimiques et physiques que ce n'est pas un élément au sens où l'entendaient les grecs ou selon les idées traditionnelles des alchimistes. Il a prouvé également que l'eau n'est pas une substance simple mais dissociable. Ces découvertes marquent la fin de l'alchimie.

Biologie du 19eme siècle

Le XIX^e siècle est marqué par plusieurs développements majeurs :

1. Théorie de l'évolution : CHARLES DARWIN

Durant l'antiquité, **Aristote** se rend parfaitement compte de la gradation des êtres vivants depuis les plantes jusqu'aux animaux. Soutenant l'immobilisme des espèces biologiques, Aristote se rattache en théorie au **fixisme**, mais souvent il glisse vers le transformisme ; il en est ainsi quand il affirme que les organismes dont la constitution n'est pas adéquate disparaissent, assertion qui rappelle la sélection naturelle de Darwin postulant la survie des plus aptes.

Pendant la renaissance, **Linné** le prince des botanistes met en place un vocabulaire international fort précis et indispensable à son inventaire scientifique de l'espèce biologique. Considéré comme fixiste « il ya autant d'espèces diverses que de formes diverses, créées au commencement par l'être infini ».

Selon **Buffon** partisan du transformisme « il ya dans la nature un prototype général dans chaque espèce sur lequel chaque individu est modelé, mais qui semble en se réalisant s'altérer ou se perfectionner par les circonstances... ». En comparant l'âne à un animal qui « paraît n'être qu'un cheval dégénéré », Buffon touche au transformisme.

Le transformisme n'eut guère d'échos favorables dans la communauté scientifique car le fixisme était toujours ancré dans les esprits ; considérant ainsi que les variations héréditaires aléatoires n'ont aucun lien avec une transformation éventuelle de l'espèce biologique.

C'est à **Lamarck** que revient le mérite d'avoir formulé un **transformisme global** partant d'une théorie scientifique qui regarde l'évolution des êtres vivants depuis l'origine et dans une progression constante du simple au complexe.

Son concept repose sur deux lois :

Première loi de Lamarck : « la fonction crée l'organe »

- L'usage répété d'un organe le fortifie et le développe
- Le non usage d'un organe l'affaiblit jusqu'à le faire disparaître.

Deuxième loi de Lamarck : « l'hérédité de l'acquis »

- Le cou allongé des oies grâce à l'habitude de plonger leurs têtes dans l'eau profonde pour se nourrir.

En 1883, le biologiste Allemand **August Weismann**, dans un discours s'insurge contre l'hérédité de l'acquis. Il réalise une expérience spectaculaire pour prouver la non hérédité des caractères acquis. Il a coupé pendant plusieurs générations les queues des souris de laboratoire pour constaté que la descendance était toujours pourvues de queues. Donc les caractères acquis au cours de la vie n'étaient pas transmissible aux descendants.

Le concept d'un **évolutionnisme général** finit par s'imposer dans le monde scientifique comme dans l'opinion public grâce à **Charles Darwin**. Devenu évolutionniste pendant son voyage autour du monde sur le bateau Beagle notamment dans l'archipel des Galápagos, Darwin met en évidence le mécanisme essentiel de la sélection naturelle. Sa théorie stipule

que les jeunes de chaque espèce entrent en compétition pour leur survie. Les survivants possèdent des caractéristiques naturelles favorables. Chaque génération est donc mieux adaptée que la précédente à son environnement. Ce processus continu de variation est la source, pour Darwin, de l'évolution des espèces.

2. Fin de la notion de la génération spontanée : LOUIS PASTEUR

L'idée que la vie puisse émerger du monde inerte est vieille comme le monde. Les civilisations antiques croyaient que les pucerons sortaient des bambous, et que la boue pouvait engendrer des vers ou des grenouilles. Cette théorie de la génération spontanée, due à **Aristote**, traversera le moyen âge et sera encore évoquée à la Renaissance.

La croyance en une génération spontanée sera souvent due à une mauvaise interprétation d'observations réelles.

La théorie de la génération spontanée sera égratignée pour la première fois par **Francesco Redi**, qui prouve en 1668 que l'apparition d'asticots sur un morceau de viande en putréfaction n'a pas lieu si l'on prend soin de recouvrir les bocaux d'une fine mousseline. Après la découverte des micro-organismes par **Antony Van Leeuwenhoek**, la génération spontanée réduit son domaine d'influence et tend à se restreindre au monde microscopique. John **Needham**, tente de stériliser différents milieux organiques en chauffant des fioles hermétiquement closes. Après quelques jours, ces dernières pullulent de microbes. Ces derniers semblent capables d'apparaître n'importe où .

L'un des détracteurs de la théorie de la génération spontanée, l'abbé italien **Lazzaro Spallanzani**, n'a cependant qu'une confiance limitée dans le protocole opératoire de Needham. Il reprend les expériences de ce dernier, en augmentant les températures et le temps d'ébullition. Plus aucun microorganisme ne se développe dans les fioles scellées ... Malgré ces expériences frappantes, la croyance l'emporte sur la réalité, et la génération spontanée est toujours considérée comme un fait scientifiquement prouvé.

En 1862, **Pasteur** donnera enfin le coup de grâce à cette théorie en montrant que le développement d'organismes dans un milieu préalablement stérilisé est uniquement dû à une contamination par des microbes contenu dans l'air ambiant. Il commence par l'étude microscopique de l'air. Grâce à des filtres de coton, il isole des « germes » qui troublent une suspension stérile. Puis il démontre, en ouvrant ses ballons à différents endroits que « les poussières en suspension dans l'air sont l'origine exclusive de la vie dans les infusions ».



3. Découverte de l'agent pathogène par Robert Koch:

En 1863 **Casimir Davaine**, démontre que le charbon du mouton est dû à une bactérie et qu'il peut être transmis expérimentalement au lapin. Mais ses résultats étaient inconstants et la maladie localisée à des zones bien précises. Ses contradicteurs prétendent que la présence des bactéries dans le sang est une conséquence et non la cause de la maladie et que les maladies infectieuses sont provoquées par des substances mystérieuses. C'est un médecin allemand, **Robert Koch** (1843-1910) qui résout l'énigme en découvrant en 1874 la phase sporulée de la bactérie du charbon (en forme de bâtonnets) qui est un organe de résistance capables de survivre dans les sols et d'infecter de nouveaux animaux en s'y développant.

Il est le premier en 1876 à réussir la culture du bacille du charbon découvert en 1850 par les Français Rayer et Davaine. Il développe à cette occasion plusieurs techniques nouvelles de coloration, de mise en culture et d'identification des germes.

4. Découverte de la pathologie cellulaire par Virchow:

Inaugurée par **Leeuwenhoek** et par **Malpighi**, l'étude microscopique du corps a été portée sur le plan de la pathologie. Une grande figure allemande domine l'histoire de l'histopathologie moderne : celle de **Rudolf Virchow**. Le plus grand accomplissement de Virchow était son observation qu'un organisme malade ne compte que quelques cellules ou un groupe de cellules malade. Avec cette approche Virchow a lancé le domaine de la pathologie cellulaire. Il a déclaré que toutes les maladies impliquent des changements dans les cellules normales, c'est-à dire que toute la pathologie est finalement une pathologie cellulaire. La pathologie cellulaire prend naissance pour remplacer les théories précédentes pour les quelles le siège de la maladie était l'organe.

