

Goldberg, M (2003) Les erreurs persistantes dans l'enseignement de l'enzymologie. Revue des questions scientifiques.174(4). 403-32..

La Rochelle, le 20 septembre 2003.

Les erreurs persistantes dans les manuels de biochimie.

Michel Goldberg

Laboratoire de génie protéique et cellulaire et Institut du désir d'enseigner et d'apprendre.

Université de La Rochelle

A la mémoire de Sarah Goldberg (2001-2003)

Membre de l'Orchestre rouge et des Partisans armés.

Rescapée d'Auschwitz, témoin inlassable de l'horreur concentrationnaire.

Militante de la première heure d'Amnesty International.

Opposante active aux expulsions arbitraires de demandeurs d'asile.

Elle a lutté jusqu'à la fin contre le retour de la barbarie.

Plan

Première partie : l'intérêt de la notion d'erreur persistante

Les erreurs persistantes, telles qu'elles m'intéressent

Les erreurs persistantes existent-elles ?

Pourquoi parler d'erreur ?

Ces erreurs qui sont aussi les miennes

L'existence des erreurs persistantes constitue un paradoxe

L'éthique du cours de sciences, telle qu'elle m'intéresse

Seconde partie : Présentation des erreurs persistantes.

1. Les erreurs persistantes concernant l'hypothèse de l'état stationnaire dans le modèle simple des réactions enzymatiques.

Rappel théorique aussi simple que possible

Discussion des exemples d'erreurs persistantes concernant l'état stationnaire

2. Les erreurs persistantes concernant la constante allostérique L_0 : le modèle concerté des enzymes allostériques

Rappel théorique aussi simple que possible

Discussion des exemples d'erreurs persistantes concernant le L_0

3. Les erreurs persistantes concernant la variation d'enthalpie libre standard ΔG° : le mythe de la liaison phosphate riche en énergie.

Rappel théorique aussi simple que possible

Discussion des exemples d'erreurs persistantes concernant le ΔG°

Troisième partie : Ce que peuvent nous apprendre les erreurs persistantes sur nous-mêmes

1. Les problématiques

2. Les erreurs persistantes sont-elles un problème pour le travail du scientifique ?

3. La confiance des étudiants dans l'enseignement qu'ils reçoivent

4. Une confiance que l'on mérite

5. Aimer une pensée rigoureuse ?

6. La difficulté d'intégrer des théories et des modèles qui sont étrangers à notre sens commun. L'éthique et l'étude des enzymes allostériques

7. Des catéchismes de la biochimie ?

Conclusion : Pourquoi cette réflexion est-elle importante pour moi ?

Bibliographie

Résumé

J'appelle erreurs persistantes des erreurs que l'on retrouve dans certains manuels universitaires consacrés aux sciences de la vie. Elles ont la caractérisation étrange de se répéter de livre en livre, de cours magistraux en cours magistraux, de générations d'étudiants en générations d'enseignants.

Dans cet article, je vais me centrer sur quelques unes de ces erreurs et m'interroger sur une éventuelle signification de leur perpétuation ainsi que sur ce qu'elles peuvent éclairer de notre culture scientifique.

Les erreurs persistantes ne sont pas des erreurs scientifiques : elles ne concernent pas des modèles rejetés par la communauté scientifique, inadaptés ou incohérents, mais au contraire des modèles fondamentaux de l'enzymologie. Elles témoignent d'une certaine méconnaissance des modèles présentés dans des manuels classiques.

En prenant conscience de l'existence de ces erreurs, mon étonnement a porté sur plusieurs aspects de ces erreurs:

elles peuvent aisément être repérées, et elles sont malgré tout persistantes,

elles ne sont pas rares

elles concernent des aspects fondamentaux de l'enzymologie

leur existence cadre mal avec l'image que l'on se fait du travail rigoureux des scientifiques

Il n'est donc pas étonnant de s'interroger sur ce qui pourrait rendre compte de l'existence de ces étranges erreurs.

J'ai choisi (assez arbitrairement) de proposer certaines hypothèses qui peuvent être liées à l'existence de ces erreurs. Elles visent à mettre en avant certains aspects de notre culture scientifique qui sont assez souvent voilés derrière les discours classiques sur la science ; ces hypothèses concernent :

une fragilité de notre pensée critique

notre façon d'aimer la pensée scientifique

un certain goût de l'apparence scientifique

un accès difficile à une pensée abstraite

une tendance à considérer les textes des manuels comme une sorte de catéchisme scientifique

Première partie : l'intérêt de la notion d'erreur persistante

Les erreurs persistantes, telles qu'elles m'intéressent

Une erreur est une proposition fausse que l'on tient pour vraie. Pour commencer, je vais définir le champ des erreurs persistantes qui m'intéressent. Les manuels scientifiques et les cours photocopiés contiennent tous des erreurs. Mes étudiants en ont repérées avec délectation dans mon « polycop » d'enzymologie. Parfois, il s'agit d'erreurs typographiques, d'inattentions de l'auteur, de simplifications maladroites. Parfois, ce sont des produits de l'imagination des artistes qui dessinent les figures des ouvrages, ou le résultat de relectures trop superficielles des manuscrits. Ces erreurs sont appelées « isolées ». Il va de soi que toutes les raisons qui viennent d'être évoquées expliquent la présence de nombreuses erreurs. Il est probable que les erreurs qui seront étudiées ici ont été considérées jusqu'ici par les lecteurs qui les ont repérées comme de simples erreurs isolées. Mais notre analyse consistera à extraire de l'ensemble des erreurs certaines d'entre elles qui pourront éclairer des aspects intéressants de notre culture universitaire (et qui seront appelées *erreurs persistantes*).

D'autres erreurs se retrouvent dans des articles de recherche en vue de tromper le lecteur. Il s'agit de malversations, de désinformations, de travaux rédigés en vitesse, d'expériences réalisées sans reproduire les manipulations et sans faire les contrôles nécessaires. Ces erreurs sont dites *malveillantes*. Elles sont le résultat d'intentions contraires à l'éthique du scientifique, au souci de vérité et de sérieux qui doit animer les chercheurs dans leur pratique professionnelle. Elles prennent une importance inquiétante dans certaines publications scientifiques, mais nous n'en parlerons pas ici.

D'autres erreurs peuvent être qualifiées d'*universelles* car elles reposent sur le consensus de l'ensemble de la communauté scientifique. Elles sont admises par la communauté scientifique car personne ne les a repérées. Elles peuvent se perpétuer quelques années ou quelques siècles. Elles témoignent de la difficulté et des épreuves auxquelles sont confrontés les scientifiques pour produire un discours et des explications qui rendent compte avec justesse de leurs expériences. Ces connaissances ne seront appelées « erreurs » qu'à partir du moment où elles auront été repérées, par exemple suite à un bouleversement dans la pensée scientifique. Elles présentent un intérêt historique et épistémologique qui ne sera pas discuté ici.

Sans doute serait-il possible d'imaginer d'autres formes d'erreurs; citons par exemple les canulars, ou certaines croyances sectaires. Dans ce travail, notre attention sera retenue par des erreurs qui ne sont ni isolées, ni malveillantes, ni universelles. Certaines d'entre elles sont largement diffusées, et peuvent se perpétuer sur plusieurs générations de scientifiques. Elles ne répondent à aucun intérêt professionnel, commercial, militaire, politique ou religieux. Elles ne sont aucunement universelles, mais cependant assez répandues ; elles sont dites *persistantes*. Elles peuvent aisément être repérées et corrigées, simplement en prenant en compte des théories classiques, souvent exposées avec justesse dans les ouvrages mêmes où elles ont été repérées. Elles n'ont, à première vue, aucune raison d'exister, et moins encore, de se perpétuer.

Les erreurs persistantes existent-elles ?

Je voudrais éviter un malentendu auprès des lecteurs qui ne sont pas familiers de l'enzymologie théorique, la discipline d'où seront tirés les exemples discutés ici. Les aspects propres à la discipline, qui seront repris dans ce travail, font partie des fondements de l'enzymologie. Il ne s'agit aucunement de détails repris çà et là dans des manuels universitaires en vue de comptabiliser des fautes d'inattention pour ensuite se lamenter sur le bas niveau de la littérature scientifique. Au contraire, j'ai centré mon attention sur trois socles de l'enzymologie : l'hypothèse de l'état stationnaire, le modèle concerté des enzymes allostériques et la variation d'enthalpie des réactions catalysées par des enzymes.

J'ai conscience que le jargon de notre discipline scientifique risque de rendre ardue la lecture de la partie technique de cet article, en particulier pour des philosophes ou des chercheurs en sciences de l'éducation. J'ai veillé à ce que la présentation des erreurs persistantes soit clairement et simplement exposée, pour être comprise par les lecteurs qui disposent d'un bagage scientifique ancien ou peu développé. J'ai cependant conscience de n'avoir pas entièrement atteint cet objectif de clarté et de simplicité que je m'étais fixé.

Pour être qualifiée d'erreur persistante, une erreur doit répondre à un ensemble assez important de critères : il doit s'agir (1) d'une erreur (2) manifeste (indiscutable), (3) importante (qui concerne une théorie, un modèle, une formule classique et très usitée en enzymologie), (4) repérable par un enzymologiste en herbe ou confirmé. (5) Pour mériter le qualificatif de persistante, j'ai considéré que ces erreurs devaient se retrouver dans trois manuels différents de biochimie au minimum. Je pense qu'en s'en donnant la peine, il serait très

facile de trouver de nombreuses autres occurrences des erreurs discutées dans cet article. J'en ai d'ailleurs conservées quelques unes en réserve. Je consacrerai une part importante de cet article pour les présenter, afin de rendre compte de l'intérêt de cette étrange notion. Je commencerai par présenter trois erreurs persistantes pour tenter de convaincre les lecteurs que cette notion n'est pas uniquement un pur produit de l'imagination.

Pourquoi parler d'erreur ?

Je tiens à exposer les raisons pour lesquelles je qualifie d'erreur le contenu des extraits de manuels universitaires repris dans cet article. En particulier, je voudrais éviter de donner l'impression de défendre une conception particulière de la biochimie (que je qualifierais de vraie), et qui s'opposerait à celle des auteurs cités dans cet article (que je qualifierais d'erronée). Il n'en est rien. Nous partageons tous une conception très classique de l'enzymologie. Dans ces extraits, la théorie, le modèle ou la formule peuvent être qualifiées d'erreur car ils ne sont pas fidèles à la représentation qui avait été construite et ensuite validée par la communauté scientifique. *L'erreur, telle qu'elle se présente dans cet article, peut donc être définie comme une proposition qui se présente comme fidèle à un modèle et qui ne l'est pas.*

Prenons un exemple trivial (choisi pour sa simplicité car, à mon grand regret, l'exposé de mes exemples n'est pas suffisamment clair pour les personnes qui ne connaissent pas ou fort peu l'enzymologie). Si j'écris : « *Pour Karl Marx, les prolétaires n'ont à perdre que leurs bracelets et leurs chaînes en or* », je suis dans l'erreur (négligeons ici l'éventuelle et très probable ironie), car je ne suis pas fidèle à la pensée de Marx. De plus, cette erreur est gênante car il risque d'échapper au lecteur que les prolétaires sont (symboliquement) enchaînés selon la conception marxiste. De cet exemple, on peut tirer une propriété des erreurs persistantes : elles sont gênantes en fonction de l'objectif que se sont définis leurs auteurs (l'objectif consiste ici à expliquer certains modèles très classiques en enzymologie). Les erreurs gênent l'enseignant (car il doit veiller à les corriger durant son cours) et l'étudiant (qui doit bien souvent s'en défaire après les avoir laborieusement apprises).

