



HAL
open science

**L'œuvre de Richard Goldschmidt : une tentative de
synthèse de la génétique, de la biologie du
développement et de la théorie de l'évolution autour du
concept d'homéose**

Stephane Schmitt

► **To cite this version:**

Stephane Schmitt. L'œuvre de Richard Goldschmidt : une tentative de synthèse de la génétique, de la biologie du développement et de la théorie de l'évolution autour du concept d'homéose. *Revue d'Histoire des Sciences*, 2000, 53 (3), pp.381-400. 10.3406/rhs.2000.2092 . halshs-01501037

HAL Id: halshs-01501037

<https://shs.hal.science/halshs-01501037>

Submitted on 8 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'œuvre de Richard Goldschmidt : Une tentative de synthèse de la génétique, de la biologie du développement et de la théorie de l'évolution autour du concept d'homéose / *The work of Richard Goldschmidt : An endeavor to synthesize genetics, developmental biology and the theory of evolution with the help of the concept of homeosis*

M Stéphane Schmitt

Citer ce document / Cite this document :

Schmitt Stéphane. L'œuvre de Richard Goldschmidt : Une tentative de synthèse de la génétique, de la biologie du développement et de la théorie de l'évolution autour du concept d'homéose / *The work of Richard Goldschmidt : An endeavor to synthesize genetics, developmental biology and the theory of evolution with the help of the concept of homeosis*. In: Revue d'histoire des sciences, tome 53, n°3-4, 2000. pp. 381-400;

doi : <https://doi.org/10.3406/rhs.2000.2092>

https://www.persee.fr/doc/rhs_0151-4105_2000_num_53_3_2092

Fichier pdf généré le 08/04/2018

Abstract

SUMMARY. — The work of the geneticist Richard Goldschmidt (1878-1958) represented an original attempt to construct a synthesis of genetics, developmental biology and evolution. His theories, neglected for a long time, attract renewed interest today. He upheld a saltatory model for evolution : for him, mutations in developmental genes could yield by single steps individuals very different from the norm of the species, and possibly better adapted to some conditions, the so-called « hopeful monsters ». In this respect, the study of homeotic mutants held a key position in his thought. After examining this theory, we shall study its current influence on biology.

Résumé

RÉSUMÉ. — Les travaux du généticien Richard Goldschmidt (1878-1958) constituent une tentative originale visant à élaborer une synthèse entre la génétique, la biologie du développement et les sciences de l'évolution. Ses théories, longtemps négligées, suscitent actuellement un regain d'intérêt. Il défend un modèle saltatoire de l'évolution : selon lui, des mutations affectant des gènes intervenant dans le développement pourraient produire en une seule étape des individus très différents de la norme de l'espèce, éventuellement mieux adaptés à certaines conditions, des « monstres prometteurs ». À cet égard, l'étude des mutants homéotiques occupe une position clef dans sa pensée. Après un examen de cette théorie, nous étudierons son impact effectif sur la biologie.

L'œuvre de Richard Goldschmidt : Une tentative de synthèse de la génétique, de la biologie du développement et de la théorie de l'évolution autour du concept d'homéose

Stéphane SCHMITT (*)

RÉSUMÉ. — Les travaux du généticien Richard Goldschmidt (1878-1958) constituent une tentative originale visant à élaborer une synthèse entre la génétique, la biologie du développement et les sciences de l'évolution. Ses théories, longtemps négligées, suscitent actuellement un regain d'intérêt. Il défend un modèle saltatoire de l'évolution : selon lui, des mutations affectant des gènes intervenant dans le développement pourraient produire en une seule étape des individus très différents de la norme de l'espèce, éventuellement mieux adaptés à certaines conditions, des « monstres prometteurs ». À cet égard, l'étude des mutants homéotiques occupe une position clef dans sa pensée. Après un examen de cette théorie, nous étudierons son impact effectif sur la biologie.

MOTS-CLÉS. — Goldschmidt ; homéose ; évolution saltatoire ; génétique du développement ; monstre prometteur.

SUMMARY. — *The work of the geneticist Richard Goldschmidt (1878-1958) represented an original attempt to construct a synthesis of genetics, developmental biology and evolution. His theories, neglected for a long time, attract renewed interest today. He upheld a saltatory model for evolution : for him, mutations in developmental genes could yield by single steps individuals very different from the norm of the species, and possibly better adapted to some conditions, the so-called « hopeful monsters ». In this respect, the study of homeotic mutants held a key position in his thought. After examining this theory, we shall study its current influence on biology.*

KEYWORDS. — *Goldschmidt ; homeosis ; saltatory evolution ; developmental genetics ; hopeful monster.*

Après de nombreuses années d'oubli ou, pire, de mépris, les théories de Richard Goldschmidt (1878-1958) constituent depuis le début des années 1980 un objet d'attention, de la part non seulement des historiens des sciences, mais aussi de nombreux biolo-

(*) Stéphane Schmitt, Centre européen d'histoire de la médecine, Faculté de médecine, 4, rue Kirschleger, 67000 Strasbourg.

gistes (1). C'est en particulier l'importance prise depuis une vingtaine d'années par l'étude de l'homéose (c'est-à-dire le remplacement d'un organe par un autre) et des mutations homéotiques (provoquant des cas d'homéose) qui explique cet engouement. En effet, ces concepts, qui occupent une place centrale dans l'œuvre de Goldschmidt, se trouvent aujourd'hui même au carrefour des études sur le développement et l'évolution.

De même que les positions « hérétiques » du généticien allemand ont soulevé de vives polémiques de son vivant, de même son rôle exact dans l'histoire de la biologie est loin, actuellement, de donner lieu à un consensus (2). Quoi qu'il en soit, il paraît difficile de nier l'originalité de ses travaux et, même si ces derniers traduisent parfois une certaine confusion, ils procèdent d'une volonté manifeste de fonder une biologie moderne et synthétique. Quant à leur influence sur l'histoire de la biologie, en particulier sur les progrès de la génétique du développement et sur l'attention accordée à la macroévolution, nous verrons qu'elle a été, certes, ambiguë, mais bien réelle.