À la fin du XIX^e siècle, les organites cellulaires (noyaux, plastes, mitochondries, etc.) sont identifiés. La biochimie, avec la découverte des enzymes, connaît un essor sans précédent.

Le microscope et la microscopie

Le microscope permet de grossir l'image d'un objet de petites dimensions et de séparer les détails de cette image (pouvoir de résolution) afin qu'il soit observable par l'œil.

Le pouvoir grossissant des microscopes optiques est lié à l'utilisation de plusieurs lentilles.

L'emploi en histoire naturelle du microscope simple (constitué d'une seule lentille) remonte au XIV^e siècle, mais depuis l'antiquité on savait déjà qu'un bocal transparent pouvait faire office de loupe et qu'un verre convexe grossissait l'image de l'objet.

Dès la fin du XIII^e siècle on était parvenu à polir les lentilles et l'invention de la machine à tailler et polir le verre représenta un progrès technique d'une grande importance. En 1290 l'anglais Bacon signale l'utilisation des lentilles pour la correction des défauts de l'œil : les lunettes sont inventées.

La naissance de la microscopie :

Van Leeuwenhoek (1632-1723) est l'inventeur du microscope, il est celui également de la microscopie.

Rapidement des loupes sont utilisées pour examiner la nature :

- Hufnagel (1592), publie un ouvrage sur l'observation des insectes à la loupe
- Malpighi (1661), avait immédiatement compris que le microscope rendait accessible la recherche des domaines inconnus (c'est l'un des précurseurs de l'histologie).

D'autres scientifiques, comme Robert Hooke, Grew et Van Leeuwenhoek réalisent des dessins d'éléments microscopiques jamais observés auparavant : les bactéries, les protozoaires, les spermatozoïdes, les cellules du sang, les cellules végétales etc.

La microscopie ne connaît pas de développement notable au cours du XVIII^e siècle. Cette absence de progrès résulte de la limitation de la qualité de l'image par les aberrations. En 1729, l'anglais Chester More Hall déduit de ses observations sur l'œil humain les fondements d'un objectif achromatique.

Les progrès du XIX^e siècle :

Le problème du microscope est mathématiquement résolu par les astronomes. On aboutit enfin aux premiers objectifs achromatiques et on parvient à corriger les défauts introduits par la lame recouvrant l'objet.

D'autres progrès sont enregistrés par l'introduction de nouvelles techniques d'observation telle que l'immersion, le microscope polarisant et le microscope inversé pour les applications à la chimie.

Des découvertes majeures sont effectuées : découverte de la cellule, rôle du noyau, la reproduction sexuée, l'existence du protoplasme, la bactériologie et la parasitologie progressent, l'agent pathogène est découvert.

L'évolution de l'optique :

Depuis sa découverte, le microscope a connu des améliorations. Il est passé d'une puissance de grossissement de 200 à 1500 fois en moyenne.

Les découvertes scientifiques créent de nouveaux besoins. Les concepteurs doivent perfectionner les instruments dont la production est devenue industrielle.

En 1904, Kohler propose le premier microscope travaillant en ultraviolet. Cette démarche ouvre de nouvelles voies en cytologie (les éléments du noyau et des cellules absorbent différemment ces radiations).

Malgré ces progrès certains objets ne sont pas encore visibles au microscope optique.

Dans les années 1950, sont apparus les premiers modèles de microscopes électroniques. C'est le physicien allemand Ernst Ruska, assisté par Max Knoll, qui ont mis au point un microscope où un faisceau d'électrons remplace les rayons lumineux. Les électrons qui se comportent comme des ondes de très courtes longueurs, sont focalisés au moyen d'un champ magnétique. Ils ont ouvert de nouvelles portes en matière de microbiologie.

Plus récemment, le microscope a connu des améliorations lui permettant entre autre l'observation de sujets vivants a des grossissements fabuleux de près de 30.000 fois la taille réelle de l'objet, c'est le microscope électronique à balayage.

La Théorie cellulaire

Avant l'apparition de la théorie cellulaire, le concept de fibre était le fondement omniprésent de la structure des organismes vivants.

Le concept de fibre :

Durant l'antiquité, Les biophilosophes grecs, avaient écrit : que tout corps animal était composé de fibres, selon leur mode d'association et de disposition, les fibres forment des muscles, des tendons, des nerfs et des organes. Le sang (liquide), est la mère de la substance solide (fibres). Ces fibres, sont l'élément constitutif universel des organismes.

Théophraste, a soutenu que les plantes étaient composées de fibres et de veines (l'eau est la substance mère).

Le concept est conçu de la sorte que les liquides engendrent de nouvelles fibres qui s'ajoutent aux fibres déjà préexistantes.

Nehemiah GREW en 1672, réalise les meilleurs dessins anatomiques de végétaux cellulaires, mais croyait durement à la théorie de fibres. La biologie est aussi redevable à GREW (1762) de la première figure d'une cellule végétale vivante.

BUGLIVI en 1700, à conclu sur la base de ses observations et de ses recherches comparatives que les organismes et les organes doivent être interprété comme un ensemble d'innombrables petites machines.

Le concept de cellule :

Le premier dans l'histoire de la biologie à avoir décrit les cellules des plantes fût Robert HOOKE (1664). Il les a décrits comme étant des boîtes (cellules mortes) dans *Micrographia*.

MALPIGHI en 1671, écrit un manuscrit intitulé : « Anatomies Plantarum Idea », dans lequel il désignait les unités élémentaires constitutives du corps des plantes du nom d'urticules (bourse ou sac). Ceux-ci sont réunis en tissus végétaux et l'on peut par macération séparer ces bourses les unes des autres. C'est sans doute l'un des premiers pas sur le long chemin sinueux de la théorie cellulaire.

De nombreuses questions sur les cellules végétales demeuraient en suspens à la fin du XVIIème siècle :

- Les cellules étaient elles des bourses, des trous ou des tubes munis de valvules.
- Les cellules végétales étaient elles vides ou remplies de liquide (on avait pu apercevoir quelques objets à l'intérieur des cellules de l'iris).

En ce qui concerne les cellules animales :

MALPIGHI et VAN LEEUWENHOEK (entre 1674-1700) sont parmi les scientifiques à avoir observé des cellules animales (le sang surtout) et l'on appelé corpuscules sanguins « globuli » (petites boules).

Tous les spécialistes sont restés très attachés à l'idée que les fibres représentaient les éléments structuraux de base des plantes comme des animaux.

En 1759 Caspar Friedrich WOLFF, étudiait au microscope ce qui se passait dans l'apex de tiges des végétaux. Il observa que de nouvelles « vésicules » se forment et sont à l'origine de la croissance.