Face aux exemples repris ici, on peut parler d'erreur dans l'enseignement de l'enzymologie, même si l'on se soucie le moins du monde de mes craintes, dont je parle souvent, liées à la science nazie, à la corruption, à la soumission de certains chercheurs, ou à la pauvreté de la réflexion éthique dans les Facultés de sciences. Le chercheur le plus convaincu de la neutralité de la science, le plus insensible aux éventuelles dérives de la science et des technologies admettra probablement (s'il veut bien se pencher sur la question) que les exemples repris ici sont des erreurs, qu'elles sont gênantes et qu'elles n'apportent rien d'enrichissant pour l'enzymologie¹.

L'erreur porte sur des parties de l'enseignement scientifique qui sont au cœur de ce large corpus de connaissances appelé « enzymologie ». Elles concernent des infidélités à des représentations très largement admises, sans pour autant constituer des alternatives à ces représentations. Nous ne sommes pas en présence de diverses conceptions qui s'affrontent. Il ne s'agit en rien de modèles « améliorés ». Ces erreurs ont toutes cette particularité dont on se passerait bien: elles ne servent à rien en enzymologie. Mon article aura eu au moins le mérite de leur avoir donné un sens en ce qu'elles peuvent aider à éveiller l'esprit critique des étudiants, lorsque l'on s'efforce de les repérer dans les textes. Les erreurs nous apprennent quelque chose. Mais « *accorder un statut positif à l'erreur n'implique pas le refus d'admettre qu'une erreur est une erreur* » écrit Pascal Engel. Quelles que soient les intentions d'un enzymologiste, il ne pourra mener à bien des expériences en acceptant pour vraies les erreurs reprises dans cet article.

Je pense cependant qu'il ne suffit pas de montrer ici que les exemples choisis sont bien des erreurs (selon la définition que j'ai proposée). Selon une position philosophique quelque peu stimulante pour l'esprit (mais dont les conséquences peuvent être ravageuses), il est possible de considérer que tous les écrits contiennent tous des erreurs, que toute proposition est une erreur, et qu'aucun auteur ne comprend jamais complètement ce qu'il écrit. Dès lors, si l'on s'en tenait à ce raisonnement, mon article n'apporterait rien de neuf, il traiterait d'une sorte de fatalité, et il n'y aurait pas plus de sens à rechercher une origine aux erreurs persistantes qu'à se demander pourquoi les triangles ont toujours trois côtés.

La position relativiste que je mentionne ici sera peut-être tenable dans certains domaines tels que l'histoire, la politique, la description de phénomènes naturels ou l'exégèse biblique. Dans ces domaines, on est peu ou

¹ Comme je l'ai écrit ailleurs dans cet article, cette description assez sévère ne retire pourtant rien au respect que méritent les auteurs de ces ouvrages. Nombreux seront les enseignants (et je veux bien être le premier) à convenir qu'ils ont enseigné telle ou telle erreur persistante.

prou dans l'erreur et dans l'incompréhension quoi qu'on dise et pour plusieurs raisons : on simplifie nécessairement la position politique ou la situation que l'on veut décrire, on ne maîtrise jamais toute la finesse d'une pensée, on centre nécessairement sa réflexion sur quelques aspects très partiels des phénomènes que l'on étudie, et le langage que l'on utilise manque toujours de précision pour exprimer complètement ce que l'on veut dire.

Cependant, les erreurs persistantes qui sont étudiées ne concernent pas des phénomènes, mais des modèles dans lesquels on décide, par souci de simplification, de s'en tenir à quelques présupposés soigneusement choisis. Peu importe ici si ces modèles sont pertinents ou non pour la recherche ou pour l'industrie. Peu importe s'ils constituent des simplifications outrancières des phénomènes qu'ils contribuent à décrire. Seule nous importe ici la position très largement acceptées dans la profession selon laquelle ils valent la peine d'être enseignés. Ils ont été écrits par de nombreux auteurs de façon claire et complète, et peuvent être présentés aux étudiants sans avoir recours à des simplifications qui justifieraient la présence d'erreurs persistantes.

Pour résumer les choses simplement, nous dirons qu'il n'y a sans doute pas de triangle parfait dans la nature, et l'on peut concevoir qu'il existe plusieurs représentations possibles de ces formes. Mais il existe un modèle du triangle, et chacun conviendra que l'on commet une erreur si l'on parle d'un triangle qui aurait quatre côtés. L'erreur persistante possède donc, selon moi, une dimension « objective », car elle s'impose à tous, indépendamment de nos préférences esthétiques, de nos croyances ou de nos choix politiques.

Ces erreurs qui sont aussi les miennes

Les manuels utilisés ici sont généralement bien connus parmi les enzymologistes. Ils sont particulièrement utiles durant les études universitaires et servent encore souvent au laboratoire. Certains de ces livres sont devenus des classiques. Ils ont en outre servi pour « monter » de nombreux cours d'enzymologie à l'université (y compris les miens). Il serait injuste de discuter ici certaines parties de ces manuels sans rappeler la fonction très positive qu'ils occupent dans la communauté universitaire. Le travail que je présente ici ne constitue aucunement le procès de ces manuels. Au contraire, une fois encore, ils nous seront bien utiles, car ils nous permettront peut-être de comprendre certains aspects méconnus de notre culture universitaire.

Lorsque je parle d'erreurs persistantes, je ne me place pas au balcon pour brocarder de haut ce qui se passe dans la communauté des universitaires. Je peux être critique à l'encontre de certaines pratiques discutées dans cet article. Mais je sais aussi tout le mal que j'ai à supporter mes propres défauts depuis 45 ans, ainsi que les difficultés que je rencontre pour rédiger mon propre « polycop » d'enzymologie. Je pense que je suis inséré dans cette communauté universitaire et dans ses difficultés. Dans cet article, d'une certaine façon, je parle de moi et de mes propres erreurs.

L'existence des erreurs persistantes constitue un paradoxe.

L'existence d'erreurs persistantes est surprenante dans le domaine du texte scientifique. Les qualités attribuées généralement aux chercheurs (voir ci-dessus) devraient contribuer à une correction rapide des erreurs contenues dans ces documents.

Une connaissance scientifique se caractérise souvent par l'intérêt qui est accordé à la *compréhension* des phénomènes étudiés. La recherche scientifique ne se contente généralement pas d'obtenir un résultat par une procédure donnée. Au delà de ce résultat, le scientifique cherche généralement une théorie, un modèle qui rende compte de l'enchaînement des faits observés.

Souvent, le scientifique sait que la théorie dont il se sert est incomplète, qu'elle ne rend pas compte de tout ce qu'il observe, qu'elle peut être réfutée par des expériences proches de celles qu'il a entreprises. Il sait aussi que sa théorie n'est qu'une théorie parmi d'autres, capables elles-aussi de rendre compte de ce qui a été observé. Mais je ne connais pas d'exemple de théorie fautive, aberrante, incohérente et inutile qui mérite d'être enseignée à l'intérieur d'un cours de sciences. Or, les erreurs persistantes reprises dans cet article présentent certains de ces défauts.

Certes, dans la vie courante, ces théories indéfendables sont légion. Il suffit pour s'en convaincre, de recenser tous les *a priori* à l'encontre des femmes, des homosexuels, des scientifiques, des Juifs ou des Belges pour s'apercevoir que souvent, les hommes n'éprouvent pas une grande gêne à expliquer le monde qui les entoure de la façon la plus aberrante qui soit. Cependant, en absence de tout enjeu politique, religieux

ou économique, il est étrange que des erreurs manifestes puissent se perpétuer comme cela a été montré précédemment.

L'éthique du cours de sciences, telle qu'elle m'intéresse

J'ai défini dans un autre article l'éthique du cours de sciences telle que j'entends la développer dans mon enseignement (Goldberg, 2003). En voici un rappel : « *La recherche éthique sur l'enseignement des sciences dont il sera question ici peut être définie ainsi : c'est l'étude philosophique du questionnement, du malaise, voire de la souffrance liés à la pratique du métier d'enseignant dans tout ce qui touche aux valeurs dans la formation des scientifiques.*

Cette définition vise notamment à distinguer mon approche éthique d'une autre approche, fort intéressante elle-aussi, qui consiste à étudier n'importe quel problème d'éthique, où de bioéthique, dans les formations universitaires en sciences de la vie. Il est ainsi fréquent d'organiser dans les Facultés des sciences un enseignement dans lequel on pourra aborder les problèmes éthiques liés à la mise en culture des organismes génétiquement modifiés, à la brevetabilité du vivant, ou à l'attitude de tel responsable politique pendant l'affaire du sang contaminé. Dans ces exemples, l'étudiant, et l'enseignant lui-même dans la plupart des cas, abordent des questions éthiques importantes et actuelles, mais dans lesquelles ils resteront observateurs, voire spectateurs. Dans cet enseignement, il est possible de repérer certains enjeux éthiques, de former sa propre pensée, d'acquérir un bagage philosophique, mais cependant, l'éthique telle que je l'ai définie plus haut n'y est pas ou seulement superficiellement abordée. A la limite, il est possible d'étudier des questions éthiques avec la même distance que celle que l'on met en valeur dans l'enseignement des mathématiques ou de certaines technologies : on compare des thèses, des versions d'un événement, des choix éthiques, on étudie la cohérence des divers courants de pensée qui s'opposent autour d'une question, et si l'on veut, on reste au balcon, intéressé par ce qui se passe, ou simplement distrait pendant quelques instants des autres soucis de notre vie.

A l'opposé, le questionnement éthique que je propose revient nécessairement à s'interroger sur ses propres choix, ses propres valeurs, ses propres inquiétudes, ses propres décisions dans l'enseignement que l'on dispense et à proposer aux étudiants de se confronter, eux aussi, aux enjeux éthiques de leur propre formation universitaire ».

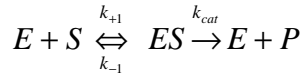
C'est dans ce cadre qu'il m'a paru intéressant de porter un regard critique sur mon cours d'enzymologie, et sur le contenu des manuels classiquement utilisés.

Seconde partie : Présentation des erreurs persistantes.

1. Les erreurs persistantes concernant l'état stationnaire : l'hypothèse de l'état stationnaire dans le modèle simple des réactions enzymatiques.

1.1. Rappel théorique aussi simple que possible

Le modèle de réaction enzymatique le plus simple, à partir duquel il est possible de démontrer une équation de vitesse est le suivant :



E représente l'enzyme, S représente le substrat, ES représente le complexe formé par l'enzyme et le substrat, P représente le produit de la réaction.

k_{-1} , k_{cat} et k_{+1} sont des constantes cinétiques

Certaines questions liées à la formation épistémologique des étudiants ont été discutées à propos de ce modèle (Goldberg, 2003).