RICHARD GOLDSCHMIDT :
UN BIOLOGISTE « ARISTOCRATE ET HÉRÉTIQUE »

Ces deux adjectifs sont emprunté l'un à Scott Gilbert, l'autre à Goldschmidt lui-même. Le second se rapporte à la marginalité des théories de Goldschmidt, non conformes à l'orthodoxie dominante de son époque, et le premier à une certaine conception du monde, de la science et de sa propre personne, conception qui a pesé, ainsi

(1) Scott F. Gilbert, Cellular politics : Ernest Everett Just, Richard B. Goldschmidt, and the attempts to reconcile embryology and genetics, in Ronald Rainger, Keith R. Benson and Jane Maienschein (eds), *The American Development of biology* (Philadelphia : Univ. of Pennsylvania Press, 1988), 311-346. ; Scott F. Gilbert, John M. Opitz and Rudolf A. Raff, Resynthesizing evolutionary and developmental biology, *Developmental Biology*, 173 (1996), 357-372 ; Stephen Jay Gould, The uses of heresy : An introduction to Richard Goldschmidt's, in Richard Goldschmidt, *The Material Basis of evolution* (New Haven : Yale Univ. Press, 1982), XIII-XLII ; Stephen Jay Gould, The hopeful monster revisited, in *The Panda's Thumb* (New York : W. W. Norton, 1980), 186-193.

(2) Howard D. Lipshitz, Resynthesis or revisionism ?, *Developmental Biology*, 177 (1996), 616-619 ; Ernst Mayr, Goldschmidt and the evolutionary synthesis : A response, *Journal of the history of biology*, 30 (1997), 31-33.

que l'a montré Gilbert, sur sa génétique et en particulier sur la fonction qu'il a attribuée au noyau cellulaire et aux gènes. De fait, Goldschmidt commence son autobiographie en soulignant ses prestigieuses origines familiales :

« Je suis issu d'une ancienne famille juive allemande. Ce fait peut n'avoir qu'une mince signification pour la plupart des gens car tous ne savent peut-être pas que les Juifs allemands constituent un groupe qui peut retracer ses origines, au moins d'une manière générale, jusqu'à une plus haute antiquité que la plus ancienne famille connue, les K'ung (Confucius) en Chine. La raison en est que de nombreuses familles juives allemandes, dont la mienne, appartiennent à la tribu des Lévites, la caste des lettrés et des gens instruits depuis l'époque de Moïse, voilà environ trois mille ans. Les Lévites se marièrent entre eux au cours des siècles, hormis quelques unions avec la tribu des prêtres, les Cohen, de sorte qu'ils sont le produit d'une longue sélection des facultés intellectuelles. Ce fut principalement ce groupe qui émigra à Rome vers la fin de l'État hébreu, il y a deux mille ans, et qui joua un rôle considérable dans la vie intellectuelle de l'Empire romain. Quand les Romains eurent conquis la Germanie et érigé le *limes germanicus*, la frontière fortifiée contre les Barbares, des Juifs romains de la famille des Lévites furent établis le long de ce *limes* pour enseigner aux sauvages Teutons les agréments de la culture méditerranéenne (3). »

Tout l'ouvrage est parsemé de réflexions de ce type, qui témoignent moins d'un orgueil démesuré que d'une réaction provocatrice face aux attaques odieuses dont il a été l'objet de la part des nazis et qui l'ont conduit à quitter son pays. Ce passage permet en tout cas de mieux cerner un personnage qui, sans aucun doute, n'a guère suscité d'indifférence chez ses contemporains.

Après avoir reçu à Heidelberg, puis à Munich, une solide formation en embryologie et en morphologie classique, auprès notamment de Carl Gegenbaur, de Richard Hertwig et d'Otto Bütschli, il soutient une thèse sur le développement d'un ver parasite, le trématode *Polystomum integerrimum* (4). Jusqu'en 1910, ses travaux, assez divers, s'inscrivent dans la tradition de la morphologie classique. À partir de 1911, il commence à s'intéresser à la génétique du papillon *Lymantria dispar*. Trois aspects le préoccupent particulièrement : le déterminisme du sexe, tout d'abord ; puis la micro-

(3) Richard B. Goldschmidt. *In and out the ivory tower* (Seattle : Univ. of Washington Press, 1960). 3.

(4) Id., Untersuchungen über die Eireifung, Befruchtung und Zelltheilung bei *Polystomum integerrimum* Rud., *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*, 71 (1902), 397-444.

évolution, la notion de race géographique et le déterminisme génétique des variations adaptatives de la couleur des chenilles en réponse au noircissement de la végétation dans les zones polluées par l'industrie ; enfin, il aborde dès 1915 la question de la nature du gène et de ses fonctions.

Compte tenu de ses origines, Goldschmidt doit quitter l'Allemagne en 1935. Il s'installe alors en Californie, à Berkeley, où il devient professeur en 1936, poursuivant ses travaux, cette fois sur la drosophile, jusqu'à sa mort en 1958. Les deux dernières décennies de sa vie seront consacrées en grande partie à l'étude de deux mutations homéotiques, *podoptera* et *tetraltera*.

Cet intérêt pour l'homéose, relativement tardif dans la carrière de Goldschmidt (il a soixante ans lorsqu'il aborde, en 1938, l'étude de ce phénomène), s'explique par la parfaite intégration de ces faits dans sa théorie, déjà solidement élaborée à cette époque.

L'INTÉGRATION DE L'HOMÉOSE DANS LES THÉORIES DE RICHARD GOLDSCHMIDT

Une génétique « hétérodoxe »

La *Génétique physiologique* de 1938 expose la discipline éponyme en faveur de laquelle milite Goldschmidt : il s'agit de ne plus se limiter à l'étude de la transmission des gènes au cours des générations, mais d'envisager également la façon dont ils gouvernent l'apparition des caractères au cours du développement embryonnaire :

« La génétique est l'étude de l'hérédité. [...] Il y a deux principaux aspects de ce problème : d'abord, il faut identifier les agents inconnus dans les cellules germinales ; il faut élucider leur mode de transmission dans toutes ses phases. [...] Cet aspect du problème de l'hérédité peut être appelé le problème du mécanisme de l'hérédité, et les travaux qui ont permis sa résolution constituent la principale activité de ce que l'on appelle couramment la *génétique*. Il y a un second aspect du problème de l'hérédité : comprendre comment le gène, quelle que soit sa nature, agit en contrôlant le développement adéquat vers une forme adulte pourvue de tous les caractères héréditaires. On peut appeler ce problème, simplement, le problème du développement. Mais puisque le développement est à relier

spécifiquement à la fonction et à l'action des gènes, cette question peut être qualifiée de *physiologie de l'hérédité*, et la discipline consacrée à sa résolution, *génétique physiologique* (5). »

Les premières idées de Goldschmidt sur le mode d'action des gènes trouvent leur origine dans ses études sur la pigmentation des différentes races géographiques de *Lymantria*, travaux dont il ressort que de petits changements dans le rythme du développement peuvent provoquer de grandes différences dans la répartition des couleurs des chenilles. Les gènes responsables de ces petits changements sont nommés par Goldschmidt des « gènes de taux de changement » (*rate genes*). Ils jouent selon lui un rôle très important, puisqu'ils interviennent à des stades précoces du développement des organismes. Il généralise cette idée et suppose que tous les gènes agissent en contrôlant précisément la vitesse et le taux des réactions chimiques.