C'est un chercheur français qui, dans la première décennie du 19^{ème} siècle, mit le point final à la théorie de la structure cellulaire des végétaux. C'est MIRBEL (physiologiste et anatomiste) qui, en 1808, remarque que dans chaque plante existe une membrane qui peut présenter des variations locales (mince, épaisse, striée, plissée...etc.). Elle est criblée, pleine de cavités, souple ou dure et coriace. Mirbel a mis l'accent sur ce point : les cellules n'étaient pas des urticules ou des boîtes. Il a donc mené une attaque en règle contre la théorie des fibres. Il a même certifié dans ses ouvrages qu'il n'avait jamais vu la moindre fibre dans les tissus végétaux. Il a également observé qu'à l'intérieur d'une cellule génératrice, le noyau pouvait se développer en une cellule nouvelle. Il considérait le noyau comme une ébauche cellulaire.

Avec les perfectionnements apportés à l'équipement optique à partir de 1835, les observations vont apportées du nouveau :

DUTROCHET en 1837, a comparé les cellules des glandes salivaires de l'escargot à des cellules végétales. Il remarque des similitudes évidentes. Il conclut, à l'issue d'une recherche minutieuse, que tous les êtres vivants sont composés d'unités vivantes extrêmement petites.

On admettait dans la première décennie du 19^{ème} siècle que les cellules des plantes étaient des unités microscopiques vivantes possédant une paroi et entre lesquelles pouvaient se faire des échanges de liquide.

Puis SCHLEIDEN et SCHWANN ont contribué à l'essor de la théorie cellulaire par leur synthèse et leurs vues nouvelles sur des faits déjà connus.

C'est d'abord Schleiden en 1838 qui a déclaré que tous les végétaux supérieurs étaient des assemblages d'unités élémentaires parfaitement individualisées, se suffisant à elles même, nommées cellules. Les cellules vivent de deux façons : elles sont autonomes et interdépendantes en tant que partie de la plante considéré comme un tout. En plus il avait en vue dans le cytotlaste (le noyau de la cellule) est un épaississement du mucus du cytotlasteme (cytoplasme) et à partir duquel s'effectuait la croissance cellulaire.

En 1839, Schleiden avait parlé à Schwann du cytotlaste comme point de départ de la formation cellulaire. Schwann confirme que les cytotlastes de la corde dorsale (cartilage) des crapauds, étaient identiques aux cytotlastes des plantes. Après avoir recherché les différentes structures dans le plus grand nombre possible de tissus animaux comparés avec des tissus végétaux, il arrive à la conclusion que tous les organismes sont constitués des mêmes éléments de base, les cellules porteuses de la vie car le commencement de tout être vivant est une cellule. Schwann a conclu que le contenu de la thèse selon laquelle un principe universel, celui de la formation de la cellule, est à l'origine de tous les êtres vivants, pouvait être défini sous le nom de « Théorie cellulaire ».

Schleiden et Schwann pensaient que le noyau de la cellule était le point de départ de la formation d'une cellule nouvelle et que le contenu cellulaire ne pouvait exister sans noyau. Schleiden est le premier à avoir vu un nucléole dans le noyau.

Axiomes de la théorie cellulaire :

1-Tous les êtres vivants sont faits d'une ou plusieurs cellules. C'est le premier axiome de la théorie cellulaire (cette définition exclut a priori les virus du monde du vivant) ;

2- En 1855, Virchow, un médecin allemand, suggère que toute cellule provient d'une autre cellule. En 1861, Pasteur, en démontrant que la théorie de la génération spontanée est erronée, va également dans ce sens. Toute cellule provient d'une autre cellule, c'est le principe de la division cellulaire. C'est le second axiome de la théorie cellulaire;

La cellule est une *unité vivante* et l'*unité de base* du vivant, c'est-à-dire qu'une cellule est une entité autonome capable de réaliser un certain nombre de fonctions nécessaires et suffisantes à sa vie; il est possible par exemple de cultiver des cellules *in vitro* en leur apportant les nutriments et le milieu convenable ;

Il y a *individualité* cellulaire grâce à la membrane plasmique qui règle les échanges entre la cellule et son environnement ;

La cellule renferme l'information sous forme d'ADN nécessaire à son fonctionnement et à sa reproduction. L'ADN peut être sous forme *libre* (procaryotes) ou *stocké* (eucaryotes) dans une structure particulière : les chromosomes réunis dans le noyau.

Ces points peuvent être résumés comme suit : La cellule est l'unité *structurale*, l'unité *fonctionnelle* et l'unité *reproductrice*.

Fonctions communes

- Toute cellule possède un programme génétique, l'ADN, et des moyens de le mettre en œuvre (ARN, protéines, ribosomes...). C'est le phénomène de *différenciation cellulaire* ;
- Toutes les cellules peuvent se diviser (mitose). C'est la *prolifération cellulaire* ;
- Toute cellule possède un programme de mort : l'apoptose, sans lequel théoriquement tous les êtres vivants seraient éternels ;
- Les cellules acquièrent et utilisent l'énergie grâce au métabolisme cellulaire (photosynthèse, glycolyse, respiration) ;
- Les cellules mettent en œuvre des *forces mécaniques* permettant la *cohésion*, le maintien des tissus lorsqu'elles s'associent.

Fonctions spécifiques

Les cellules répondent à des stimuli par la mise en œuvre de fonctions spécifiques : stockage de macromolécules (amidon...), contraction musculaire, conduction nerveuse, sécrétion endocrine et exocrine, photosynthèse, fonctions immunitaires...

La deuxième phase de la recherche sur la cellule s'est faite en direction du contenu cellulaire. Une spécialisation de plus en plus poussée s'est manifestée à la fin du 19^{ème} siècle et au cours du 20^{ème} siècle, en liaison avec des progrès sans cesse des moyens techniques et de la chimie.

Embryologie

1. Définition:

L'Embryologie est une branche de la biologie qui s'intéresse à la description et à l'étude du développement d'un organisme, du stade de l'œuf au stade adulte. Les termes développement et ontogénie sont souvent employés comme synonymes d'embryologie.

Si l'embryologie animale est le domaine qui a fait l'objet des études les plus nombreuses, il existe également une embryologie végétale. L'embryologie se subdivise en embryologie descriptive, qui consiste à observer et à décrire les différentes étapes du développement, et en embryologie expérimentale, qui se fonde surtout sur l'étude du développement de l'embryon *in vitro*.

2. HISTORIQUE

La question de l'origine des êtres vivants est aussi vieille que le monde. L'aphorisme populaire : «Qu'est-ce qui est le plus ancien de l'œuf ou de la poule ?» le résume à merveille.