La vitesse instantanée de la réaction enzymatique correspond à la vitesse d'apparition du produit P :

$$v = \frac{d[P]}{dt}$$

On montre aisément que cette vitesse peut s'exprimer en fonction de la concentration du complexe ES et de la constante catalytique :

$$v = k_{cat} [ES]$$

On observe, au début de la réaction, (après une courte phase dont la durée est typiquement inférieure à une seconde), que la vitesse reste quasiment stable pendant une période appelée « l'état stationnaire » (Briggs et Haldane, 1925), et qui pourrait être appelée avec plus de précision « l'état quasi-stationnaire ». L'équation précédente nous montre que si la vitesse reste quasiment stable, il faut admettre que la concentration en complexe ES reste quasiment stable elle-aussi. Elle ne varie pas en fonction du temps. Cela peut s'exprimer sous une forme mathématique :

$$\frac{d[ES]}{dt} \cong 0$$

En d'autres termes, la vitesse de formation du complexe ES est quasiment égale à la vitesse de sa disparition : $v_{formationES} = v_{disparitionES}$

Les réactions de formation et de disparition du complexe ES sont reprises au Tableau I.

	Formation de ES	Disparition de ES	
Réaction	$E + S \xrightarrow{k_{+1}} ES$	$E + S \xleftarrow[k_{-1}]{} ES$	$ES \xrightarrow{k_{cat}} E + P$
Vitesse de la réaction	$\rightarrow v = k_{+1}[E][S]$	$\leftarrow v = k_{-1}[ES]$	$v = k_{cat}[ES]$

Tableau I : vitesses de formation et de disparition du complexe ES .

- La vitesse de formation du complexe ES est donnée par :

$$v_{formationES} = \rightarrow v = k_{+1}[E][S]$$

- La vitesse de disparition du complexe ES est donnée par :

$$v_{disparES} = v + v \leftarrow$$

$$v_{disparES} = k_{-1}[ES] + k_{cat}[ES] = (k_{-1} + k_{cat})[ES]$$

A l'état (quasi-)stationnaire, on aura donc :

$$k_{+1}[E][S] \cong (k_{-1} + k_{cat})[ES]$$

On introduit ici la constante de Michaelis K_M :

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_{cat}}{k_{+1}}$$

On peut aussi exprimer K_M en termes de concentrations :

$$K_M \cong \frac{[E][S]}{[ES]}, \text{ (Il importe de remarquer qu'il s'agit des concentrations observées et non pas}$$

de celles atteintes à l'équilibre de la réaction $E + S \rightleftharpoons ES$. Cet état d'équilibre n'est qu'un cas très particulier parmi une infinité d'autres)

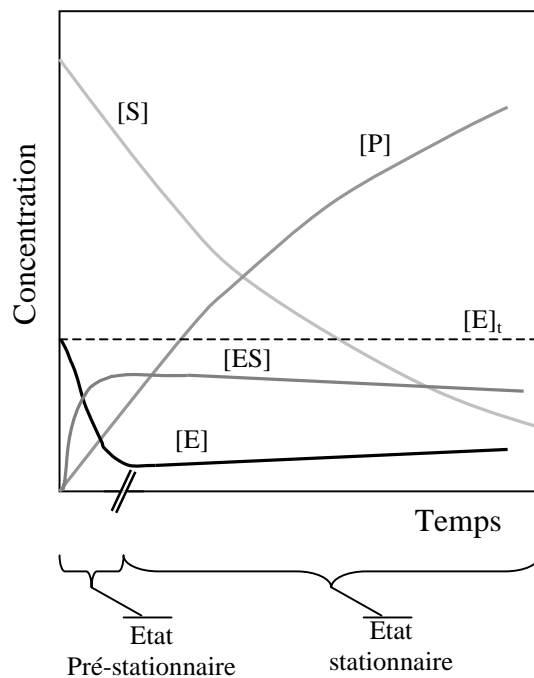


Fig. 1 : L'état stationnaire (d'après Matthews et Van Holde, 1995).

Les échelles de temps des états pré-stationnaire et stationnaire ne sont pas les mêmes. Les concentrations sont représentées par $[S]$ pour le substrat, $[P]$ pour le produit, $[E]$ pour l'enzyme libre, $[E]_t$ pour l'enzyme totale et par $[ES]$ pour le complexe enzyme-substrat.

1.2. Discussion des exemples d'erreurs concernant l'état stationnaire : la diminution continue et importante de la concentration en substrat.

Présentation de l'erreur.

L'erreur se retrouve généralement dans un graphe qui porte le temps en abscisse et la concentration en ordonnée ($[S]$, $[P]$, $[E]$ et $[ES]$). Prenons à titre d'exemple la concentration en substrat. Sur ces graphes, la pente négative ne varie pas avec le temps. Elle reste constante pendant quasiment toute la durée de l'expérience, même lorsque plus de la moitié de la concentration du substrat a été convertie en produit.

Or, une telle situation est très particulière, et ne se présente que lorsque la concentration initiale en substrat est très largement supérieure à K_M .

Voici un exemple (correspondant à une situation expérimentale classique) qui nous montrera que la vitesse d'une réaction enzymatique diminue de façon importante lorsque la concentration initiale en substrat est de l'ordre ou égale au K_M . Pour simplifier la démonstration, on considérera que le produit formé au cours de la réaction n'interfère pas avec la réaction (par exemple parce qu'il précipite).

$$\text{Soient } [S]_0 = K_M, K_M = 10^{-6} M, [E]_{tot} = 10^{-12} M$$

$[E]_{tot}$: concentration totale en enzyme, $[S]_0$: concentration en substrat au début de la réaction.

La concentration en complexe ES au début de la réaction enzymatique (juste après la période de l'état pré-stationnaire) peut être calculée de la façon suivante:

$$K_M = 10^{-6} M \cong \frac{[E][S]}{[ES]}$$

$[E]$, $[S]$ et $[ES]$ sont respectivement les concentrations en enzyme libre E , en substrat S et en complexe ES dans la solution.

La concentration en substrat est très largement supérieure à la concentration en enzyme totale (elle est ici un million de fois supérieure); on peut donc considérer qu'elle n'est pas diminuée significativement du seul fait de la fixation de molécules de substrat sur l'enzyme pour former le complexe ES . On peut donc écrire :

$$\frac{[E]}{[ES]} 10^{-6} M \cong 10^{-6} M, \text{ ou encore } \frac{[E]}{[ES]} \cong 1.$$

La concentration en complexe ES peut ensuite très facilement être calculée. Remarquons tout d'abord que la concentration totale en enzyme est la somme des concentrations en enzyme libre et en complexe ES . On peut donc écrire :

$$[E] + [ES] = [E]_{tot} = 10^{-12} M.$$

Sachant que

$$[E] \cong [ES], \text{ il vient :}$$

$$2[ES] \cong 10^{-12} M.$$

La concentration en complexe ES est donc :

$$[ES] \cong \frac{1}{2} 10^{-12} M$$

Quelles sera concentration en complexe ES lorsque la moitié du substrat aura été convertie en produit ? On peut montrer de la même manière que $[ES]$ sera diminuée de façon significative ; un tiers des molécules de complexe ES auront disparu.

On montre que la concentration en complexe ES sera alors :

$$[ES] = \frac{1}{3} 10^{-12} M$$

Suivant l'équation de vitesse vue précédemment : $v = k_{cat}[ES]$, on voit que la vitesse a donc diminué d'un même facteur. En conclusion, la vitesse diminue continuellement durant cette réaction enzymatique ; Il est donc erroné de considérer que cette vitesse a été maintenue constante.

Zubay (1998) présente une Figure de l'état stationnaire dans laquelle la vitesse de la réaction enzymatique reste stable même lorsque 50% du substrat a été consommé.

La même erreur se retrouve dans une figure du manuel d'Augère (2001) (page 82) avec le commentaire suivant « *Dans les conditions initiales, pour une concentration en enzyme $[E]_{tot}$ très inférieure à la concentration en substrat $[S]_{tot}$, on constate qu'au bout d'un certain temps (quelques millisecondes) la concentration en complexe enzyme-substrat $[ES]$ est constante car il se forme autant de produit qu'il ne se consomme de substrat. C'est le postulat de l'état stationnaire. Durant l'état stationnaire, $d[ES]/dt = 0$ ».*

La même erreur se retrouve dans une figure du manuel de Hennen (2001) (page 171) avec le commentaire suivant « *la figure (...) illustre les variations des constituants de la réaction, dans le modèle où S est en large excès par rapport à E . Après la phase transitoire de mélange en solution de E et S , la concentration $[ES]$ demeure constante jusqu'à épuisement de S ».* Augère et Hennen insistent avec raison sur l'importance de suivre une procédure expérimentale dans laquelle la concentration en substrat est largement supérieure à celle en enzyme. Cependant, pour que la vitesse reste constante, il importe d'insister également sur le fait que la concentration en substrat soit largement supérieure à K_M .

Une explication qui peut aussi porter à la critique se retrouve dans une Figure du manuel de Penasse (2001) (page 171). L'auteur précise (pour illustrer une Figure quasiment identique à celle présentée ci-dessus) que la phase de décroissance continue de la concentration en substrat se maintient tant que la concentration en substrat reste saturante. Ainsi, la Figure représente assez correctement ce que l'auteur veut exprimer. Cependant, cette Figure illustre le chapitre consacré à la cinétique michaélienne dans laquelle l'auteur rappelle que des concentrations croissantes de substrat doivent être testées, y compris, et même surtout des concentrations non saturantes de substrat. On peut donc s'interroger sur l'intérêt à illustrer la cinétique michaélienne en prenant comme exemple une situation tout à fait particulière ($[S]$ saturante), peu représentative des conditions expérimentales dans lesquelles on étudie une cinétique enzymatique.

Remarque à propos d'une erreur similaire : la variation de la concentration en enzyme libre et en complexe ES durant la période de l'état stationnaire.

Une remarque similaire à celle concernant la baisse continue de la concentration en substrat peut être faite au sujet de la variation de la concentration en enzyme libre (qui augmente continûment et faiblement durant la période de l'état stationnaire) et de la concentration en complexe ES (qui diminue continûment et faiblement durant cette même période).

En effet, nous avons vu que le K_M pouvait être exprimé ainsi :

$$K_M \cong \frac{[E][S]}{[ES]}$$

Cette équation nous montre que lorsque la concentration en substrat $[S]$ diminue au cours de la réaction, la valeur du K_M ne peut être maintenue que par une augmentation de $[E]$ et une diminution de $[ES]$.

Dans les Figures discutées ci-dessus, on observe souvent que les profils présentés ne correspondent pas à l'évolution qui peut être observée. Pour Penasse (1974), la concentration en complexe ES reste constante, ce qui n'est valable que dans le cas particulier dans lequel la concentration en substrat reste saturante. Pour Augère (2001), les concentrations en complexe ES restent constantes. Pour Zubay (1998), la concentration en complexe ES semble diminuer, mais celle en enzyme libre reste constante (ce qui est plus troublant encore).

Enfin, pour représenter la fin de la période de l'état stationnaire, différentes Figures (Hennen, 2001, Augère, 2001, Penasse, 1974) présentent une incompréhensible et très brutale augmentation de la concentration en complexe ES et/ou une très brutale diminution de la concentration en enzyme libre.