Jusque-là, il n'y a guère d'« hérésie ». En fait, si l'on se réfère à la génétique allemande des années 1900-1933, Goldschmidt est même en parfait accord avec la tendance dominante dans son pays, où la génétique a eu du mal à s'imposer d'un point de vue institutionnel, et où, contrairement à ce qui s'est passé outre-Atlantique, elle n'a jamais connu de rupture avec les autres domaines de la biologie, notamment l'embryologie expérimentale (6). Par ailleurs, de sa nomination en tant que directeur du département de génétique du *Kaiser Wilhelm Institut* de Berlin-Dahlem, en 1913, jusqu'à la prise de pouvoir par Hitler, Goldschmidt est resté une figure dominante de la science allemande, dont il était un pur produit, et il n'a alors en aucun cas été marginalisé. Ce n'est qu'après son arrivée aux États-Unis que, confronté à l'école américaine de génétique et à son approche plus réductionniste, il s'est trouvé plus isolé (7).

(5) Richard B. Goldschmidt, *Physiological Genetics* (New York : McGraw-Hill Book Company, 1938), 1-2 (souligné par Goldschmidt). Sur la naissance de la génétique physiologique et le rôle joué par Goldschmidt, Conrad Waddington et Salomé Gluecksohn-Schoenheimer, consulter Charles Galperin, De la génétique physiologique à la génétique du développement, in Claude Debru, *Qu'est-ce que la physiologie ? Achèvement et renaissance* (Paris : Publ. de l'Institut interdisciplinaire d'études épistémologiques, 1997), 125-145.

(6) Voir Jonathan Harwood, *Styles of scientific thought : The German genetics community, 1900-1933* (Chicago : Univ. of Chicago Press, 1993).

(7) Sur l'opposition entre Goldschmidt et l'école de Morgan, voir Garland E. Allen, Opposition to the Mendelian-chromosome theory : The physiological and developmental genetics of Richard Goldschmidt, *Journal of the history of biology*, 7 (1974), 49-92.

D'ailleurs, s'il est allé si loin par la suite dans sa réfutation des théories classiques du gène, il n'est pas exclu que ce soit pour une part une sorte de réaction provocatrice vis-à-vis d'une certaine adversité intellectuelle. Il ne serait pas choquant d'imaginer que l'homme qui, face à l'antisémitisme nazi, brandissait avec fierté la grandeur de ses origines, se soit quelque peu complu à aller jusqu'au bout de ses raisonnements et à exacerber le caractère hétérodoxe de ses théories face à un *establishment* scientifique qui lui était plus ou moins sourdement hostile (8).

Quoi qu'il en soit, Goldschmidt remet en cause la génétique des années 1930 dans sa totalité, et en particulier l'idée selon laquelle les chromosomes et les gènes seraient arrangés en « colliers de perles », vision largement admise à l'époque malgré son incapacité à rendre compte de certaines observations, tel l'effet de position (un gène donné peut avoir des effets différents selon sa position sur le chromosome). Selon lui, il n'existe pas de gènes corpusculaires localisés précisément sur les chromosomes, mais plutôt des « motifs moléculaires précis, dans des portions définies des chromosomes » (9). Il considère ainsi que l'unité de la transmission héréditaire est, non pas le gène, mais le chromosome dans son ensemble.

Mais c'est surtout par leur application à la théorie de l'évolution que ces conceptions prennent tout leur relief.

Une théorie saltatoire de l'évolution

Les sciences de l'évolution avaient fait l'objet, dès le XIX^e siècle, de controverses acharnées au sujet du rôle de la sélection naturelle, ainsi que de la continuité ou de la discontinuité des variations qui sont à la base de l'évolution. Mais à partir des années 1930, ces dis-

(8) Dans la partie de son autobiographie consacrée à son œuvre, il ne perd pas une occasion de souligner les réactions négatives envers ses théories. Il parle lui-même à son propos « d'hérésie ». Michael Dietrich envisage également l'impact de l'émigration de Goldschmidt sur sa génétique : « Sans aucun doute, son engagement dans ce qui allait être une brûlante dispute fut pour une part le résultat de son changement radical de statut. [...] La controverse a peut-être été pour Goldschmidt un moyen d'essayer de recouvrer une partie du prestige qu'il avait perdu lorsqu'il avait été forcé à quitter l'Allemagne. » Voir Michael R. Dietrich, Richard Goldschmidt's « Heresies » and the evolutionary synthesis, *Journal of the history of biology*, 28 (1995), 431-461.

(9) Richard B. Goldschmidt, *Theoretical Genetics* (Berkeley : Univ. of California Press, 1955), 186.

putes cessent progressivement et cèdent peu à peu la place à un consensus presque général : la théorie synthétique tend à s'imposer, notamment grâce à ses principaux promoteurs, Theodosius Dobzhansky, Ernst Mayr, George Stebbins et George Simpson. Elle met l'accent sur le rôle de la sélection naturelle et ramène les phénomènes de l'évolution se produisant à vaste échelle, la macro-évolution, à l'accumulation progressive d'étapes élémentaires quasi imperceptibles et très nombreuses (microévolution).

Dès 1933, Goldschmidt remettait en cause toutes ces conceptions (10), mais c'est en 1940 qu'il expose sa critique sur la base d'une génétique physiologique désormais solidement construite, dans *The Material Basis of evolution* (11). En effet, l'étude des « gènes de taux de changement » montre qu'une petite modification affectant un gène de ce type, qui agit à une phase précoce du développement, peut avoir des conséquences spectaculaires sur l'individu adulte. Goldschmidt estime que de telles variations constituent le moteur principal de l'évolution car elles peuvent produire en une seule étape des individus très différents de leurs parents mais, malgré tout, viables.

