

Qu'est-ce qui vous a amené à douter des principes de la génétique et de la biologie moléculaire ?

Tout a commencé à la fin des années 1970 avec des interrogations sur la différenciation cellulaire. La question est de savoir comment, au cours du développement embryonnaire, des cellules qui sont toutes issues d'un même œuf fécondé peuvent se différencier les unes des autres. Je suis arrivé à la conclusion que la meilleure façon d'expliquer ce phénomène est la survenue d'événements aléatoires à l'intérieur des cellules. Cette idée, de fil en aiguille, m'a conduit à adopter un mode de pensée probabiliste et à remettre en question le déterminisme de la génétique et de la biologie moléculaire.

Qu'entendez-vous par « déterminisme de la génétique et de la biologie moléculaire » ?

Le paradigme dominant à cette époque était celui du programme génétique. Aujourd'hui, on parle plus volontiers de réseaux de gènes, mais l'idée est la même : l'information écrite dans le génome se traduit par des événements moléculaires déterministes au niveau des protéines, puis par des interactions cellulaires guidées par des transferts de signaux. Une cellule envoie à une autre cellule un signal qui déclenche une cascade d'événements moléculaires à l'intérieur de celle-ci et aboutit à une réponse spécifique. Ce modèle est dit « instructif ». Il va de pair avec l'idée de stéréospécificité, qui stipule que les molécules sont univoques dans leurs interactions : une molécule ne peut se lier de façon spécifique qu'avec une seule molécule partenaire, ou un nombre très limité. Ce système permettrait la transmission des informations génétiques sans aléa, ce qui ne serait pas le cas si chaque protéine était capable d'interagir avec de nombreuses autres. Dès 1983, j'ai exprimé mon désaccord avec ce modèle dans un article où j'explique la différenciation cellulaire par l'expression stochastique des gènes.

Avez-vous alors orienté vos recherches dans cette optique ?

Non, parce que c'était impossible. Mes idées allaient trop radicalement à l'encontre du contexte intellectuel dominant. Mon professeur de génétique Jean Tavlitiski m'avait invité aux rencontres de Méribel, un colloque qui réunissait chaque année de nombreux laboratoires français. J'y ai fait ma première intervention sur le thème de la différenciation cellulaire stochastique et j'ai alors eu l'impression d'être regardé comme un extraterrestre tellement mes idées étaient étrangères à celles de mes collègues.

Il y avait aussi une difficulté d'ordre technique. Ceux qui ne connaissent pas mon parcours croient que je ne suis qu'un penseur, un

philosophe. En réalité, je suis d'abord un biologiste moléculaire expérimentateur. Dans les années 1980, j'ai entre autres cloné et séquencé des génomes viraux à une époque où il n'existait pas d'automates pour le faire. Néanmoins, il m'était difficile, à ce moment, d'entreprendre un programme de recherche pour tester mes idées.

Pourtant, certaines publications confortaient déjà mes hypothèses à l'époque. Par exemple, au lieu de confirmer la stéréospécificité des protéines, de plus en plus de résultats montraient qu'un même régulateur intervenait dans plusieurs lignées de différenciation cellulaire en interagissant avec divers partenaires moléculaires.

À partir de quel moment la notion de hasard dans la cellule est-elle devenue plus recevable ?

À partir des années 1990, les techniques d'analyse ont permis de regarder ce qui se passe cellule par cellule et même chromosome par chromosome. On s'est alors rendu compte que, dans une même culture cellulaire issue de rongeurs ou d'humains, il existait une grande variabilité de l'expression des gènes d'une cellule à l'autre et même entre les deux allèles d'un même gène (les deux versions du gène présentes sur une paire de chromosomes). Cette variabilité ne peut s'expliquer que par des

Il existe une grande variabilité de l'expression des gènes d'une cellule à l'autre

modèles probabilistes. C'est ainsi que la notion d'expression stochastique des gènes est devenue crédible. Je savais que ces techniques allaient permettre de vérifier certaines prédictions qu'impliquait ma théorie, mais la route a été longue et tortueuse.

À cette époque, mes idées ont également commencé à retenir l'attention. Un épisode est significatif. En 1998, j'ai reçu un message du généticien et microbiologiste américain Joshua Lederberg, qui avait reçu le prix Nobel en 1958. Il me demandait un tiré à part d'un article que je venais de publier. Au même moment, j'étais en contact avec Sergei Atamas, un chercheur >



Jean-Jacques Kupiec a récemment publié : **Et si le vivant était anarchique** (Les Liens qui Libèrent, 2019).

> de l'université médicale du Maryland qui s'intéressait comme moi aux aspects probabilistes dans le fonctionnement des cellules. Tous deux, nous avons créé un groupe de discussion sur internet sur la stochasticité en biologie, que nous avons baptisé l'Heraclitean Biology Group. Joshua Lederberg s'y est joint rapidement, ainsi que James Till, le découvreur des cellules souches, qui a reçu le prix Lasker en 2005. Chacun cooptant de nouveaux participants, notre réseau s'est agrandi. Herb Simon, Prix Nobel d'économie en 1978 et qui s'intéressait aux problèmes d'organisation, nous a également rejoints.