2. Les erreurs persistantes concernant la constante allostérique L_0 : le modèle concerté des enzymes allostériques

2.1. Rappel théorique aussi simple que possible

Le modèle concerté est aussi appelé modèle de Monod, Wyman et Changeux (MWC) (Monod *et al.*, 1965). Il importe de se souvenir qu'il s'agit d'un modèle qui peut être qualifié de limite car il simplifie grandement le mécanisme complexe de nombreuses enzymes allostériques. J'ai eu le souci de ne traiter ici que de certains aspects du modèle liés directement au problème des erreurs que je vais décrire.

Les enzymes allostériques sont des oligomères protéiques composés de sous-unités ayant les mêmes structures primaire, secondaire et tertiaire. Chaque sous-unité contient un site de liaison pour chaque ligand. Les sous-unités peuvent exister sous deux formes (appelées R pour « relâchée » et T pour « tendue ») et peuvent passer d'une forme à l'autre réversiblement ($R \rightleftharpoons T$).

L'affinité de la forme R et celle de la forme T pour les effecteurs sont souvent différentes. Par définition, la forme R est celle pour laquelle l'affinité pour le substrat est la plus grande. Les activateurs se fixent préférentiellement sur la forme R , tandis que les inhibiteurs se fixent préférentiellement sur la forme T .

Dans le modèle concerté, les sous-unités de l'enzyme sont *toutes* sous forme R ou sous forme T (voir Fig 2). La transition est de type tout ou rien. C'est ce caractère qui distingue fondamentalement ce modèle d'un autre modèle classique d'enzyme allostérique : le modèle de l'ajustement induit (Koshland *et al.*, 1966)

Lorsque l'enzyme est sous une forme (R ou T), les sous-unités sont équivalentes et indépendantes. La transition est caractérisée par la constante allostérique (notée L en toute généralité). Elle est définie par les équilibres suivants pour chaque étape de fixation:

$$L_0 = \frac{[T_0]}{[R_0]}, L_1 = \frac{[TS]}{[RS]}, L_2 = \frac{[TS_2]}{[RS_2]}, \text{ etc.}$$

$[T_0]$ et $[R_0]$ sont respectivement les concentrations en formes T_0 et R_0 , c'est-à-dire les formes de l'enzyme qui n'ont fixé aucune molécule de ligand. Les formes qui ont fixé 1, 2, 3, ..., n molécules d'un ligand X sont représentées par les symboles $RX_1, RX_2, RX_3, \dots, RX_n$.

Il importe de bien comprendre que la valeur de L_0 restera constante quelle que soit la concentration en substrat S . Même si 99,9% des molécules d'enzymes sont sous forme de $RS, TS, RS_2, TS_2, \dots, RS_n, TS_n$, la faible population de molécules restant sous la forme de T_0 et de R_0 sera répartie de telle sorte que

$$L_0 = \frac{[T_0]}{[R_0]}.$$

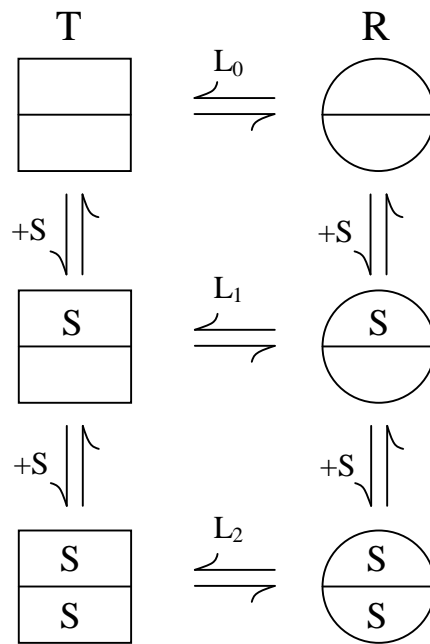


Fig.2 : Modèle concerté simple pour une enzyme allostérique (d'après Segel, 1975).

T et R représentent respectivement les formes de l'enzyme ayant une faible et une forte affinité relative pour le substrat. S représente le substrat. L_0 , L_1 et L_2 représentent les constantes allostériques dont la signification est expliquée dans le texte.

Dans notre exemple, le ligand peut être un inhibiteur, un substrat ou un activateur. Nous prendrons l'exemple du substrat. Par définition, dans le système discuté ici, cette molécule a une plus grande affinité pour la forme R . L'effet coopératif peut s'expliquer ainsi : lorsque le substrat se fixe sur R_0 , il entraîne la formation de complexes RS . Ensuite, pour la fixation ultérieure de molécules de substrat, on notera $[RS_2]$, ..., $[RS_n]$. Ces réactions sont représentées classiquement ainsi : $R_0 + S \rightleftharpoons RS$, puis $RS + S \rightleftharpoons RS_2$, ..., $RS_{n-1} + S \rightleftharpoons RS_n$.

La concentration $[R_0]$ diminue donc. Cette diminution sera suivie d'une transition de type $T_0 \rightarrow R_0$ jusqu'au rétablissement de l'équilibre caractérisé par $L_0 = \frac{[T_0]}{[R_0]}$. Ainsi, globalement, suite à la fixation d'une molécule de substrat, la concentration des formes R ($[R_0] + [RS] + [RS_2] + \dots + [RS_n]$) a augmenté.

De nombreux effecteurs se fixent préférentiellement sur une forme de l'enzyme (les inhibiteurs sur la forme T , les activateurs et le substrat sur la forme R). C'est cette fixation qui déplace l'équilibre entre les deux formes de l'enzyme en faveur de la conformation qui a fixé le ligand. Cette fixation rend compte de l'allure sigmoïde de la courbe.

2.2. Discussion des exemples d'erreurs du L_0

Présentation de l'erreur

Lorsque le modèle concerté est présenté, la transition $T_0 \rightleftharpoons R_0$ est souvent passée sous silence dans l'explication du phénomène de coopérativité, alors qu'elle est au cœur du modèle. La fixation de molécules

de substrat sur T_0 , mais aussi sur R_0 , favorise l'apparition de nouvelles formes R . L'erreur consiste à ignorer l'aspect suivant du modèle : même si la forme T_0 n'a aucune affinité pour le substrat, on observera une coopérativité entre les sites. Or, dans l'explication du modèle proposée par de nombreux auteurs, seule la fixation de S sur T_0 est donnée pour rendre compte de l'allure sigmoïde de la courbe.

Tout se passe comme si le mécanisme d'activation devait impliquer la fixation de la molécule d'activateur sur la forme T de l'enzyme (et jamais de la fixation sur la forme R).

Voici comment est présenté le modèle concerté dans le manuel de Zubay (1998) (page 222) « *Phosphofructokinase was one of the first enzymes to which Monod and his colleagues applied the symmetry model of allosteric transitions, it contains four identical subunits, each of which has both an active site and an allosteric site. The cooperativity of the kinetics suggests that the enzyme can adopt two different conformations (T and R) that have similar affinities for ATP but differ in their affinity for fructose-6-phosphate. The binding for fructose-6-phosphate is calculated to be about 2,000 times tighter in the R conformation than in T. When fructose-6-phosphate binds to any one of the subunits, it appears to cause all four subunits to flip from the T conformation to the R conformation, just as the symmetry model specifies. The allosteric effectors ADP, GDP, and phosphoenolpyruvate do not alter the maximum rate of the reaction but change the dependence of the rate on the fructose-6-phosphate concentration in a manner suggesting that they change the equilibrium constant (L) between the T and R conformations* ».

En résumé, voici ce qui apparaît à la lecture de ce document : lorsque le substrat se fixe sur une enzyme dans l'état T , il est la cause d'un changement de conformation de toutes les sous-unités de l'enzyme. Une telle explication semble indiquer que la coopérativité s'explique exclusivement par la fixation de molécules de substrat sur les formes T_0 . Rien n'est dit sur la coopérativité qui résulte de la fixation de S sur des formes R .

Voici comment est présenté le modèle concerté dans le manuel de Stryer (1997) (pages 198-9). « *Dans le modèle concerté, la liaison du substrat à l'une des sous-unités augmente la probabilité que [toutes] les sous-unités commutent de la forme T à la forme R. La symétrie est conservée dans le modèle concerté mais elle ne l'est pas dans le modèle séquentiel* ». Cette proposition est vraie, mais aucune mention n'est faite concernant la fixation du substrat sur la forme R .

Une Figure de l'ouvrage renforce cette idée. Elle concerne l'allostérie d'une enzyme classique : l'ATCase. On montre l'enzyme exclusivement sous deux formes (T et R). Les auteurs commentent ainsi la Figure : « *La liaison de l'ATP ou du CTP aux sous-unités régulatrices de l'ATCase conduit à des changements de la conformation globale* ». L'apparition de formes R semble résulter exclusivement de la fixation d'activateurs sur les formes T .

Dans cette explication qui concerne le substrat (et qui est illustrée par une Figure dans l'ouvrage), une confusion peut résulter de la lecture de ce texte comme c'était le cas dans le texte de Zubay (1998). Par contre, l'explication qui décrit l'effet des activateurs et des inhibiteurs allostériques correspond bien au modèle concerté. Ces auteurs écrivent que « *les effets des activateurs et des inhibiteurs allostériques peuvent être expliqués très simplement par le modèle concerté. Un inhibiteur allostérique se lie de façon préférentielle à la forme T, tandis qu'un activateur allostérique se lie de façon préférentielle à la forme R. Par conséquent, un inhibiteur allostérique déplace l'équilibre conformationnel $R \rightarrow T$, tandis qu'un activateur allostérique le déplace vers R . Il en résulte qu'un activateur allostérique augmente la liaison du substrat à l'enzyme, qu'un inhibiteur allostérique diminue la liaison du substrat* ». Pourquoi cette explication n'est-elle pas reprise pour rendre compte de l'existence d'une coopérativité en présence du substrat ?

Voici comment est présenté le modèle concerté (pour un dimère) dans le manuel d'Augère (2001) (page 129) : « *La forme de faible affinité [pour le substrat T_2] devient une forme de forte affinité R_2 lorsque la première molécule se lie à l'enzyme* ». Cette explication présente les mêmes caractéristiques que les précédentes: le déplacement de l'équilibre entre les formes T et R ne s'explique jamais par la fixation de molécules de S sur des formes R .

Lorsque la présentation du modèle concerté traite de la notion de la constante allostérique, d'autres erreurs peuvent encore se glisser dans le texte où dans les Figures. Ainsi, dans le manuel de Rawn (1983) (page 129), la constante allostérique qui caractérise tous les équilibres possibles entre les différentes formes

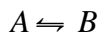
d'enzymes dans l'état R et dans l'état T est toujours notée avec cet unique symbole ($L = [T_0]/[R_0]$, mais aussi $L = [TS]/[RS]$, et $L = [TS_2]/[RS_2]$, etc).

A la lecture de ce texte, il semble donc que sa valeur soit constante. Dans les faits, il est aisé de montrer qu'il n'en est rien (mais je ne souhaite pas alourdir cette partie de l'article par une autre démonstration).