L'étude des différents stades de développement des animaux remonte à l'Antiquité. Le médecin grec **Hippocrate** propose dans son traité sur les générations que l'homme et la femme sécrètent chacun une semence, le fœtus est alors le produit du mélange des deux substances. La semence de chacun des deux est produite par les parties entières des corps. Le sexe est déterminé par la proportion de semence forte ou faible sécrétée par l'un et l'autre. L'homme et la femme possèdent chacun une semence mâle et une semence femelle. Une personne privée d'une partie ne pourra donc transmettre de semence correspondante. Il s'agit d'une théorie de la pangenèse, qui signifie que toutes les parties du corps produisent des entités impliquées dans la génération.

Le philosophe grec **Aristote** est l'auteur du premier traité d'embryologie connu. Selon sa conception la femelle fournit la matière qui va nourrir l'embryon et le mâle, pour sa part, fournit "le mouvement" et "l'idée" qui sont contenus dans le sperme et qui permettent d'obtenir la forme que prendra le fœtus. Aristote utilise la parabole du sculpteur, qui, grâce à l'idée, donne avec ses mains la forme au bloc de pierre. La pierre représente la matière que la mère fournit au fœtus pendant la gestation. Pour lui c'est le sperme qui donne la vie à l'embryon. Il s'appuie notamment sur la fécondation externe des poissons. Par la suite les organes se forment successivement, le cœur en premier. Il s'agit de la théorie de l'épigénèse.

Le médecin grec **Galien** (131-201) critique sur ce plan Hippocrate et Aristote et élabore sa propre théorie. La femelle secrète une substance, provenant du sang et non de toutes les parties du corps, et qui avec la substance mâle participe à la formation de l'embryon. C'est le mâle qui détient et qui apporte la "vertu formatrice". Les organes se forment progressivement le foie et les vaisseaux en premiers. Il s'agit aussi de la théorie de l'épigénèse avec participation de la semence femelle.

Toutefois, étant donné les moyens d'observation et d'analyse limités de l'époque, la plupart des théories formulées ne fournissent qu'un cortège d'idées fausses qui persistent jusqu'au Moyen Âge.

Il faut cependant attendre la fin du XVII^e siècle pour que l'embryologie se développe, bénéficiant de l'essor de la plupart des disciplines biologiques. L'un des précurseurs, dans ce domaine, est **William Harvey** qui publie, en 1651, un ouvrage relatant le développement de l'œuf de poule interprété selon la théorie de l'épigénèse (formation progressive). Il a cherché la semence dans l'utérus des biches après l'accouplement. Il ne la trouve pas et conclut qu'elle

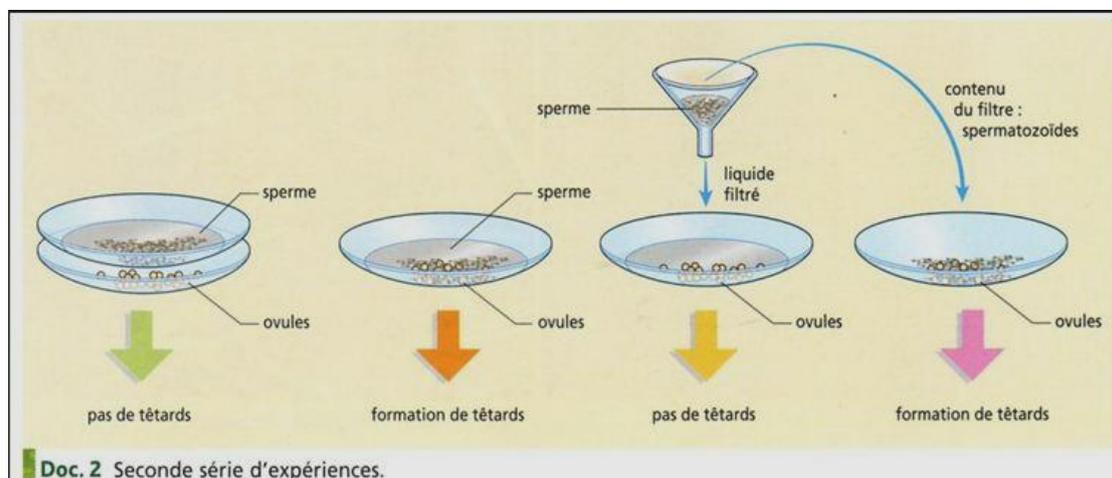
devait agir à distance sur «l'œuf». L'utérus est fécondé et l'œuf l'est par la suite par une sorte de "contagion". Pour lui les testicules femelles n'interviennent pas dans la génération, l'utérus produit l'œuf après la fécondation. Harvey propose l'idée que tout animal, ainsi que l'homme, est produit par un œuf.

Cette théorie sera toutefois niée très longtemps encore au profit de celle de la préformation (selon laquelle toutes les structures de l'adulte sont présentes, mais sous forme miniaturisée, dans l'œuf). L'observation des spermatozoïdes au microscope (1677) puis la découverte par **Reinier De Graaf** (1641-1673) des follicules ovariens — qui portent aujourd'hui le nom de follicules de Graaf —, ne fait que réorienter le débat centré sur la préformation. Désormais, ovistes (tenants de la préformation dans l'ovocyte) et spermatistes ou animalculistes (tenants de la préformation dans les spermatozoïdes) vont s'affronter sans pour autant faire progresser l'embryologie. Enfin, l'ovo-vermisme est un point de vue intermédiaire, proposé par **Leibniz** en 1704. Cette approche accorde une importance équivalente aux structures produites par les deux sexes.

C'est avec les travaux fondamentaux de **Lazzaro Spallanzani** sur la fécondation, dans les années 1790, que l'embryologie moderne va amorcer son développement. Il pense d'abord que l'ovule (qu'il appelle fœtus, comme l'œuf fécondé) est préexistant à la fécondation et « parfaitement semblable à celui qui a été fécondé ». Il reviendra plus tard sur cette conclusion hâtive pour reconnaître que seuls les œufs fécondés donnent des têtards. Fin anatomiste, il observe que les « œufs » sont attachés aux ovaires par un pédoncule qui joue le rôle d'un cordon ombilical et nourrit les œufs jusqu'à la fécondation, qui les libère.

Spallanzani s'intéresse alors à l'importance du rôle joué par la liqueur séminale des mâles dans la fécondation. Il arrive à la conclusion que la « partie épaisse » de cette substance est la seule fécondante, puis tente, et réussit en 1777, des fécondations artificielles en en prélevant un peu dans la vésicule spermatique des animaux. Plusieurs crapauds, grenouilles et salamandres « virent ainsi le jour sans le devoir d'un mâle ». Si **Spallanzani** était oviste, il a fait des expériences remarquables de précision qui auraient dû logiquement lui permettre de découvrir la vérité. Mais, aveuglé par une idée préconçue, il n'a pas tiré la conclusion qui s'imposait.

Il faut cependant attendre le XIX^e siècle pour voir le véritable essor de cette discipline. Les mécanismes de la fécondation et les stades de développement de l'embryon sont progressivement découverts. En 1824, **Jean-Louis Prévost** et **Jean-Baptiste Dumas** réalisent des expériences reprenant le principe de celles de Spallanzani (fondées sur la filtration.) Ils montrent donc le rôle des animalcules spermatiques.