L'idée fondamentale de l'ouvrage, et le principal point de désaccord avec la théorie synthétique est la différence de nature entre microévolution et macroévolution. La microévolution concerne les changements qui ont lieu au sein d'une même espèce et qui conduisent, par exemple, aux races géographiques. En revanche, la macroévolution correspond à l'apparition de nouvelles espèces ou de nouveaux genres, familles, ordres, etc. Selon Goldschmidt, ces deux phénomènes sont liés à des mécanismes bien distincts et l'on ne peut ramener la macroévolution, comme le font les néo-darwiniens, à des événements microévolutifs accumulés sur une longue période.

Cette distinction se traduit par la division de *The Material Basis of evolution* en deux parties. La première, « Microevolution », est consacrée à l'étude de la variabilité intraspécifique des populations naturelles. Goldschmidt est d'accord avec les néo-darwiniens pour dire que les races géographiques correspondent à des adaptations à différents environnements et qu'elles sont liées à la sélection natu-

(10) Richard B. Goldschmidt, Some aspects of evolution, *Science*, 78 (1933), 539-547. Cet article introduit la notion de *hopeful monster*.

(11) Id., *The Material Basis of evolution* (New Haven : Yale Univ. Press, 1940).

relle. Mais il refuse d'y voir, comme Darwin, des espèces en train de naître. La microévolution permet l'adaptation d'une espèce à différentes conditions particulières par accumulation de petites variations soumises à l'action de la sélection naturelle, mais elle ne peut engendrer à elle seule une nouvelle espèce.

La seconde partie du livre, intitulée « Macroevolution », tente d'expliquer comment sont produites les nouvelles espèces et les taxons d'ordres supérieurs. Selon Goldschmidt, c'est par grandes étapes (macromutations) que procède la macroévolution. Mais il ne peut se résoudre à assimiler ces grandes étapes à des mutations ponctuelles du même type que celles qui interviennent dans la microévolution. Il invoque donc un autre genre de mutation, affectant la structure générale des chromosomes. Il s'appuie pour cela sur l'existence de translocations et d'inversions chromosomiques qui ont un effet sur le phénotype sans qu'aucun gène ne soit apparemment affecté. Il baptise ces remaniements structuraux de grande ampleur des « mutations systémiques » et il les considère comme étant à la source de la macroévolution :

« La mutation génique proprement dite, associée à la recombinaison à l'intérieur d'une population interféconde, peut conduire à la diversification kaléidoscopique d'une espèce qui peut trouver son expression dans la production de catégories sous-spécifiques. [...] Mais tout cela a lieu à l'intérieur d'une même structure génétique générale, autrement dit dans un unique système de réaction. Le changement d'espèce à espèce n'est pas une transformation impliquant de nombreuses modifications atomiques additionnelles, mais un changement complet du motif fondamental ou du système de réaction en un nouveau qui, après cela, peut produire à nouveau des variations intraspécifiques par micromutations. On peut appeler ce type différent de changement génétique une *mutation systémique*, bien qu'il n'ait pas forcément lieu en une seule étape (12). »

En réalité, les espèces diffèrent entre elles par leur développement tout entier, et c'est dans un remaniement des chromosomes que cette différence peut trouver son origine. La macroévolution ne procéderait donc pas par accumulation de mutations ponctuelles mais par réarrangement de l'ensemble du génome, ce qui conduirait à une perturbation globale du développement et donc à des individus d'emblée très différents de la norme de l'espèce. Cette conception va de pair avec celle que Goldschmidt a de la nature du gène, c'est-à-dire non corpusculaire et diffuse.

(12) Goldschmidt, *op. cit.* in n. 11, 205-206 (souligné par Goldschmidt).

Mais, comme Gould, on peut relever une contradiction entre ces idées et celles de la fin du livre. En effet,

« après avoir écrit avec une joyeuse désinvolture sur le crépuscule de la notion de gène, Goldschmidt en revient aux mutations ponctuelles pour développer une théorie différente, et plus acceptable, de la macroévolution par petits changements génétiques produisant des effets phénotypiques en agissant sur le taux de développement lors de l'ontogenèse précoce (13) ».

De fait, la dernière partie du livre tente de démontrer que les mutations ponctuelles de gènes agissant à des stades précoces du développement (les *rate genes* notamment) peuvent produire des individus viables bien que d'aspect très différent de celui de leurs parents, ce que Goldschmidt nomme des « monstres prometteurs » (*hopeful monsters*), « prometteurs » car susceptibles de se révéler mieux adaptés à certaines conditions que la norme de l'espèce :

« J'ai utilisé le terme "monstre prometteur" pour exprimer l'idée que des mutations qui sont à l'origine de monstruosité peuvent avoir joué un rôle considérable dans la macroévolution. Une monstruosité apparaissant en une seule étape génétique pourrait permettre l'occupation d'une nouvelle niche écologique et donc produire un nouveau type en une étape. Un chat de Man présentant une fusion congénitale des vertèbres caudales, ou un rat ou une souris présentant la même mutation, n'est qu'un monstre. Mais un mutant d'*Archaeopteryx* doté de la même monstruosité fut un monstre prometteur, car la disposition consécutive en éventail des plumes de la queue fut un grand progrès en regard de la mécanique du vol. [...] Je pense que cette idée du monstre prometteur n'a reçu que récemment l'attention qu'elle mérite. Ce n'est que maintenant que l'on dispose des bases exactes pour pouvoir apprécier sa signification évolutive. Cette base est fournie par l'existence de mutants produisant des monstruosité du type recherché et par une meilleure connaissance de la détermination embryonnaire, qui permet à un petit changement de taux dans des processus embryonnaires précoces de provoquer un grand effet sur une part importante de l'organisme (14). »

Il y a donc deux points importants dans cette théorie. Le premier est la possibilité d'obtenir en une étape des individus d'aspect très différent de la norme par mutation de gènes au mode d'action précoce. Le second est que, compte tenu de ce mode d'action, la perturbation du développement ainsi provoquée

(13) Gould (1982), *op. cit.* in n. 1, XXIX.