3. Les erreurs persistantes du ΔG° : le mythe de la liaison phosphate riche en énergie et la confusion entre la variation d'enthalpie libre ΔG et la variation d'enthalpie libre standard ΔG°

3.1. Rappel théorique aussi simple que possible

Imaginons une réaction chimique que nous représenterons très simplement : une molécule A y subit une modification de sa structure à la suite de laquelle elle sera appelée B . La double flèche signifie que cette réaction est réversible ; en d'autres termes, continuellement, des molécules A sont transformées en molécules B et inversement.



A et B sont par exemple deux structures possibles d'une molécule

Après un temps (qui peut être très court ou infiniment long), on observera que les concentrations en molécules A et en molécules B (notées respectivement $[A]$ et $[B]$) sont maintenues constantes au cours du temps. Cela peut signifier qu'un équilibre a été atteint entre $[A]$ et $[B]$. Lorsque c'est le cas, on pourra dire que pour toute période de temps considérée, il se produit autant de transformations de type $A \rightarrow B$ que de transformations de type $B \rightarrow A$. $[A]$ et $[B]$ ne varient plus au cours du temps, et le rapport $[B]/[A]$ reste donc constant. Ce rapport est appelé constante d'équilibre, et notée K_{eq} . A l'équilibre, on peut donc écrire :

$$K_{eq} = \frac{[B]}{[A]}$$

$[A]$ et $[B]$ sont respectivement les concentrations en A et B à l'équilibre. Parfois, on note $K_{eq} = [B]_{eq}/[A]_{eq}$ afin de spécifier qu'il s'agit des concentrations à l'équilibre.

Il existe par ailleurs une grandeur très utilisée en thermodynamique appelée « variation d'enthalpie libre standard »² et notée ΔG° . Contentons-nous de dire ici qu'il existe une relation entre ΔG° et K_{eq} qui est classiquement utilisée en biochimie. Cette relation est la suivante :

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq}$$

R est la constante des gaz parfaits. T représente la température exprimée en degrés Kelvin.

Il est parfois intéressant, lorsqu'on étudie une réaction qui est hors de l'état d'équilibre, de rechercher le sens dans lequel la réaction aura tendance à se produire préférentiellement. Cela revient à nous demander, dans notre exemple, laquelle des deux transformations sera la plus rapide : $A \rightarrow B$ ou $B \rightarrow A$.

Pour répondre à cette question, il importe de connaître la concentration dans les différents réactifs (ici $[A]$ et $[B]$), et de garder à l'esprit que la réaction tend vers un équilibre défini par K_{eq} .

Si le rapport $[B]/[A]$ est plus grand que K_{eq} , on pourra prévoir que la réaction se fera préférentiellement dans le sens $B \rightarrow A$. Inversement, si le rapport $[B]/[A]$ est plus petit que K_{eq} , on pourra prévoir que la réaction se fera préférentiellement dans le sens $A \rightarrow B$. Si ce rapport est égal à K_{eq} , les vitesses des deux réactions opposées seront égales, comme nous l'avons écrit plus haut.

Cette tendance de la réaction à se produire dans l'un ou l'autre sens peut aussi être calculée à partir de la connaissance d'une autre grandeur thermodynamique appelée « variation d'enthalpie libre », notée ΔG (ne

² Les termes d'enthalpie libre et d'énergie seront utilisés ici indifféremment, car les textes repris des manuels utilisent l'une ou l'autre de ces notions.

pas confondre avec ΔG^0). Pour notre réaction $A \rightleftharpoons B$, on montre que la tendance de la réaction à se produire dans le sens $A \rightarrow B$ peut être exprimée par la relation suivante :

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

Cette tendance est d'autant plus importante que la valeur de ΔG est plus négative. Pour comprendre la suite, il importe de bien distinguer les deux grandeurs ΔG et ΔG^0 . Elles peuvent avoir des valeurs très différentes, et même être de signe opposé. Elles ne sont égales que dans le cas très particulier, (et souvent purement théorique), dans lequel $[A] = [B]$, par exemple dans des conditions appelées « standard », lorsque toutes les concentrations des solutés sont égales à $1M$. En effet, dans ce cas, on aura :

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{1}{1}, \text{ et donc, } \Delta G = \Delta G^0.$$

3.2. Discussion des exemples d'erreurs concernant le ΔG^0 .

Présentation de l'erreur

De nombreuses réaction enzymatiques sont dites couplées : l'enzyme catalyse souvent une réaction endergonique (qui capte de l'enthalpie libre dans son environnement) et une réaction exergonique (qui cède de l'enthalpie libre dans son environnement). Souvent, la réaction exergonique consiste en l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP). L'énergie fournie par cette réaction est importante dans la cellule vivante. Cela s'explique pour deux raisons :

1. l'enthalpie libre standard de cette réaction est très négative
2. la concentration en ATP dans la cellule vivante est plusieurs millions de fois supérieure à celle qui sera observée à l'équilibre (dans une cellule morte par exemple).

Nous verrons que cette seconde raison est très souvent ignorée dans les textes que nous avons repris, alors qu'elle revêt une importance déterminante.

Pour Darnell *et al.* (1988) (pages 42 et 859), « *cette énergie est fournie par l'hydrolyse de l'une ou des deux liaisons phosphate à haute énergie de l'adénosine triphosphate (...) [car] l'énergie libre utilisable dans une molécule d'ATP est contenue dans des liaisons phosphate à haute énergie. Ce sont des liaisons formées par la condensation de deux molécules de phosphate avec perte d'une molécule d'eau (...). [Le lien covalent] possède une haute énergie car il libère environ 7,3kcal/mol d'énergie libre (dans les conditions biochimiques standard)* ». Les auteurs tentent d'expliquer comment rendre compte de la valeur négative élevée du ΔG^0 de l'hydrolyse de l'ATP. Cependant, ils n'expliquent pas que c'est l'enthalpie libre de la réaction d'hydrolyse (ΔG) qui permet de déterminer si une réaction est endergonique ou exergonique. Nous avons vu que cette enthalpie libre dépend de deux termes, l'un contenant la valeur du ΔG^0 , l'autre prenant en compte les concentrations dans les différents réactifs. Or, l'influence de ces concentrations n'est pas mentionnée.

Contrairement à ce que ces auteurs laissent entendre, la valeur du ΔG^0 ne donne pas d'information concernant l'enthalpie libre fournie par une réaction donnée dans des conditions réelles (c'est à dire des concentrations non-standard). Le ΔG^0 n'est pas autre chose qu'une expression de la constante d'équilibre d'une réaction.

Ce mythe de la liaison phosphate riche en énergie a été remarquablement expliqué par Nicholls et Fergusson (1992) : « *It is frequently, and misleadingly, supposed that the phosphate anhydride bond of ATP are « high-energy » bonds which are capable of storing energy and driving reactions in otherwise unfavourable directions. However, it should be clear (...) that the extent to which the observed mass-action ratio is displaced from equilibrium which defines the capacity of the reactants to do work, rather than any attribute of a single component. A hypothetical cell could utilize any reaction to transduce energy from the mitochondrion. For example, if the glucose-6-phosphate reaction were maintained ten orders of magnitude away from equilibrium, then glucose-6-phosphate would be just as capable of doing work in the cell as is ATP. Conversely, the Pacific Ocean could be filled with an equilibrium mixture of ATP, ADP and Pi, but the ATP would have no capacity to do work* ».

Dans « La biochimie » de Stryer (1992) (page 317), l'ATP est présentée comme « *une molécule riche en énergie parce que son unité triphosphate contient deux liaisons phosphoanhydride. Une grande quantité d'énergie libre est libérée quand l'ATP est hydrolysé en adénosine diphosphate (ADP) et orthophosphate (Pi) ou quand l'ATP est hydrolysé en adénosine monophosphate (AMP) et pyrophosphate (PPi)* ». Cet auteur distingue bien les conditions standards et les conditions réelles. Il précise que les valeurs de ΔG° et de ΔG sont différentes. Cependant, l'auteur ne précise pas que ces différences de valeurs résultent du rapport d'action de masse. De plus, la raison invoquée pour laquelle l'ATP est qualifiée de molécule riche en énergie (l'existence d'une liaison phosphoanhydride) induit de nombreux étudiants en erreur : ceux-ci en viennent à négliger totalement l'effet des concentrations en réactifs dans le milieu. Ils attribuent souvent la valeur importante du ΔG à des particularités de la structure de l'ATP.

Pour Rawn (1990) (page 274), l'ATP est aussi un « *métabolite riche en énergie* », mais « *dans un sens très restreint du terme* ». Cet auteur signifie ainsi que l'ATP est « *une molécule cinétiquement stable, qui tient prête à l'emploi de l'énergie libre sous une forme facilement accessible* ». Ici aussi, rien n'est dit de l'éloignement des concentrations par rapport à l'équilibre.

Ce même auteur (1983) calcule (page 623) le rendement qui résulte de l'oxydation d'une molécule de NADH couplée à la phosphorylation de trois molécules d'ADP. Il considère dans son calcul les seules valeurs de ΔG° (et non pas les valeurs de ΔG), et montre que le rendement est de 47% . Il écrit que « *47% of the free energy released by the oxydation of NADH is conserved in the synthesis of the phosphoanhydride bonds of ATP* ». Cette erreur est particulièrement fréquente, et nombreux sont les étudiants qui ne se souviennent que de cette valeur lorsqu'on les interroge sur les éléments de bioénergétique qu'ils ont acquis durant leur scolarité.

Matthews et Van Holde (1995) présentent la glycolyse, une voie métabolique très classique, et les variations d'enthalpie libre qui résultent de chacune des étapes de catalyse enzymatique. Dans le Tableau récapitulatif, certaines des étapes se caractérisent par une valeur de ΔG positive, ce qui est contraire à la théorie enseignée par ailleurs dans ce même ouvrage et exposée brièvement ci-dessus..

Troisième partie : Ce que peuvent nous apprendre les erreurs persistantes sur nous-mêmes

1. Les problématiques

Les erreurs persistantes peuvent servir à l'étude d'un ensemble de problématiques intéressantes et méconnues dans l'étude de l'enseignement scientifique universitaire. Selon moi, les erreurs persistantes témoignent d'un état d'esprit qui n'est pas complètement marginal dans le monde universitaire. Lorsque l'on parle de ces erreurs (et de bien d'autres), on en rit, ou l'on s'en plaint, mais on considère généralement ces erreurs comme accidentelles et regrettables, sans y chercher une signification.

Les erreurs persistantes qui ont été présentées dans cet article révèlent certains aspects de la culture scientifique, non pas telle qu'elle se développe dans l'esprit des grands chercheurs, mais telle qu'elle se propage auprès des millions de jeunes qui choisissent d'entreprendre des études scientifiques.

Ces erreurs persistantes concernent des présentations de modèles et des exemples d'utilisation de formules de thermodynamique. Dans cet article, nous ne discutons pas ces modèles ou de ces formules. Nous ne nous interrogeons pas sur leur domaine de validité, sur les hypothèses qui les fondent, ou sur les données expérimentales susceptibles de les confirmer ou de les réfuter. Nous partons de la position de principe selon laquelle ils valent la peine d'être enseignés. Les erreurs persistantes ne nous parlent pas des théories scientifiques mais de leur transmission, et plus généralement de l'éducation scientifique.