Dans les années 1820 également, en 1827, **Von Baer** découvre l'existence de l'ovule qu'il faut distinguer du follicule ovarien et engage à un changement d'échelle. Puis il découvre les feuillets embryonnaires, et le fait que ces derniers sont capables de se différencier en tissus spécialisés.

La fécondation de l'oursin est observée par **Hertwig** en 1875. Oskar Hertwig démontre que l'œuf et le spermatozoïde sont de véritables cellules dont les noyaux s'unissent au cours de la fécondation. Avec les progrès techniques, dissections et observations deviennent de plus en plus fines et sont réalisées sur un nombre croissant d'animaux. L'anatomie de l'embryon humain est décrite par **Wilhelm His** au cours des années 1880-1885.

3. EMBRYOLOGIE EXPERIMENTALE

Purement descriptive à l'origine, l'embryologie devient expérimentale à la fin du XIX^e siècle. En réalisant des expériences sur des embryons (en particulier déplacements de territoires embryonnaires, ablations, ou au contraire greffes de régions entières de l'embryon, etc.), les biologistes veulent comprendre les mécanismes — complexes et pas totalement élucidés — qui président aux différentes étapes du développement. Ils cherchent la réponse à trois questions fondamentales : Comment l'unique cellule initiale peut-elle donner naissance à la grande diversité des types cellulaires de l'adulte ? Comment ces cellules s'agencent-elles pour former les organes caractéristiques du plan d'organisation de l'animal ? Les processus qui interviennent dans le développement de l'œuf sont-ils rigoureusement déterminés et irrévocables, ou peuvent-ils être influencés par certains facteurs du milieu extérieur ?

En 1891, le biologiste et philosophe allemand Hans Driesch, au cours de ses expériences sur l'oursin, découvre que si l'on sépare les deux cellules (blastomères) issues de la première division de l'œuf fécondé par agitation, on obtient deux embryons complets et viables, mais plus petits que la normale. Ces travaux marquent la naissance du clonage.

Une autre découverte importante en embryologie expérimentale est due à l'Allemand Hans Spemann qui, en 1924, découvre un « centre organisateur », responsable de l'émission de « signaux », dont le rôle est d'induire la différenciation des divers tissus, c'est l'induction embryonnaire. Il a amélioré par ses brillantes expériences la connaissance de l'induction par les tissus environnants c.à.d. la manière dont la croissance des organes se trouve influencée par des substances émises de cellules du voisinage. Il a prouvé l'intervention de substances organisatrices qui déterminent un développement anormal du tissu germinatif voisin ou qui dirigent la croissance embryonnaire normale dans l'espace et dans le temps. La mise en évidence des molécules responsables de cette action à distance, ou induction, est alors difficile. On sait depuis peu que ce sont des protéines diverses, appelées MIF (*Mesoderm Inducing Factor*, c'est-à-dire « facteur induisant la formation du mésoderme »), mais leur mode d'action n'est pas encore bien élucidé.

Un chapitre important de l'embryologie expérimentale s'ouvre lorsque l'on tente de mimer la fécondation, c'est-à-dire l'événement déclencheur du développement, chez des espèces dans lesquelles le phénomène de parthénogenèse naturelle (capacité des ovules à se développer sans qu'il y ait eu fécondation) n'existe pas. Ces recherches sont inaugurées avec Hertwig qui avait démontré que la strychnine diluée à faible concentration dans l'eau de mer modifiait les œufs d'oursins non fécondés. En 1889 **Loeb** a réussi à obtenir la segmentation d'œufs d'oursins non fécondés et le développement de larves (utilisation de faibles concentration d'acide butyrique+eau plus salée que la normale + température et durée déterminée).mais des cas de malformation ont été observés. C'est l'Américain Gregory Pincus qui le premier, en 1940, réussit cette manipulation sur un mammifère : il obtient ainsi des « lapins sans père ».

Les progrès de la génétique et de la biochimie ont apporté de nombreux éléments de réponse aux questions difficiles qui préoccupaient les embryologistes. Ainsi, on a pu établir que, selon

les espèces, le développement embryonnaire est soit rigoureusement déterminé, soit plus ou moins influencé par le milieu extérieur.

La génétique nous a montré le rôle fondamental de certains gènes dans le développement embryonnaire. Des expériences sur la drosophile (petite mouche très utilisée dans les laboratoires) ont mis en évidence l'existence de gènes régulateurs du développement : les gènes homéotiques. Ces mêmes gènes ont été retrouvés chez un ver rond et chez la souris, fait d'autant plus surprenant que les insectes et les vertébrés ont évolué de façon divergente il y a quelque 500 millions d'années, laissant théoriquement peu de chances de voir subsister des gènes communs chez ces animaux. Cette découverte apporte une preuve supplémentaire de l'unité du règne animal.

La Biologie moléculaire

La Biologie moléculaire (parfois abrégée bio mol ou BM) est une discipline scientifique au croisement de la génétique, de la biochimie et de la physique, dont l'objet est la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire. La *biologie moléculaire* est l'étude des processus de réplication, de transcription et de traduction du matériel génétique. Le terme « biologie moléculaire », utilisé la première fois en 1938 par Warren Weaver, désigne également l'ensemble des techniques de manipulation d'acides nucléiques (ADN, ARN), appelées aussi techniques de génie génétique.

La caractérisation et la découverte de la structure chimique de l'ADN se sont faites en plusieurs étapes:

En 1869, le Suisse **Friedrich Miescher** isole une substance riche en phosphore dans le noyau des cellules, qu'il nomme nucléine (du latin *nucleus*, le noyau)

En 1889, l'Allemand **Altmann** sépare à partir de la nucléine, des protéines et une substance acide, l'acide nucléique.

En 1896, l'Allemand **Kossel** découvre dans l'acide nucléique les 4 bases azotées A, C, T, G.

En 1928, **Levene** et **Jacobs** (USA) identifient le désoxyribose. En 1935, on parle alors d'acide désoxyribonucléique.

L'émergence de la génétique formelle

La génétique moderne remonte aux travaux de **Mendel**, qui le premier établit les lois de l'hérédité. Il publie ses résultats en 1866, mais ils passent alors à peu près inaperçus. Leur redécouverte n'aura lieu qu'en 1900.

Les lois de Mendel impliquent l'existence d'éléments autonomes et reproductibles, qui contrôlent de façon discrète les caractères héréditaires de génération en génération. Chaque caractère est représenté dans l'œuf fécondé par deux - et seulement deux - éléments, provenant l'un du père, l'autre de la mère. Les autres théories de l'hérédité proposées par des contemporains de Mendel (en particulier Darwin, Weismann, de Vries ou Galton) postulaient toutes la présence simultanée de nombreux éléments déterminant un caractère donné dans chaque cellule.