(14) Goldschmidt, *op. cit.* in n. 11, 390-391.

n'entraîne pas une déformation anarchique des différents organes mais, au contraire, par le jeu des différentes régulations, une modification coordonnée de toutes les parties du corps aboutissant à un monstre, certes, mais un monstre dont tous les organes sont correctement agencés les uns par rapport aux autres, et par conséquent, susceptibles de réaliser toutes les fonctions vitales. Et, par chance, il arrive que de tels monstres, non seulement soient viables, mais qu'ils soient en outre mieux adaptés que les individus normaux à certaines conditions (ils sont donc « prometteurs »).

C'est ce second point qui constitue l'apport le plus fructueux de la théorie de Goldschmidt. Et il n'est pas étonnant que ce soit un Allemand, auquel étaient familières aussi bien la génétique que la morphologie classique et surtout l'*Entwicklungsmechanik*, qui ait imaginé ce modèle de l'évolution par transformation de voies régulatrices affectant l'organisme dans son ensemble, plutôt que par une succession de transformations structurales directes.

*L'interprétation des mutants homéotiques
dans le cadre de la théorie du « monstre prometteur »*

Goldschmidt introduit les mutations homéotiques en reliant ce concept aux données classiques sur la segmentation des arthropodes : l'on admet en général que ces animaux ont eu un ancêtre dont tous les segments étaient identiques, et que cet ancêtre a évolué en diversifiant et en spécialisant ses segments. L'étude de l'homéose, qui correspond souvent au remplacement d'un segment par un autre, est susceptible de fournir des informations précieuses sur les modalités de cette évolution, surtout dans la mesure où il s'agit de la conséquence d'une mutation. Goldschmidt insiste à ce propos sur l'importance de ces faits, « qui relie génétique, développement et évolution, dans la mesure où ils offrent d'importantes perspectives sur la signification évolutive de changements ponctuels affectant la différenciation embryonnaire précoce (15) ».

(15) Goldschmidt, *op. cit.* in n. 11, 323.

Reprenant à son compte les conclusions des travaux de la Russe Elizaveta Balkaschina (16), il attribue la transformation partielle de l'antenne en patte chez les mutants *aristopedia* de la drosophile à une perturbation de la chronologie de la croissance des disques imaginaux des antennes : ces derniers ont au départ les mêmes potentialités que les disques imaginaux des pattes, leur spécificité réside dans la période au cours de laquelle ils sont susceptibles d'être déterminés par un certain stimulus chimique. Si cette période de compétence est décalée par suite d'un changement du taux de croissance, les disques peuvent être ainsi « aiguillés » vers une voie de différenciation différente de leur destin normal.

L'interprétation en termes d'action des gènes sur le développement se révèle d'un grand intérêt pour la recherche des modalités de l'évolution :

« Si un système embryologique du type de celui décrit [précédemment] contrôle le processus de la différenciation des appendices selon les segments, et si ce système est contrôlé par le génotype de la façon décrite dans la théorie des vitesses de réaction équilibrées, alors on obtient un système dans lequel de très petits changements génétiques dans la partie du génome qui contrôle la vitesse de différenciation, dans les gradients de segmentation [...] ou encore dans la période des différentes inductions, pourraient provoquer de brusques étapes macroévolutives dans tous les détails qui différencient entre eux les segments (17). »

Ainsi, le fait qu'une simple mutation perturbant le développement embryonnaire (ou, plus exactement, sa chronologie) peut produire en une seule étape la transformation d'un organe en un autre, plus ou moins parfaitement constitué et fonctionnel, permet d'imaginer un mécanisme saltatoire pour la spéciation. Deux arguments supplémentaires viennent renforcer cette hypothèse : il s'agit de la possibilité d'obtenir expérimentalement des phénocopies, perturbations artificielles (physiques ou chimiques) du développement produisant les mêmes phénotypes que des mutations homéotiques, ainsi que l'existence dans la nature d'espèces présentant à l'état

(16) Elizaveta I. Balkaschina. Ein Fall der Erbhomöosis (die Genovariation « *aristopedia* ») bei *Drosophila melanogaster*. *Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen*, 115 (1929), 448-463. Sur les apports de l'école russe de génétique à l'étude de l'homéose, voir Stéphane Schmitt. Les apports de la génétique russe pré-stalinienne à la connaissance des mutants homéotiques de la drosophile, in Charles Galperin, Scott F. Gilbert, and Brigitte Hoppe (eds), *Fundamental Changes in cellular biology in the 20th century : Biology of development, chemistry and physics in the life sciences* (Turnhout : Brepols, 1999), 81-87.

(17) Goldschmidt, *op. cit.* in n. 11, 330-331.

normal les mêmes caractéristiques que certains mutants homéotiques de la drosophile. Par exemple, la mouche termitophile *Termitoxenia* possède deux paires d'ailes minuscules et très rudimentaires, caractère adaptatif à sa vie à l'intérieur des termitières ; or, la structure de ces ailes réduites est identique à celle que l'on observe chez des mutants homéotiques de *Drosophila*.

LES TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX SUR L'HOMÉOSE ET « L'EFFET *PODOPTERA* »

Le traitement expérimental des mutations homéotiques

Il repose sur l'hypothèse selon laquelle les mutations homéotiques perturbent la chronologie des processus morphogénétiques précoces en décalant la période de sensibilité des disques imaginaux aux stimuli inducteurs qui en orientent le devenir. Afin de la vérifier, Goldschmidt, aidé de plusieurs collaborateurs à l'université de Californie, à Berkeley, utilise différents moyens.

Le premier consiste à transplanter des disques imaginaux de mutants chez des larves sauvages et réciproquement. Ce travail est confié dès 1937 à un étudiant, Werner Braun. Il exploite une technique mise au point peu de temps auparavant par George Beadle et Boris Ephrussi, qui tentaient alors d'appliquer les méthodes de l'embryologie expérimentale au matériel utilisé par les généticiens, c'est-à-dire la drosophile, afin précisément de réunir la génétique et l'embryologie (18). Malheureusement, cette technique n'est pas suffisamment précise et les résultats obtenus sont par conséquent peu intéressants. Malgré ce premier échec, il est important de souligner l'enthousiasme de Goldschmidt pour une technique éminemment inspirée par l'*Entwicklungsmechanik* et son désir manifeste d'unir la génétique et l'embryologie, et ce sur un plan tant conceptuel qu'expérimental.