Les erreurs persistantes sont avant tout des erreurs, et elles peuvent nous révéler des problèmes. J'ai choisi d'en présenter quelques-uns sous la forme suivante :

Problématique 1 : une fragilité de notre pensée critique (Fragilité)

L'étudiant est étonnamment influençable, en particulier au début de sa vie universitaire. Sa pensée critique est fragilisée. Il ne peut, généralement, juger de la valeur du savoir qu'on lui transmet, car il vit une période de découverte de la culture universitaire. Il peut en arriver à acquérir et tenir pour vraies des connaissances fausses, comme le montrent les exemples d'erreurs persistantes. Il donne crédit à ses enseignants concernant la valeur du savoir qu'il apprend. Ce crédit, cette confiance sont utiles pour apprendre, car on peut difficilement apprendre d'un enseignant que l'on considère comme un menteur ou un incompetent. Cette confiance pose cependant différents problèmes :

- Il peut en résulter la transmission d'un savoir erroné
- On peut craindre aussi que cette confiance, ce *crédit*, ne soit le symptôme d'une *crédulité*, d'une obéissance non réfléchie, d'un suivisme, d'une paresse intellectuelle qui pourront contribuer à certaines dérives dans le développement des sciences et des techniques.

Textes reliés à cette problématique : « La confiance des étudiants dans l'enseignement qu'ils reçoivent » et « Une confiance qui se mérite »

Problématique 2 : Aimer une pensée scientifique (Aimer)

Dans le monde scientifique, on peut reconnaître, et même proclamer, la valeur d'une pensée scientifique sans pour autant *l'aimer*, sans pour autant vouloir s'y soumettre.

Texte relié à cette problématique : « Aimer une pensée scientifique rigoureuse ? »

Problématique 3 : un certain goût de l'apparence scientifique (Apparence) (en partie liée à la problématique 2)

Peut-on parler, dans la communauté scientifique, d'une attirance, non pour la connaissance scientifique elle-même, mais pour un discours qui en a l'apparence, et qui peut être à l'origine d'une sorte de science de l'apparence, d'un ensemble de règles, d'un certain vocabulaire, d'une iconographie qui inspire confiance, et qui donne l'illusion de la scientificité ?

Texte relié à cette problématique : « Une science de l'apparence ou une apparence de la science ? »

Problématique 4 : un accès difficile à une pensée abstraite (Abstraction)

L'acquisition de certaines formes de pensée scientifique abstraite est souvent difficile. Il s'agit ici d'une question qui n'est pas seulement d'ordre didactique.

Texte relié à cette problématique : « La difficulté d'intégrer des théories et des modèles qui sont étrangers à notre sens commun. L'éthique et l'étude des enzymes allostériques »

Problématique 5 : une tendance à considérer les textes des manuels comme une sorte de catéchisme scientifique (Catéchisme)

La pensée scientifique, telle qu'elle est perçue par certains étudiants, ne s'apparente-t-elle pas à un catéchisme, c'est-à-dire à un savoir validé par une autorité incontestable, qui donne au contenu des manuels universitaires une valeur de vérité incontestée ? Existe-t-il, de la part des étudiants, mais aussi de certains scientifiques confirmés, une forme de confiance aveugle, a-critique, conformiste, dans le contenu de certains manuels et de certains enseignements ? Dans cette situation, comment peut s'exercer une pensée critique dans l'étude de l'enzymologie ?

Texte relié à cette problématique : « Des catéchismes de la biochimie ? »

2. Les erreurs persistantes sont-elles un problème pour le travail du scientifique ?

Les trois exemples d'erreurs persistantes ont en commun un aspect paradoxal, relevé par ailleurs : elles concernent des aspects fondamentaux de l'enzymologie, et pourtant, elles se perpétuent sans gêner grand monde. Je dois cependant dire ici que les collègues auxquels j'ai présenté ces erreurs persistantes m'ont souvent fait part de leur irritation à la lecture des erreurs contenues dans les manuels, mais ils considèrent souvent ces erreurs comme une fatalité, et se contentent d'en dire quelques mots à leurs étudiants.

Peut-être est-il possible de faire de la « bonne recherche » sans comprendre certaines des théories qui s'y appliquent. Une théorie mal comprise ou fautive n'empêche pas d'avancer. Pensons, par exemple, à l'image extrêmement simple, que nous (l'immense majorité des biochimistes) nous faisons de l'atome (une sorte de modèle de Bohr bizarrement digéré). Cela nous empêche-t-il de faire des recherches de qualité sur toutes sortes de molécules ?

Selon certains, il semble qu'en enzymologie, la connaissance approfondie des théories ne soit pas toujours nécessaire pour progresser dans certaines recherches. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles certaines erreurs persistantes se propagent et embellissent avec l'évolution des logiciels d'iconographie.

Selon Matthews et Van Holde (1990, page IX), « *Because biochemistry is much more an experimental than a theoretical science, the comprehension of the major concepts demands understanding of the experimental evidence on which those concepts are based* ». Peut-être une telle conception de la biochimie, conduit-elle certains auteurs à accorder moins d'attention et de rigueur aux explications théoriques qu'aux aspects expérimentaux de la biochimie. Peut-être aussi jette-t-elle une ombre sur une pensée scientifique appréciée pour son souci de comprendre les phénomènes étudiés, et pas seulement de les « observer ».

De nombreuses personnes seront choquées à l'idée de pratiquer une recherche scientifique sans *comprendre* certaines théories directement liées à leur domaine de recherche. Généralement, on considère que la volonté de comprendre est inscrite dans la démarche scientifique elle-même. Je voudrais tenter de l'idée selon laquelle cette volonté constitue un effort de la pensée qui est au cœur de la démarche morale du scientifique (voir § 6.).

3. La confiance des étudiants dans l'enseignement qu'ils reçoivent, et la mise en sommeil de l'esprit critique.

Plusieurs attitudes et réactions des étudiants témoignent de l'existence d'un climat de grande confiance dans la valeur du savoir scientifique qu'ils reçoivent.

Par exemple, les étudiants demandent à connaître le plan du cours, et généralement, ils se servent de ce plan pour vérifier sa concordance avec le cours qu'ils reçoivent. Il est rarissime que les étudiants proposent des aménagements ou une critique de ce plan, qu'ils demandent l'introduction de certains domaines de l'enzymologie qui n'y figurent pas. A l'évidence, l'étudiant n'a bien souvent pas d'autre choix que de donner sa confiance à l'enseignant pour déterminer ce qui mérite d'être enseigné. Il n'est pas compétent pour juger de la valeur de cet enseignement. L'étudiant qui voudrait juger de la valeur du cours de sciences s'épuiserait dans la recherche d'informations nécessaires pour construire son argumentaire. La confiance dont il est question ici peut être considérée comme allant de soi. Cette confiance rappelle quelque peu celle qu'un voyageur accorde à son guide dans une contrée fort éloignée. L'étudiant croira ce qu'on lui dit. Son esprit critique est fragilisé du fait de la nouveauté à laquelle il est confronté. Son autonomie est affaiblie. Dans l'enseignement scientifique, cette confiance devient moins aveugle, mieux assurée, lorsque l'étudiant devient

capable d'évaluer par lui-même la qualité et l'intérêt de l'enseignement qu'il reçoit. Elle pose à l'enseignant un problème moral car il se doit de mériter cette confiance.

Il peut être intéressant, lorsqu'on souhaite contribuer au développement de l'esprit critique des étudiants, de mettre en évidence cette confiance qui peut être dangereuse. Pendant les études universitaires, et plus particulièrement au début de ces études, l'enseignant semble exercer un pouvoir important dont il n'a pas toujours conscience.

L'exemple des erreurs persistantes rapporté dans cet article, est bien entendu frappant. Il montre que souvent, l'étudiant et l'enseignant adhèrent à un savoir en partie erroné, et qui se perpétue sur des générations, même si ce savoir faux n'est au service d'aucune idéologie, d'aucune religion, d'aucune classe sociale, d'aucune tradition. La pensée, telle qu'elle se développe à l'université, dans un climat de confiance à l'égard des manuels universitaires, est perméable à des erreurs importantes, évidentes et en contradiction avec d'autres savoirs répandus auprès de ces étudiants, et qui sont souvent publiées dans ces mêmes manuels.

La vulnérabilité des étudiants, dont il est question dans cet article, concerne des erreurs pour lesquelles il n'y a pas grand risque de manifester son esprit critique. Il suffit pour relever ces erreurs de connaître les bases de l'enzymologie. Il importe de noter que ces erreurs concernent précisément le domaine précis dans lequel l'étudiant a choisi de s'investir, c'est-à-dire le domaine dans lequel, généralement, il souhaite devenir assez largement autonome. Et pourtant ces erreurs se propagent de génération en génération. Chez certains chercheurs, elles ne sont toujours pas corrigées à l'âge de la maturité scientifique.

C'est dire combien notre esprit est sujet à l'erreur, mais aussi, c'est dire combien notre esprit critique manque d'envergure, de volonté et sans doute de courage. Ne peut-on être légitimement inquiet du degré d'autonomie de notre pensée dans les domaines de la vie qui seront l'objet de débats contradictoires et de conflits, et qui concernent des problèmes auxquels les scientifiques ne sont pas préparés ? Je pense ici à toutes les questions de bioéthique mais aussi aux questions politiques, économiques, religieuses ou militaires auxquelles peuvent être confrontés les scientifiques dans leur vie professionnelle ou privée.

4. Une confiance que l'on mérite

La notion de confiance rappelle celle d'abus de confiance. J'ai aussi tenté de montrer plus haut le lien qui peut exister entre la confiance et la fragilité de la pensée. L'enseignant devient, d'une certaine façon, un modèle. Ce qu'il dit et ce qu'il fait portent des messages explicites et souvent implicites sur ce qui mérite d'être mis en valeur et sur ce qui est dévalorisé dans l'institution des sciences.

Face à des étudiants fragilisés par l'apparente nouveauté du monde qu'ils découvrent, l'enseignant a la possibilité de transmettre un système de valeurs sans prendre généralement la peine de le justifier. Il dispose du savoir, d'une autorité morale et scientifique, d'un pouvoir de juger (par la notation aux examens), et d'un certain prestige. Tout cela risque de conférer un pouvoir pour diriger des consciences, souvent de façon voilée. Je pense par exemple au crédit souvent inconditionnel accordé à la seule pensée scientifique, à la valeur du progrès scientifique et de la recherche, ou encore à la place très réduite accordée à d'autres formes de pensée dans les Facultés de sciences (philosophie, religion, tradition). Une telle constatation peut sembler paradoxale dans une institution telle que l'université, qui met en valeur le développement de l'esprit critique.

La présence des erreurs persistantes dans les manuels de biochimie nous rappelle que les étudiants (et certains enseignants) sont prêts à accepter et à apprendre des théories « qui ne tiennent pas la route » dans des domaines scientifiques qu'ils ont choisi d'étudier. Il est à craindre que d'autres théories (qui ne tiennent pas mieux la route) puissent être transmises dans les domaines éthique ou politique.

La fragilité de l'esprit critique, la confiance dans l'institution universitaire, la peur d'échouer dans les études, la peur de s'engager sur le terrain des idées, la pauvreté de la tradition universitaire dans les débats éthiques et politiques dans les Facultés de sciences : tout cela peut concourir à faciliter l'émergence d'esprits assez dociles ; dociles au point d'ingérer sans grande résistance des erreurs comme celles présentées dans cet article.