Enfin, les travaux de Mendel réfutent la théorie de l'hérédité par mélange, théorie alors largement acceptée qui propose que les déterminants d'un caractère donné fusionnent après fécondation

Le chromosome support de l'hérédité

Ce sont les travaux de **Morgan** en 1910, avec **Sturtevant**, sur la drosophile, qui conduisent au développement de la théorie chromosomique de l'hérédité. Les gènes sont alors localisés sur les chromosomes, ils pourront même y être ordonnés, constituant les premières cartes génétiques. C'est encore dans le laboratoire de Morgan que sont développées les procédures de mutagenèse expérimentales par Muller.

La première mutation qu'il observe est une mouche mâle présentant des yeux blancs, au lieu d'yeux normalement rouges. Il remarque alors que ce caractère n'est jamais présenté que par les mâles, ce qui le conduit à proposer que le facteur déterminant ce caractère est porté par le chromosome sexuel. Ainsi, un facteur mendélien est pour la première fois expérimentalement assigné à un chromosome défini. Morgan définit ainsi l'hérédité liée au sexe.

En 1924 Feulgen montre que les chromosomes contiennent de l'ADN.

La convergence de la biochimie et de la génétique

Si la présence des gènes sur les chromosomes est alors établie, rien n'est connu de la nature biochimique des gènes ou de leur mode d'action. La première relation entre un gène et un enzyme est établie en 1902 par **Garrod**, à partir d'une observation portant sur une maladie génétique humaine, l'alcaptonurie, une maladie rendant les urines noirâtres. Il découvre qu'elle était due à un déficit d'une enzyme dans les voies azotées et qu'elle était héréditaire (récessive). Il établit ainsi la première relation entre un gène et une enzyme en 1902. En 1941 **Beadle** et **Tatum** approfondissent cette relation sur un système accessible à l'expérimentation, le champignon *Neurospora crassa*. Beadle et Tatum obtiennent des mutants incapables de se développer sur ce milieu minimal, mais qui poussent sur un milieu complété avec tel ou tel métabolite. En particulier, les études sur la synthèse du tryptophane, ou sur le cycle de l'ornithine, montrent que chacun de ces mutants est en réalité déficient en un des enzymes nécessaires à l'une des étapes de ces chaînes métaboliques. L'analyse génétique de ces mutants permet à Beadle et Tatum de montrer que chacune de ces déficiences ségrège de façon mendélienne, et correspond donc à une mutation dans un unique gène. L'ensemble de ces observations aboutit donc à la conclusion que les gènes contrôlent la synthèse des enzymes, et que chaque protéine est codée par un gène différent. Ceci conduit Beadle et Tatum à formuler le célèbre aphorisme : "un gène = un enzyme", généralisé par la suite en "un gène = un polypeptide".

L'ADN support de l'information génétique

Le premier phénomène qui allait permettre de progresser dans l'identification du support de l'hérédité est celui de la transformation bactérienne, rapporté en 1928 par l'anglais **Griffith**. Ce phénomène représente alors un test d'activité biologique, grâce auquel il est possible de déterminer la nature du matériel génétique. Griffith décrit deux souches de pneumocoques *Diplococcus pneumoniae* : la souche R (*rough*, car lorsque cette souche est cultivée sur milieu de culture artificiel, les colonies obtenues ont un aspect rugueux) et la souche S (*smooth*, car les colonies ont au contraire un aspect lisse). La souche S doit son aspect à une capsule polysaccharidique qu'elle synthétise autour d'elle. Cette souche est mortelle pour la souris lorsqu'elle lui est injectée. A l'inverse, la souche R ne synthétise pas une telle capsule, et elle n'est pas nocive lorsqu'elle est injectée à une souris. On sait aujourd'hui que cette différence entre les deux souches est due à une mutation, chez la bactérie R, du gène codant l'enzyme responsable de la synthèse de la capsule.

Griffith observe tout d'abord que l'injection de bactéries S, si elles ont été préalablement tuées par la chaleur, n'est plus létale pour la souris. Pour une raison qui nous est toujours inconnue, Griffith décide alors d'injecter conjointement des bactéries S chauffées mélangées à des bactéries R vivantes. Cette fois, les souris meurent de septicémie. Les bactéries R, au contact des bactéries S tuées, ont donc acquis un caractère pathogène qu'elles ne possédaient pas précédemment. Ce phénomène a été appelé transformation bactérienne, et il a été par la suite reproduit chez plusieurs autres espèces bactériennes.

Ce test ne sera pas mis à profit par Griffith lui-même, mais par Avery en 1944, qui l'utilise pour élucider la nature biochimique du matériel génétique : La transformation des bactéries R s'effectue par incorporation de fragments d'ADN provenant des bactéries S tuées. A cette époque on savait que les chromosomes des cellules animales et végétales étaient constitués d'ADN et de protéines. Avery et ses collègues effectuent-ils leurs analyses avec un soin particulièrement méticuleux. Tous les contrôles alors disponibles sont testés : l'absence de

protéine dans les préparations est testée par divers réactifs chimiques, leur composition chimique est analysée par des moyens chimiques ou spectrophotométrique. Enfin, l'utilisation d'enzymes montre que le pouvoir transformant réside bien dans l'ADN, puisque la DNase anéantit ce pouvoir, alors que la RNase ou des protéinases le laisse intact.

Cette découverte est toutefois accueillie avec beaucoup de scepticisme car les protéines, dont on avait perçut l'immense diversité, semblaient de bien meilleurs candidats pour véhiculer une information génétique. Il faudra de nombreux autres travaux pour que cette réalité soit acceptée.

En 1950, **Chargaff** publie ses travaux sur le contenu en bases azotées de l'ADN chez diverses espèces, réalisés grâce aux progrès de la chromatographie sur papier. Il montre alors que le rapport A+T/C+G est variable selon les espèces, mais constant pour tous les membres d'une espèce donnée. L'ADN est donc porteur d'une certaine spécificité, cette molécule n'a pas une structure polymérique monotone, elle est donc susceptible de contenir une information. Ces travaux contribuent à répandre l'idée que l'ADN puisse être une molécule porteuse de l'information génétique. Chargaff montre par ailleurs que le rapport C/G ou A/T est à l'inverse constant et quasiment égal à un chez toutes les espèces étudiées. Cette dernière observation sera déterminante pour l'élaboration du modèle de la structure de l'ADN par Watson et Crick quelques années plus tard.

Hershey, utilise un modèle biologique très simple, les bactériophages, virus parasites de bactéries. Plusieurs dizaines de chercheurs, aux USA, en Grande Bretagne et en France travaillèrent sur ce modèle qui se révéla tout aussi fécond que son hôte, la bactérie *Escherichia coli* et la plupart des connaissances de base que nous avons aujourd'hui en génétique moléculaire proviennent de l'étude de ces modèles.