(18) Boris Ephrussi and George Beadle, A technique of transplantation for *Drosophila*, *American Naturalist*, 70 (1936), 218-225 ; sur les efforts de Boris Ephrussi en faveur d'une union de la génétique et du développement, voir Richard M. Burian, Jean Gayon, and Doris T. Zallen, Boris Ephrussi and the synthesis of genetics and embryology, in Scott F. Gilbert (ed.), *A conceptual history of modern embryology* (New York : Plenum, 1991), 207-227.

Le second moyen utilisé par Goldschmidt afin de vérifier son modèle est l'observation des interférences entre les mutations homéotiques et d'autres perturbations de la chronologie du développement, causées notamment par des changements de température. Claude Villee explore cette voie entre 1942 et 1945, d'abord à Berkeley, auprès de Goldschmidt, puis, à partir de 1943, à l'université de Caroline du Nord (19). Il ressort de ces travaux que les mutations des « gènes de taux de croissance », qui se manifestent par un ralentissement ou une accélération du développement, ont le même effet sur l'expression des mutations homéotiques que des changements de température, ce qui est conforme au modèle de Goldschmidt.

Enfin, Goldschmidt exploite la possibilité d'obtenir artificiellement les mêmes phénotypes que ceux des mutants homéotiques chez des individus de génotype sauvage, en faisant subir à ces derniers différents traitements physico-chimiques lors du stade larvaire. Bien qu'il n'ait créé le terme « phénocopie », pour désigner les résultats de ces manipulations, qu'en 1935 (20), il avait commencé cette étude plusieurs années auparavant. En cherchant, à la fin des années 1920, le moyen d'obtenir des mutants dans la descendance d'individus ayant été exposés à l'état larvaire à de fortes températures, il avait en effet découvert que ces individus exposés pouvaient eux-mêmes, une fois devenus adultes, présenter des phénotypes anormaux sans pouvoir les transmettre à leur progéniture (21). Dans cette voie, Goldschmidt n'obtient qu'assez peu de résultats par lui-même et ce n'est qu'au cours des années 1950 que se développeront ces études au sein de plusieurs équipes de part et d'autre de l'Atlantique. Mais, là encore, plus que dans les résultats expérimentaux eux-mêmes, l'apport de Goldschmidt réside surtout dans le fait d'introduire en génétique des techniques inspirées de la tératologie, démarche réservée jusqu'alors aux embryologistes.

(19) Claude Villee, A study of hereditary homoeosis : The mutant *tetraletta* in *Drosophila melanogaster*. *University of California Publications in zoology*, 49 (1942), 125-183 ; Id., Phenogenetic studies of the homoeotic mutants of *Drosophila melanogaster*, I : The effects of temperature on the expression of *aristapedia*, *Journal of experimental zoology*, 93 (1943), 75-98 ; Id., II : The effects of temperature on the expression of *proboscipedia*, *Journal of experimental zoology*, 96 (1944), 85-102 ; Id., III : The effects of temperature on the expression of *bithorax-34c*, *American Naturalist*, 79 (1945), 246-258.

(20) Richard B. Goldschmidt, Gen und Außeneigenschaft. I. *Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre*, 69 (1935), 38-69.

(21) Id., Experimentelle Mutation und das Problem der sogenannte Parallelinduktion : Versuche an *Drosophila*, *Biologisches Zentralblatt*, 49 (1929), 437-448.

Les travaux sur podoptera

À partir de 1945, Goldschmidt consacre une grande partie de ses efforts à l'étude d'une nouvelle mutation de la drosophile, supposée homéotique, *podoptera*. Il s'agit de la transformation partielle des ailes en des structures rappelant (selon Goldschmidt du moins) des pattes. Goldschmidt voit dans cette mutation une occasion de confirmer ses théories (22).

D'un point de vue génétique, tout d'abord, il préfère parler d'« effet *podoptera* » plutôt que de mutation *podoptera*, conformément à son rejet de la théorie corpusculaire du gène, pour insister sur le caractère non ponctuel de cette modification du génome. En effet, plusieurs souches de drosophiles présentant un phénotype *podoptera* ont été trouvées indépendamment et « il est probable que tous ces variants de l'effet général *podoptera* ne sont pas liés à des loci mutants précis, mais que chacun est contrôlé par un groupe de loci, différents dans chaque cas, mais produisant toujours le phénotype *podoptera* (23) ».

Goldschmidt tire de cette étude un certain nombre de conclusions sur l'organisation du génome en relation avec son expression, notamment sur le rôle de l'hétérochromatine (24). Il envisage la possibilité d'un effet maternel chez une souche particulière de mutants, *pod H*, ce qui impliquerait une action de cette mutation sur l'organisation de l'œuf non fécondé.

En ce qui concerne l'aspect évolutif, il applique à *podoptera* la même analyse qu'aux autres mutations homéotiques : puisqu'en une seule étape on peut passer d'une aile à une structure rappelant une patte, voire un parapode d'annélide, il n'y a aucune raison de penser que l'inverse ne s'est pas produit au cours de l'évolution. L'effet *podoptera* constitue par conséquent un argument de plus en faveur d'une évolution saltatoire par macromutations. Goldschmidt

(22) Richard B. Goldschmidt. The structure of *podoptera*, a homoeotic mutant of *Drosophila melanogaster*, *Journal of morphology*, 77 (1945), 71-103 ; Id., A further study of homoeosis in *Drosophila melanogaster*, *Journal of experimental zoology*, 119 (1952), 405-460 ; Id., Homoeotic mutants and evolution, *Acta biotheoretica*, 10 (1952), 87-104 ; Id., Experiments with a homoeotic mutant, bearing on evolution, *Journal of experimental zoology*, 123 (1953), 79-114.

(23) Richard B. Goldschmidt, Aloha Hannah and Leonie Kellen Piternick. The *podoptera* effect in *Drosophila melanogaster*, *University of California Publications in zoology*, 55 (1951), 67-294.

(24) Ces conceptions ont été développées dans Goldschmidt, *op. cit.* in n. 9.

souligne que l'une des forces de cette théorie est sa simplicité, qui contraste avec la complexité de « l'histoire que doit inventer un darwinien ou un néo-darwinien pour rendre compte de l'origine des ailes par sélection de petites étapes (25) ». Au contraire, le modèle discontinu ne fait intervenir que peu d'événements et s'accorde très bien avec les observations réalisées.