5. Aimer une pensée rigoureuse ?

La pensée scientifique est souvent comprise comme une pensée par laquelle on s'efforce de produire un discours apte à rendre compte de certains résultats expérimentaux, à produire un modèle ou une théorie explicative des mécanismes qui entrent en jeu dans une expérience.

Une telle pensée est très exigeante, elle s'acquiert lentement, et s'affine tout au long de la vie depuis l'école maternelle. Elle nécessite un bagage intellectuel important ainsi que l'exercice d'un contrôle continu sur soi-même, le développement de son esprit critique, le doute sur ce que l'on entend et ce que l'on dit, ce qu'on lit et ce qu'on écrit.

Cependant, notre pensée ne peut rester exigeante à tous les instants. Il n'est sans doute pas possible pour un homme de contrôler ainsi *toutes* les informations dont il dispose. Dans de très nombreuses situations, nous donnons notre confiance au contenu des textes scientifiques que nous lisons, soit parce que nous ne pouvons pas contrôler ce qu'ils disent, soit parce que les auteurs de ces textes sont reconnus, parce que ces textes ont été relus et critiqués, ou encore parce qu'ils paraissent chez des éditeurs reconnus, et parce qu'ils ont été l'objet de rééditions, de mises à jour et de corrections (voir une discussion assez proche de ce sujet dans Popper, 1998). Lorsqu'une erreur figure malgré tout dans ces textes, on peut donc s'attendre à ce qu'elle se propage auprès des lecteurs qui mettent leur esprit critique en veilleuse.

L'explication la plus simple de la persistance de certaines erreurs tient donc à l'impossibilité de tout vérifier. Cependant, je voudrais proposer une *autre* explication, qui complétera, sans la contredire, la précédente. Elle risque de ternir l'image classique du scientifique sérieux, mais elle enrichit aussi cette image dans sa composante proprement humaine. Souvent, le scientifique exerce sa pensée exigeante et rigoureuse avant tout lorsqu'il n'a pas le choix, par exemple dans les manipulations de laboratoire, dans les comptes-rendus d'expériences, là où il sait qu'un contrôle sévère sera exercé sur son travail et que les erreurs éventuelles seront probablement repérées. Le scientifique, comme n'importe quel adulte, comprend la nécessité d'une pensée rigoureuse pour résoudre certaines questions, souvent il met en valeur cette pensée, mais cela ne signifie pas qu'il *aime* cette pensée. Peut-être même, parfois, ne l'aime-t-il pas. Pour certains scientifiques, cette pensée s'exercera surtout dans le laboratoire, et pas en dehors ; elle ne deviendra pas un loisir. C'est une pensée à laquelle on échappe pour rêver, pour aimer, pour se projeter dans un avenir meilleur, pour espérer, bref, on y échappe souvent pour la plupart des activités humaines, et plus souvent encore pour celles qui nous donnent envie de vivre.

Ce qui vient d'être écrit ne doit pas nous étonner : l'histoire des sciences fourmille d'exemples dans lesquels de grands scientifiques se sont laissés aller à écrire des textes qui avaient une prétention scientifique, mais qui révélaient avant tout leurs passions, leurs croyances ou leurs opinions.

On admet qu'un scientifique puisse tenir des raisonnements peu rigoureux dans les affaires politiques, sentimentales ou dans des domaines liés directement à ses intérêts, mais on a du mal à comprendre que dans un domaine extérieur à toute passion, à toute croyance religieuse, à tout conflit d'intérêt, comme dans les manuels de sciences, de telles erreurs, manifestes, aisément repérables, importantes, concernant des aspects fondamentaux de la discipline, se maintiennent avec persistance.

Peut-être ces erreurs sont-elles le signe d'une pensée scientifique en souffrance, une pensée qui nous impose des règles de rigueur, d'esprit critique et de contrôle de soi qui ne sont jamais totalement intégrées, parce qu'au fond de beaucoup d'entre nous, nous ne les aimons pas.

6. La difficulté d'intégrer des théories et des modèles qui sont étrangers à notre sens commun. L'éthique et l'étude des enzymes allostériques.

La question à laquelle je m'attache ici peut être présentée ainsi : « Quel est le problème éthique qui me préoccupe dans l'étude d'une question scientifique difficile ? La valeur éthique qui m'intéresse ici est liée à l'effort que réalise l'étudiant pour « entrer » dans l'univers conceptuel des chercheurs qui ont formalisé une théorie difficile (telle que, par exemple, la théorie des enzymes allostériques).

Je pense qu'une belle qualité humaine réside dans l'effort de comprendre l'univers conceptuel d'autrui, et qu'une autre belle qualité réside dans l'effort de le rendre compréhensible à autrui. La qualité humaine dont il est question ici apparaît de façon plus évidente dans d'autres contextes que celui de la recherche scientifique, par exemple lorsqu'il s'agit de tenter de comprendre certains aspects de l'univers mental de mes enfants, de ma compagne, de l'étranger, de l'ennemi, etc. Tout homme est confronté à des situations dans lesquelles il peut être amené à développer ces qualités.

Pour vivre ensemble, pour agir en commun, pour être capable d'opérer des choix, de prendre position dans la cité, il est nécessaire de faire l'effort de comprendre (de se faire une représentation claire et cohérente), de s'expliquer à soi-même, et souvent d'expliquer à autrui, quantité de questions difficiles, et généralement extérieures au domaine assez étroit de la pensée dans lequel nous évoluons avec facilité.

L'homme qui ne comprend pas (un problème scientifique, une situation conflictuelle), restera à l'écart du débat. Il sera comme un étranger égaré, comme un enfant mineur, incapable de penser par lui-même, incapable de juger.

L'homme qui ne comprend pas ne peut agir de façon responsable. D'une certaine façon, il n'est pas libre car il ne peut choisir. Dirait-on qu'un homme perdu au milieu d'une grande ville, dans laquelle toutes les indications sont écrites dans une langue inconnue, est libre d'aller où il veut ? Pour être responsable, il faut être libre ; et pour être libre, il faut comprendre.

On ne peut donc concevoir de pratique scientifique *responsable* sans *comprendre*. C'est pourquoi l'on peut dire que l'on pose un acte éthique lorsque l'on prend conscience que l'on a compris (ou que l'on n'a pas compris) un problème scientifique qui se pose à nous. Un tel souci éthique est à l'opposé de tout ce qui participe d'une *apparence* de scientificité. Jamais un vocabulaire soigné, ni une belle iconographie, ni aucune référence bibliographique ayant autorité ne remplaceront ce travail personnel qui consiste à faire l'effort de comprendre. Faire l'effort de comprendre, c'est mettre en question nos habitudes de pensée, notre confort intellectuel, c'est prendre le risque de remettre en question notre façon de voir le monde, c'est témoigner du souci d'être engagé dans certains problèmes de société.

L'existence d'erreurs persistantes révèle donc bien un problème au cœur de la pensée scientifique. Certes, aucune de ces erreurs n'a causé ni ne causera de catastrophe, mais leur existence est le symptôme d'une pensée scientifique en crise, car cette pensée n'est pas toujours suffisamment portée par cet effort de comprendre.

Ce problème révèle aussi un état des lieux de la formation universitaire plus dégradé que je ne l'imaginai. Il m'apparaissait auparavant qu'un des défis majeurs de cette formation résidait dans la difficulté pour les étudiants en science, à penser certaines questions extérieures à leur savoir disciplinaire, et pourtant importantes pour une pratique scientifique responsable (questions d'éthique, de politique, de religion, ...).

Aujourd'hui, le problème qui m'apparaît est plus fondamental encore : il réside dans le fait que certains étudiants resteront sans doute étrangers à des pans entiers et importants de la pensée scientifique elle-même, à l'intérieur de leur propre discipline. L'étudiant en sciences qui ne comprend pas certaines théories scientifiques devient un étranger dans son propre territoire. Si cet effort de comprendre n'est pas perçu comme une valeur éthique éminente, l'étudiant peut être dépossédé d'une bonne part de son autonomie. Le problème n'est donc pas celui d'un scientifique qui peut éprouver des difficultés à comprendre le pensée qui s'exprime en politique ou en éthique : le problème est celui d'étudiants qui ne se sentent chez eux dans aucune culture (ni dans le monde de la science, ni dans celui de l'éthique, de la politique, etc...).

Dans le domaine technique, il est peut-être possible de travailler sans s'investir beaucoup dans cet effort pour comprendre et expliquer. On peut se cantonner dans une fonction purement technique et rester à l'écart des débats d'idées qui ont animé ou qui animent la communauté scientifique. Il est donc possible de travailler sans avoir le souci de comprendre l'univers mental des scientifiques avec lesquels on travaille.

Mais en agissant de la sorte, on accepte de perdre une grande part de son autonomie, on renonce à devenir un acteur dans la recherche scientifique pour n'être finalement qu'un exécutant.

Actuellement, de nombreux étudiants échouent dans leur effort pour comprendre des théories difficiles. Certains d'entre eux se refusent même à entreprendre sérieusement cet effort et adoptent des stratégies de contournement de cette difficulté (apprendre par cœur, faire « l'impasse » sur une partie de la matière, retenir seulement quelques bribes de la théorie, ...).

Ce blocage dans l'étude ressemble à un enfermement dans ses propres conceptions du monde, dans ses propres opinions, généralement très parcellaires, construites dès l'enfance, et ne résistant pas à une critique sérieuse. Ce blocage exclut l'étudiant du débat scientifique. Il peut le rendre sensible au discours simpliste de n'importe quel « gourou » ; il rend impossible une pratique responsable du métier de scientifique.

Ce sont ces raisons qui me poussent à penser que l'étude (et l'enseignement) des questions scientifiques difficiles constitue un enjeu éthique.

Je suis étonné qu'un tel problème soit rarement soulevé lorsqu'il s'agit de la formation de citoyens responsables (de personnes qui sont à la fois acteurs, législateurs et sujets). Il est souvent question de la qualité de l'information mise à la disposition des gens, de la qualité du débat, des moyens d'expression dont

on peut disposer, mais il est rarement question de cet effort de comprendre, difficile et contraignant, et qui est nécessaire pour devenir autonome.

7. Des catéchismes de la biochimie ?

Certains manuels parmi ceux qui ont été cités dans notre article sont parfois qualifiés de « Bible » ou de « Référence » de la biochimie. Cette belle marque de respect se comprend aisément pour ces ouvrages de qualité, mais il me semble que trop souvent, on entend par ces expressions qu'il s'agit là de manuels incontestés et incontestables. Trop souvent, on ne confronte pas sa propre pensée avec le contenu des textes de ces manuels, on s'y soumet, on s'y plie, on tend à conformer sa propre vision de la biochimie au contenu de l'ouvrage.

Face à ces manuels qui deviennent des sortes de monstres sacrés (j'exagère peut-être), peu nombreux seront les étudiants qui se permettront de remettre en question le contenu des textes et des iconographies. Dans l'esprit de nombreux étudiants, ces manuels semblent avoir été écrits pour instruire, pour transmettre, pour révéler, pour former, pour « formater » le lecteur, et non pas pour être discutés.