L'expérience la plus célèbre de **Hershey** concerne l'étude du rôle que jouent chacun des constituants du phage (ADN et protéines) dans la transmission de l'information génétique. Pour cela, il utilise - avec Martha Chase - le bactériophage T2. . Ils utilisent un marquage isotopique différentiel de chacun des constituants du phage : du phosphore radioactif, incorporé à l'ADN, et du soufre radioactif, incorporé aux protéines de la capsid. Ces phages sont utilisés pour infecter des bactéries. Immédiatement après l'infection, il est possible de séparer par agitation mécanique les bactéries des phages qui les ont infectés, et de séparer par centrifugation les particules phagiques des bactéries infectées. Lorsqu'elles sont remises en culture, ces bactéries produisent des phages. Or l'analyse de la répartition de la radioactivité montre que ces bactéries ne contiennent que du phosphore radioactif : seul l'ADN a donc pénétré dans la cellule, et cette fraction est responsable à elle seule de la reproduction du phage. C'est donc l'ADN qui détient l'information génétique.

5. La structure physique de l'ADN

Finalement, c'est avec l'élucidation de la structure de l'ADN que la biologie moléculaire connaît son apothéose. Cette réussite est le fait de **Watson** et **Crick** 1953. Les deux généticiens disposent alors des éléments suivants :

- 1- la composition chimique de l'ADN (désoxyribose, bases azotées, et groupements phosphate) ;
- 2- les clichés de diffraction aux rayons X d'ADN cristallisé, clichés dus principalement à **Rosalind Franklin** et Maurice Wilkins du King's College. Ces clichés montrent une figure en croix, caractéristique des structures en hélice ;

3- les travaux de Erwin Chargaff, qui avaient montré que pour toute molécule d'ADN, le nombre de molécules d'adénine est égal au nombre de molécules de thymine, et que celui de cytosine est égal à celui de guanine ;

4- les analyses en microscopie électronique, qui avaient montré que le diamètre de la molécule d'ADN est de 20 Å, ce qui suggérait que cette molécule comportait deux chaînes de désoxyribose-phosphate.

Avec l'élucidation de la nature chimique et physique de la molécule de l'ADN plusieurs découvertes se succèdent:

- Les enzymes qui assurent la biosynthèse de l'ADN et des ARN furent isolées en 1956.
- La même année, F. Crick montra que le code génétique est formé de codons de trois nucléotides et en moins de trois ans, le code génétique qui fait correspondre un acide aminé de la protéine à chaque codon (triplet de nucléotides) du gène fut entièrement décrypté.
- 1961 fut décidément une année riche en résultats, deux anciens membres du groupe du phage, Jacques Monod (1910-1976) et François Jacob (né en 1920), postulant l'existence d'ARN messagers intermédiaires entre ADN et protéines et démontant les mécanismes fondamentaux de la régulation enzymatique.
- 1965 avec l'identification des endonucléases de restriction par **W. Arber**, **D. Nathans** et **H. Smith**. Les enzymes de restriction permettent de découper l'ADN en petits segments à des endroits déterminés.
- C'est en 1971 que le premier vecteur comportant un gène étranger est fabriqué. Dès lors, la manipulation du génome des microorganismes devient possible et les expériences se multiplient.
- C'est également en 1975 que **M. Southern** met au point une technique permettant d'identifier des fragments d'ADN par hybridation avec des sondes marquées. Appelée désormais *Southern blot*, elle a donné naissance à des techniques d'identification des protéines (*western blot*) et des ARN (*northern blot*) couramment utilisées aujourd'hui. Deux ans plus tard, une protéine humaine, la somatostatine, est obtenue par génie génétique pour la première fois. Les auteurs sont deux chercheurs, **S. Cohen** et **H. Boyer** qui ont rejoint une entreprise privée, Genentech, première
- entreprise industrielle fondée pour exploiter l'ingénierie génétique. L'année suivante, Genentech produit l'insuline humaine avec des colibacilles modifiés et depuis diverses substances d'intérêt fondamental, médical ou industriel ont été produites.
- Dans les années 1980, ce sont des animaux et des plantes transgéniques qui sont obtenus. En 1983, une technique d'amplification moléculaire, la PCR (polymerase chain reaction) est inventée par **K. Mullis** qui obtiendra le prix Nobel de chimie en 1993. La PCR permet d'obtenir d'importantes quantités d'ADN à partir d'un échantillon ne contenant que quelques cellules et devient une des techniques de choix de la biologie moléculaire.
- Aujourd'hui, la biologie moléculaire offre des outils dont les possibilités appellent des réflexions de fond dans les domaines les plus variés. Citons l'alimentation (OGM, maladies à prions), les médicaments (de plus en plus nombreux à être produits en relation avec la génétique), le domaine médico-légal (empreintes génétiques, diagnostic prénatal, fichiers de délinquants), les questions essentiellement financières comme les assurances (prédispositions aux maladies), etc. Dans la plupart des pays, des comités d'éthique ont été instaurés et diverses associations restent mobilisées pour identifier les dérives éventuelles. Le séquençage du génome de nombreuses espèces donne naissance à une nouvelle discipline, la génomique, et celui du génome humain est pour demain, pour le meilleur et pour le pire...

Génétique

La **génétique** (du grec *genno*, « donner naissance ») est la science qui étudie la transmission des gènes des parents à leur descendance, et de leur expression, c.-à-d de l'apparition de caractéristiques physiques, biochimiques et parfois comportementales données. C'est une sous discipline de la biologie.

Une de ses branches, la génétique formelle ou mendélienne, s'intéresse à la transmission des caractères héréditaires entre des géniteurs et leur descendance.

Les généticiens déterminent les mécanismes et les lois de transmission héréditaires par lesquels les descendants obtenus par reproduction sexuée ressemblent plus au moins à leurs parents. La génétique étudie également la fréquence des gènes et de leurs associations dans les populations biologiques (génétique des populations).

Avant l'avènement de la génétique mendélienne certains naturalistes pensaient que les caractères acquis sont héréditaires. Darwin et d'autres biologistes de son époque pensaient que chaque organe d'un organisme vivant produit une granule ou gemmule qui se rassemblent dans les organes reproducteurs au moment de la fécondation. C'est la théorie de la pangénèse.

L'invention du terme **génétique** revient au biologiste anglais William Bateson (1861-1926) qui l'utilise pour la première fois en 1905.

Chronologie

En **1865**, passionné de sciences naturelles, le moine autrichien Gregor Mendel, dans le jardin de la cour de son monastère, décide de travailler sur des pois comestibles présentant sept caractères (forme et couleur de la graine, couleur de l'enveloppe, etc.), dont chacun peut se retrouver sous deux formes différentes. À partir de ses expériences, il publie, en 1866 sous l'autorité de la *Société des sciences naturelles de Brünn*, un article de génétique « Recherche sur les hybrides végétaux » où il énonce les lois de transmission de certains caractères héréditaires. Cet article est envoyé aux scientifiques des quatre coins du monde, les réactions sont mitigées, voire inexistantes. Ce n'est qu'en 1907 que son article fut reconnu et traduit en français.

En **1869** l'ADN est isolé par Friedrich Miescher, un médecin suisse. Il récupère les bandages ayant servi à soigner des plaies infectées et il isole une substance riche en phosphore dans le pus. Il nomme cette substance nucléine. Il trouve la nucléine dans toutes les cellules et dans le sperme de saumon.