Toute l'analyse de Goldschmidt concernant *podoptera* repose sur l'homologie de l'aile des insectes avec les autres appendices, en particulier avec les pattes. Il s'agit d'un problème classique d'anatomie comparée des arthropodes, très controversé depuis le début du XIX^e siècle. Aujourd'hui encore, la question de l'origine de l'aile est débattue, mais la grande majorité des naturalistes s'accorde à nier la parenté de cet organe avec les pattes. Même à l'époque de Goldschmidt, cette opinion est alors tout à fait marginale. Il y adhère cependant, convaincu que les structures anormales observées chez les mutants *podoptera* sont de même nature que les pattes et constituent de ce fait un atavisme.

Discréditée par cette « hérésie » supplémentaire, et plus généralement par les théories de Goldschmidt dans leur ensemble, la mutation *podoptera*, par ailleurs d'étude très délicate compte tenu de sa faible pénétrance, de sa grande variabilité et de son origine multigénique, sombrera très vite dans l'oubli peu après la disparition de son découvreur.

Impact des théories de Richard Goldschmidt sur les sciences biologiques

Les travaux consacrés à *podoptera* pourraient ainsi être considérés, d'un point de vue historique, comme une impasse, voire un échec. L'on a reproché à Goldschmidt d'avoir utilisé cette transformation alors qu'elle était d'une extraordinaire complexité génétique et de pénétrance très faible : il était donc difficile, matériellement, de la manipuler, et, sur le plan conceptuel, d'en retirer des conclusions convaincantes. Mais ce jugement relève d'une appréciation anachronique car, compte tenu du type de génétique promu par Goldschmidt et de ses conceptions sur l'évolution, il était beaucoup plus cohérent de sa part de s'intéresser à *podoptera* plutôt qu'à une

(25) Goldschmidt (1945), *op. cit.* in n. 22, 100.

mutation de pénétrance élevée et localisée précisément sur un chromosome. C'est sa complexité même et son caractère ingérable par la génétique de Morgan qui ont fait tout l'intérêt de *podoptera* aux yeux de Goldschmidt.

Cet exemple démontre la nécessité d'adopter la plus grande prudence si l'on tente de déterminer la place de Goldschmidt dans l'histoire de la biologie du xx^e siècle : nous sommes en effet face à une œuvre immense, touchant plusieurs domaines des sciences de la vie, une œuvre à la fois expérimentale et théorique, s'étendant sur plus d'un demi-siècle de part et d'autre de l'Atlantique, s'inscrivant dans des traditions intellectuelles et institutionnelles très différentes. Quelles ont été les influences de ce travail monumental sur les orientations suivies par la biologie depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale aux États-Unis et en Europe ? Les chercheurs actuels sont-ils redevables en quoi que soit à Goldschmidt ?

Ce dernier est souvent considéré à l'heure actuelle comme un précurseur de première importance dans l'élaboration d'une synthèse entre la génétique, la théorie de l'évolution et la biologie du développement. Il aurait ainsi éminemment contribué à la « réhabilitation » des concepts d'homologie et de macroévolution, négligés depuis la fin du xix^e siècle, et ses travaux sur les mutants homéotiques de la drosophile auraient permis à l'homéose de devenir un fructueux sujet d'étude par la suite.

L'examen précédent de ses thèses semble cependant conférer un caractère quelque peu anachronique à cette vision des choses. En réalité, son œuvre, bien que monumentale, n'a eu apparemment qu'assez peu de conséquences directes sur l'évolution de la biologie. Ainsi, sur le plan génétique, l'avènement, puis les progrès spectaculaires de la biologie moléculaire ont réduit à néant toutes les spéculations plus ou moins hasardeuses qui avaient été émises sur la nature du matériel génétique, et parmi elles les conceptions de Goldschmidt sur l'hétérochromatine et sa réfutation de la notion de gène. En fait, sa génétique, déjà iconoclaste en 1938, n'avait cessé de se radicaliser jusqu'à la publication de *Theoretical Genetics*, en 1955, au point de devenir absolument inacceptable, voire même ridicule aux yeux de ses contemporains. Sa vision de l'évolution, quant à elle, a été presque unanimement rejetée, et si, de son vivant, il a toujours joui d'un grand respect, entretenu notamment par le milieu des réfugiés allemands, ses conceptions n'ont pas tardé à être ridiculisées après 1958.

En ce qui concerne l'étude expérimentale du développement de la drosophile, Goldschmidt et ses collaborateurs ont obtenu finalement assez peu de résultats probants, et ils n'ont que peu exploré l'une des voies les plus riches d'avenir, celle des manipulations de disques imaginaux. Ainsi, tous les travaux accomplis en Europe (à Zurich notamment) de 1940 aux années 1970 sur la détermination et la transdétermination des disques ne paraissent rien devoir, directement du moins, à Goldschmidt.

En fait, si l'on considère l'histoire de l'homéose dans la seconde moitié du xx^e siècle il apparaît que les deux démarches principales qui ont conduit à son succès sont, d'une part, la caractérisation du complexe de gènes homéotiques *Bithorax*, au départ sans considérations développementales, par Edward Lewis ; d'autre part, l'étude des disques imaginaux qui, associée à la biologie moléculaire, a conduit à la compréhension, partielle du moins, du mode d'action des gènes homéotiques au début des années 1980. Ces deux approches se sont développées tout à fait indépendamment de Goldschmidt : la première se rattache à l'école américaine « orthodoxe » de génétique, tandis que la seconde s'inscrit dans la tradition européenne continentale d'embryologie expérimentale. Quant à la génétique moléculaire des années 1970-1980, elle ne doit rien à Goldschmidt, loin s'en faut.

Dans le domaine des sciences de l'évolution, une quasi-unanimité s'est constituée contre ses théories et autour de la construction de la synthèse néo-darwinienne. En particulier, l'idée selon laquelle la macroévolution ne pouvait se ramener à une longue succession d'étapes microévolutives a été largement rejetée et n'a connu un regain de faveur qu'au cours des années 1970, sous l'impulsion notamment de la théorie des équilibres ponctués de Stephen Jay Gould et Niles Eldredge (26).

Il semble par conséquent que le rôle de Goldschmidt dans l'histoire de l'homéose ait été finalement assez mineur, dans la mesure où il n'a exercé que peu d'influence directe sur le devenir de ce concept. Mais la réalité est plus ambiguë.