Ainsi, il n'est que trop rarement question d'une confrontation entre deux personnalités : le lecteur et l'auteur (au travers de son manuel). Trop rarement, l'étudiant se permettra d'écrire « non » devant une phrase du manuel, devant une formule ou devant une Figure du texte qu'il lit. Trop rarement, il aura le courage de vérifier, d'interroger, de douter de ce qu'il lit. Tout se passe comme si une sorte d'argument d'autorité venait à clore le débat avant même qu'il ne commence.

Mon directeur de recherche à l'Institut Weizmann, Meir Wilchek, un biotechnologiste de renom international, m'avait dit à ce sujet deux choses fort à propos. Concernant des articles scientifiques qu'il lisait, il se posait ces deux questions : « qu'est-ce qui est faux ?, et pourquoi c'est faux ? ». Je peux assurer qu'il faisait de même dans les conférences et que parfois, malgré son inaltérable gentillesse et sa bienveillance, cette procédure de critique était assez féroce. Pour lui, l'esprit critique imprégnait toute la vie, elle en était le sel.

Ce chercheur est aussi un homme religieux, et il aimait pourtant brocarder les croyants, en particulier ceux qui pratiquent une exégèse trop littérale de la Bible. A leur sujet, il m'avait demandé : « Pourquoi les religieux sont-ils de mauvais scientifiques ? » (au demeurant, c'est probablement faux). Sa réponse venait sans attendre : « ce sont de mauvais scientifiques parce qu'ils croient que ce qu'ils lisent est vrai ». On peut penser qu'une communauté scientifique composée de chercheurs comme Meir Wilchek ne publierait pas de manuels qui perpétuent des erreurs importantes. Sa remarque, qui semble si cruelle à l'encontre de religieux obtus, trouve ici un écho dans la confiance que les scientifiques accordent aux manuels de sciences. Ne sommes-nous pas, souvent, dans une attitude de respect pour les livres qui rappelle celle du religieux obtus ?

Conclusion : pourquoi cette réflexion est-elle importante pour moi ?

Il me semble important d'expliquer ici l'importance que revêt pour moi une réflexion qui porte sur des erreurs contenues dans des manuels universitaires.

La théorie de l'enzymologie (en particulier ici la cinétique enzymatique) se présente souvent de façon assez similaire dans les différents manuels, y compris dans mon propre « polycop ». Il semble exister un consensus assez large entre les enseignants autour de la matière qui mérite d'être enseignée. Avec le temps, ce consensus évolue assez lentement. Certes, il existe des problèmes *didactiques* liés à cet enseignement, car la théorie apparaît parfois obscure aux étudiants, mais le large consensus qui existe autour de cet enseignement semble montrer qu'il n'existe pas de problème *éthique* (on observe souvent que lorsqu'un problème éthique se présente, il n'y a plus de consensus). En d'autres termes, il semble exister des qualités, qui sont rarement nommées, et qui soutiennent l'ensemble du projet de formation des scientifiques. Ces qualités ne sont sans doute pas le propre de tous les êtres humains, et elles devraient trouver un sanctuaire dans le monde de la science. Citons quelques unes de ces valeurs :

La souci de la cohérence du discours (ne pas se contredire dans un même texte)

Le souci de la clarté

L'ouverture sur une pensée étrangère à nos cadres habituels de pensée

L'expression libre du questionnement et du doute par rapport au savoir enseigné

La confrontation des idées avec le contenu des textes scientifiques

Ces valeurs me semblent essentielles à l'exercice de notre responsabilité de scientifiques.

Or, j'avais le sentiment que ces valeurs sont en fait moins développées dans le monde universitaire qu'on ne le pense. Je pensais qu'il serait donc intéressant d'éclairer ce problème en partant de mon propre enseignement de l'enzymologie, là où ma responsabilité est directement engagée. Je voulais tenter de montrer que le large consensus qui règne autour de l'enseignement de l'enzymologie méritait d'être questionné.

En effet, il me semblait que le questionnement éthique pourrait trouver une nouvelle vigueur s'il devenait possible de montrer, pour des parties importantes du cours d'enzymologie, un décalage entre d'une part les valeurs que l'on professe généralement et d'autre part ce qui s'écrit dans les manuels ou se qui se passe dans les enseignements. L'étude des erreurs persistantes devait m'aider à mettre en évidence des problèmes liés à la cohérence des discours, à l'ouverture d'esprit sur des pensées difficiles d'accès, à l'expression libre du questionnement, ou la confrontation des idées.

N'est-on pas ici au cœur d'une problématique importante et actuelle liée à la place de la pensée critique dans un univers largement imprégné de sciences et de techniques ?

N'est-il pas légitime de s'inquiéter d'un certain relâchement dans l'attachement à certaines valeurs sans lesquelles il devient impossible de parler de sciences et d'opérer des choix de société liées aux sciences et aux techniques ?

Cet article m'aide également à situer un malaise persistant et diffus dans ma pratique d'enseignant, qui porte sur la définition et le contenu de la mission éducative dans le contexte d'une formation scientifique. En particulier, ce malaise trouve son origine dans ma propre histoire familiale, dans l'incompréhension totale où nous nous trouvions lorsque nous parlions du travail méthodique et hautement technicisé accompli par de nombreux scientifiques allemands qui avaient mis leurs compétences au service du pouvoir nazi entre 1933 et 1945.

Dans notre milieu familial, qui valorisait intensément le travail intellectuel et qui admirait les grands chercheurs, il était proprement inconcevable que de tels hommes puissent se soumettre sans résistance à un pouvoir barbare. Selon nous, leur savoir scientifique était émancipateur, et il devait aussi conférer des dispositions morales que nous valorisions car il devait permettre de combattre les préjugés, les slogans simplificateurs ou les entreprises d'endoctrinement.

J'ai retrouvé dans cette recherche certaines questions auxquelles je tente de répondre depuis une dizaine d'années, dans ma réflexion éthique d'enseignant en biochimie :

Qu'est-ce qui distingue fondamentalement mon cours d'enzymologie d'un autre cours du même type qui se serait donné en Allemagne dans les années vingt ? Si ces deux enseignements reposent sur les mêmes valeurs, n'existe-t-il pas un risque, particulier à mon enseignement (à ma responsabilité personnelle) de voir mes étudiants à leur tour désarmés devant un danger totalitaire ? Sans vouloir donner à l'enseignement des sciences plus d'importance qu'il n'en a sur le cours de l'Histoire, n'est-t-il pas légitime de s'interroger sur la place de cet enseignement dans la formation *morale* des étudiants ?

Quelle est la part proprement éducative d'un cours de sciences (qui peut être distinguée du seul apprentissage disciplinaire). ? J'entends par « éducatives » les actions visant à préparer les étudiants à leur vie sociale et politique. Qu'est-ce que je tente de mettre en place dans mon enseignement pour éviter certaines erreurs éducatives dans l'enseignement des sciences qui ont pu contribuer à l'émergence du pouvoir nazi ou qui pourraient être liées à d'éventuelles dérives politiques, idéologiques ou militaires ?

Cet article ne prétend évidemment pas répondre complètement à ces questions, mais je pense qu'il constitue cependant un éclairage intéressant et inattendu du problème.

Il vise à montrer que certaines qualités classiquement attribuées au cours de sciences (voir ci-dessus) y sont assez souvent mises à mal, sans que cela apparaisse clairement. Or, je pense que ces qualités peuvent contribuer à combattre des idéologies totalitaires ou autoritaires. Certes, elles ne constituent pas une réponse éducative suffisante au problème que je pose, mais l'importance de ces qualités réside dans le fait qu'elles peuvent être développées (ou asphyxiées) dans le cours de sciences lui-même. Ces qualités, qui contribuent à

la formation d'enzymologistes compétents, sont également des qualités qui intéressent l'éducateur, c'est-à-dire l'enseignant qui regarde au-delà de la simple transmission d'un savoir disciplinaire.

Ainsi, c'est dans l'enseignement disciplinaire *lui-même* (et non nécessairement en dehors, dans un cours d'histoire ou de philosophie, ou dans des actions politiques et sociales) qu'il est *également* possible de trouver des outils qui peuvent renforcer notre vigilance devant toutes sortes de dérives.

Cet article vise donc bien au-delà du simple problème posé par l'existence de certaines erreurs dans les cours de sciences. Une erreur est en elle-même sans grande importance, et c'est pourquoi je ne cherche pas à en présenter une liste complète. Mais ces erreurs peuvent devenir ici les révélatrices de problèmes éducatifs propres au cours de sciences. Elles témoignent de difficultés réelles dans l'éducation pour acquérir certaines qualités de la pensée scientifique, qui ne contribuent pas seulement à former de bons chercheurs, mais également des personnes autonomes, capables de juger par elles-mêmes.

Remerciements.

Je remercie Sylvain Lamare (Université de La Rochelle) pour la réalisation des Figures de cet article.

Références

- Augère, B. (2001) Les enzymes, biocatalyseurs protéiques. Ellipses.
- Briggs, G.E. et Haldane, J.B.S. (1925) Biochem. J. 19, 338.
- Darnell, H., Lodish, J. et Baltimore, D. (1988) La cellule. Biologie moléculaire. Decarie et Vigot.
- Engel, Pascal (2000) Présentation : la tragi-comédie des erreurs. In : Le Temps des savoirs n°2. L'erreur. Odile Jacob. (13-16).
- Goldberg, M. (2002) Enzymologie. Notes de cours, travaux dirigés et travaux pratiques. Université de La Rochelle.
- Goldberg, M. (2003A) Formation à la responsabilité sociale des étudiants en sciences de la nature : éléments pour un cours d'enzymologie. Penser l'éducation, 5-19.
- Goldberg, M. (2003B) L'épistémologie comme partie intégrante d'un cours universitaire d'enzymologie : implications didactiques et éthiques. Soumis à publication
- Guilloton, M. et Quintard, B. (1999) Biochimie. Dunod.
- Hames, B.D., Hooper, N.M. and Houghton, J.D. (2000) L'essentiel en biochimie. Berti Editions.
- Hennen, G. (2001) Biochimie. 1^{er} cycle. Dunod.
- Koshland, D.E.Jr, Némethy, G. and Filmer, D. (1966) Biochemistry, 5, 365.
- Matthews, C.K. et Van Holde, K.E. (1995) Biochemistry. Benjamin Cumming
- Monod, J., Wyman, J. and Changeux, J.-P. (1965) On the nature of allosteric transitions : a plausible model. J. Mol. Biol. 12 :88-118.
- Nicholls, D.G. et Fergussan, S.J. (1992) Bioenergetics 2. Academic Press. London.
- Penasse, L. (1974) Les enzymes : cinétique et mécanisme d'action.
- Popper, Karl (1998) Des sources de la connaissance et de l'ignorance. Rivages poche n°241. Payot
- Rawn, J.D. (1983) Biochemistry. Harper & Row, New-York
- Segel, I.H. (1975) Enzyme Kinetics. John Wiley.
- Segel, I.H. (1976) Biochemical calculations. John Wiley and Sons.
- Stryer, L. (1992) La biochimie. Flammarion.
- Stryer, L. (1997) La biochimie. Flammarion.
- Zubay, G. (1998) Biochemistry. WCB.