En **1879**, Walther Flemming décrit pour la première fois une mitose. La mitose avait déjà été décrite 40 ans avant par Carl Nageli mais celui-ci avait interprété la mitose comme une anomalie. Walter Flemming invente les termes prophase, métaphase, et anaphase pour décrire la division cellulaire. Son travail est publié en 1882.

En **1880**, Oskar Hertwig et Eduard Strasburger découvrent que la fusion du noyau de l'ovule et du spermatozoïde est l'élément essentiel de la fécondation.

En **1891**, Theodor Boveri démontre et affirme que les chromosomes sont indispensables à la vie. il entreprend à partir de 1885 des recherches sur les œufs d'un ver rond, l'*Ascaris*, qui lui permettent d'établir l'individualité des chromosomes, leur persistance au-delà des phases perceptibles de la division nucléaire, et la contribution en nombre égal des chromosomes de l'ovule et du spermatozoïde au noyau de l'œuf fécondé. Il est l'auteur en 1887 de la loi de réduction chromatique (une phase de la méiose).

En **1900**, redécouverte des lois de l'hérédité : Hugo de Vries, Carl Correns et Erich von Tschermak-Seysenegg redécouvrent de façon indépendante les lois de Mendel.

En **1902**, Walter Sutton observe pour la première fois une méiose, propose la théorie chromosomique de l'hérédité, c'est-à-dire que les chromosomes seraient les supports des gènes. Il remarque que le modèle de séparation des chromosomes supporte tout à fait la théorie de Mendel. Il publie son travail la même année. Sa théorie sera démontrée par les travaux de Thomas Morgan. Première description d'une maladie humaine héréditaire par Archibald Garrod : 'alcaptonurie.

En **1909**, Wilhelm Johannsen crée le terme gène et fait la différence entre l'aspect d'un être (phénotype) et son gène (génotype). William Bateson, quatre ans avant, utilisait le terme génétique dans un article et la nécessité de nommer les variations héréditaires.

En **1911**, Thomas Morgan démontre l'existence de mutations, grâce à une drosophile (mouche) mutante aux yeux blancs. Il montre que les chromosomes sont les supports des gènes, grâce à la découverte des liaisons génétiques (*genetic linkage*) et des recombinaisons génétiques. Il travaille avec Alfred Sturtevant, Hermann Muller, et Calvin Bridges. Ses expériences permettront de consolider la théorie chromosomique de l'hérédité.

En **1913**, Morgan et Alfred Sturtevant publient la première carte génétique du chromosome X de la drosophile, montrant l'ordre et la succession des gènes le long du chromosome.

En **1928**, Fred Griffith découvre la transformation génétique des bactéries, grâce à des expériences sur le pneumocoque. La transformation permet un transfert d'information génétique entre deux cellules. Il ne connaît pas la nature de ce *principe transformant*.

En **1941**, George Beadle et Edward Tatum émettent l'hypothèse qu'un gène code une (et uniquement une) enzyme en étudiant *Neurospora crassa*⁵.

En **1943**, la diffraction au rayon X de l'ADN par William Astbury permet d'émettre la première hypothèse concernant la structure de la molécule : une structure régulière et périodique qu'il décrit comme une échelle.

En **1944**, Oswald Avery, démontrent que l'ADN est une molécule associée à une information héréditaire et peut transformer une cellule. En **1952**, Alfred Hershey et Martha Chase découvrent que seul l'ADN d'un virus a besoin de pénétrer dans une cellule pour l'infecter. Leurs travaux renforcent considérablement l'hypothèse que les gènes sont faits d'ADN.

En **1953**, simultanément aux travaux de recherche de Maurice Wilkins et Rosalind Franklin qui réalisèrent un cliché d'une molécule d'ADN, James Watson et Francis Crick présentent le modèle en double hélice de l'ADN, expliquant ainsi que l'information génétique puisse être

portée par cette molécule. Watson, Crick et Wilkins recevront en 1962 le prix Nobel de médecine pour cette découverte.

En **1955**, Joe Hin Tjio fait le premier compte exact des chromosomes humains : 46. Arthur Kornberg découvre l'ADN polymérase, une enzyme permettant la réplication de l'ADN.

En **1957**, le mécanisme de réplication de l'ADN est mis en évidence.

En **1958**, lors de l'examen des chromosomes d'un enfant dit « mongolien », le professeur Jérôme Lejeune découvre l'existence d'un chromosome en trop sur la 21e paire. Pour la première fois au monde est établi un lien entre un handicap mental et une anomalie chromosomique. Par la suite, avec ses collaborateurs, il découvre le mécanisme de bien d'autres maladies chromosomiques, ouvrant ainsi la voie à la cytogénétique et à la génétique moderne.

Dans les **années 1960**, François Jacob et Jacques Monod élucident le mécanisme de la synthèse des protéines. Le principe de code génétique est admis. Ils montrent que la régulation de cette synthèse fait appel à des protéines et mettent en évidence l'existence de séquences d'ADN non traduites mais jouant un rôle dans l'expression des gènes.

En **1961**, François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff avancent conjointement l'idée de programme génétique.

1975 : autre prix Nobel pour la découverte du mécanisme de fonctionnement des *virus*.

La génomique devient dès lors l'objet d'intérêts économiques importants.

En **1989**, il est décidé de décoder les 3 milliards de paires de bases du génome humain pour identifier les gènes afin de comprendre, dépister et prévenir les maladies génétiques et tenter de les soigner. Une première équipe se lance dans la course : le Human Genome Project, coordonné par le NIH (National Institutes of Health) et composé de 18 pays dont la France avec le Génoscope d'Évry qui sera chargée de séquencer le chromosome 14.

Dans les **années 1990**, à Évry, des méthodologies utilisant des robots sont mises au point pour gérer toute l'information issue de la génomique.

En **1992-1996**, les premières cartes génétiques du génome humain sont publiées par J. Weissenbach et D. Cohen dans un laboratoire du Généthon.

En **1998**, créée par Craig Venter et Perkin Elmer (leader dans le domaine des séquenceurs automatiques), la société privée Celera Genomics commence elle aussi le séquençage du génome humain en utilisant une autre technique que celle utilisée par le NIH.

En **1999**, un premier chromosome humain, le 22, est séquencé par une équipe coordonnée par le centre Sanger, en Grande-Bretagne.

En **2000**, le NIH et Celera Genomics annoncent chacun l'obtention de 99% de la séquence du génome humain. Les publications suivront en 2001 dans les journaux Nature pour le NIH et Science pour Celera Genomics.

En **2002**, des chercheurs japonais de l'Université de Tokyo ont introduit 2 nouvelles bases, S et Y, aux 4 déjà existantes (A,T,G,C) sur une bactérie de type *Escherichia coli*, ils l'ont donc dotée d'un patrimoine génétique n'ayant rien de commun avec celui des autres êtres vivants et lui ont fait produire une protéine encore inconnue dans la nature

Le **2003**, la fin du séquençage du génome humain est annoncée.