Tout d'abord, en ce qui concerne l'évolution, Dietrich a récemment montré (27) que la position de Goldschmidt et son utilisation de

(26) Stephen Jay Gould and Niles Eldredge, Punctuated equilibrium : The tempo and mode of evolution reconsidered, *Paleobiology*, 3 (1977), 115-151.

(27) Dietrich, *op. cit.* in n. 8.

l'homéose ont suscité de nombreux travaux, ne fût-ce que pour les réfuter. En se posant comme « hérétique » face à un champ de disciplines encore cloisonnées d'un point de vue conceptuel et institutionnel (paléontologie, botanique, zoologie, etc.), il a contribué à leur union et à la création de la synthèse néo-darwinienne. Il est d'ailleurs significatif que Dobzhansky lui-même ait pris très au sérieux les arguments de Goldschmidt et se soit employé à les réfuter soigneusement.

En génétique, la situation était tout à fait différente : une école déjà bien constituée existait aux États-Unis bien avant l'arrivée de Goldschmidt, et son « hérésie » dans ce domaine n'a en rien ébranlé ce solide édifice. Si l'on cherche une influence de sa part dans ce domaine, c'est vers l'Ancien Monde qu'il faut diriger ses regards. Il faut en effet avoir à l'esprit que, depuis le début du siècle jusqu'en 1933, Goldschmidt a incarné la génétique allemande et ses spécificités. Or, dès les années 1940 et surtout après la guerre, des travaux toujours plus nombreux ont été réalisés en Allemagne et, plus généralement, dans le monde germanique (la Suisse alémanique notamment) sur les phénocopies, les transplantations de disques imaginaires, etc. L'on peut se contenter de mentionner Ernst Hadorn, mais beaucoup d'autres ont suivi des voies similaires. C'est ce courant qui est à l'origine des succès de Walter Gehring et, dans une certaine mesure, de Christiane Nüsslein-Volhard sur la génétique du développement de la drosophile.

La réussite de cette démarche, si différente de celle de l'école américaine, ne peut s'expliquer que par la tradition germanique dont elle est l'émanation, en particulier par l'association de la génétique et de l'embryologie expérimentale entamée dès les années 1900, association à laquelle a grandement participé Goldschmidt. Il ne s'agit pas de voir une filiation directe entre la génétique développementale allemande des années 1960-1970 et Goldschmidt, mais il est incontestable que ce dernier, produit de la biologie allemande de la fin du XIX^e siècle, et personnalité éminente de la génétique allemande du premier tiers du XX^e siècle, fait partie du réseau de conditions qui ont permis l'émergence, après la guerre, de nouvelles problématiques particulièrement heuristiques. Son influence sur Hans Gloor et, au travers de ce dernier, sur Hadorn, est indéniable, ne serait-ce que par l'importance accordée aux phénocopies (28).

(28) Voir Hans Gloor, Phänokopie-Versuche mit Äther an Drosophila, *Revue suisse de zoologie*, 54 (1947), 637-712.

Enfin, en ce qui concerne l'homéose, si la destinée de *podoptera* ne s'est pas révélée des plus brillantes, le rôle de Goldschmidt est peut-être à rechercher ailleurs. En effet, si *The Material Basis of evolution* a été largement contesté, cet ouvrage a été tout aussi largement lu au cours de la décennie 1940. Or, c'était la première fois, depuis Bateson, qu'un ouvrage fondamental et d'envergure, consacré à différents domaines de la biologie, comprenait un long chapitre sur l'homéose. Il ne fait guère de doute que, quelle que fût la réception de ce livre par la communauté scientifique, il a contribué à ancrer profondément dans le lexique de la génétique et des sciences de l'évolution un terme qui faisait surtout partie jusqu'alors du domaine de l'embryologie expérimentale et des études de régénération.

Plus que ses propres travaux expérimentaux, c'est pour avoir attiré l'attention des généticiens et des évolutionnistes sur l'homéose que Goldschmidt mérite d'être cité dans l'histoire de ce concept : même si ses théories sur le sujet n'ont eu, historiquement, que peu de suites directes, il demeure qu'après *The Material Basis of evolution*, aucun biologiste ne pouvait plus se permettre d'ignorer les divers problèmes que pose l'homéose à toutes les échelles, de celle du gène à celle de l'espèce.

REMERCIEMENTS

Cet article s'inscrit dans la perspective d'un travail de thèse actuellement en cours, consacré à l'histoire du concept d'homologie sériée et du problème de la répétition des parties, et dirigé par le Pr Michel Morange et le Pr Hervé Le Guyader. Qu'ils soient remerciés ici, ainsi que Claude Debru, Charles Galperin et Nadine Peyrieras, pour leur soutien et leurs conseils.

HISTORY OF SCIENCE SOCIETY

<http://depts.washington.edu/hssexec/>

Join the Society and Receive the Leading
Publication in the Field:

Isis

<http://www.journals.uchicago.edu/Isis>

AN INTERNATIONAL REVIEW DEVOTED TO THE HISTORY OF SCIENCE AND ITS CULTURAL INFLUENCES

Margaret W. Rossiter, editor. Published quarterly; includes the annual Current Bibliography. Founded in 1912, *Isis* is the oldest and largest circulating journal of the history of science. Each year subscribers receive some 700 pages featuring scholarly articles, research notes, documents, discussion, and news of the profession. *Isis* offers the largest reviewing service in the field, with review essays and some 300 shorter reviews assessing books from around the world.

Individual subscriptions to *Isis* and membership in the *History of Science Society* are concurrent. HSS members also receive the annual *Current Bibliography*, the *HSS Newsletter*, membership directory, and reduced registration fees at regional and annual meetings. Your membership helps support a number of HSS programs to advance research and teaching in the history of science.

Annual subscription rates/membership dues: \$57.00 Individuals; \$28.00 Students; \$170.00 Institutions. Individual subscriptions to *Isis* and membership in the History of Science Society are concurrent. HSS membership is based on a calendar year. Outside USA and Canada, please add \$11.00 for *Isis* surface postage and airmail delivery of the *Newsletter*. Canadian residents, please add 7% GST. Visa and MasterCard accepted. To order, send check, purchase order, or complete charge card information (account no., expiration date, telephone no., and signature) to the address below. *Credit card order may be faxed to (773) 753-0811.*

The University of Chicago Press

Dept. SS0SA, Journals Division, P.O. Box 37005, Chicago, IL 60637

Online ordering available at

<http://www.journals.uchicago.edu/Isis>