Avec ce groupe, marginal par sa thématique, mais prestigieux par la qualité de ses membres, les discussions ont été passionnées et passionnantes pendant environ trois ans et nous avons participé à la diffusion des idées sur le hasard en biologie. Il est difficile d'évaluer l'influence que nous avons eue, mais quelques années plus tard, en 2002, une équipe de l'université Rockefeller (où Lederberg était chercheur émérite jusqu'en 2001) autour de Michael Elowitz a publié un article important sur la notion d'expression stochastique des gènes, reposant sur des idées que nous avions

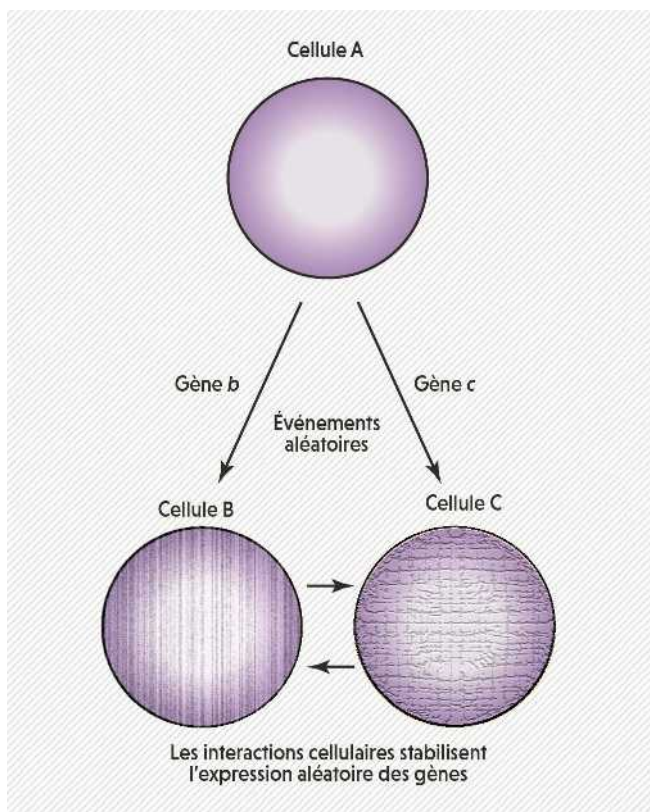
développées. Elle a montré, chez la bactérie *Escherichia coli*, que les deux allèles d'un même gène (codant une version bleue et une version jaune d'une protéine fluorescente) n'étaient pas toujours actifs de la même manière, l'un pouvant même être transcrit pendant que l'autre est réprimé.

Aujourd'hui, la notion d'expression stochastique des gènes est reconnue, mais comment est-elle interprétée ?

À partir des années 2000, cette notion a été reconnue du fait de l'accumulation des preuves expérimentales, mais la grande majorité des biologistes l'interprètent comme du bruit dans le fonctionnement des réseaux de gènes, sans remettre en cause sur le fond le déterminisme génétique et le modèle instructif. Mon interprétation va plus loin parce que je considère que la stochasticité est la propriété première des cellules. Je ne nie pas l'existence de séquences ordonnées d'expression de gènes, mais ce sont des corrélations qui sont le résultat de l'activité cellulaire et non sa cause. De plus, la notion de stéréospécificité a largement été contredite: on sait par exemple qu'au moins 10% des protéines interagissent avec plus de 100 partenaires. Cette immense complexité combinatoire implique qu'il n'existe pas de réseau moléculaire sans intervention d'une contrainte qui le stabilise. En résumé, il ne faut pas inverser la cause et l'effet: la question est de savoir comment certaines configurations d'interaction sont sélectionnées, pas d'expliquer comment les réseaux de gènes déterminent le comportement des cellules.

Alors que ces idées commençaient à s'imposer, avez-vous lancé des recherches sur ces questions ?

J'ai toujours été convaincu qu'il faut être à la fois théoricien et expérimentateur, mon objectif était donc de monter un programme de recherche sur cette thématique. Les données sur l'expression stochastique des gènes s'accumulant, la question n'était plus d'en faire la démonstration, mais d'apporter la preuve expérimentale que cette variabilité joue un rôle causal dans la différenciation cellulaire. Mon objectif était de vérifier la prédiction suivante: si l'on assimile la différenciation à un mécanisme darwinien de hasard-sélection (un mécanisme où une variabilité aléatoire produit une diversité d'individus sur lesquels une sélection naturelle s'opère), il doit exister une période transitoire au cours de laquelle la variabilité de l'expression des gènes est maximale, comme si la cellule cherchait le bon profil d'expression, puis une phase de stabilisation (ou de sélection) avec diminution de cette variabilité et différenciation cellulaire.



Dans le modèle darwinien anarchiste, l'expression des gènes est aléatoire. Une cellule A se différencie soit en cellule B, soit en cellule C, selon que le gène b ou le gène c s'est exprimé. La variabilité de l'expression des gènes produit ainsi des variations d'une cellule à l'autre, et les interactions cellulaires stabilisent certains états cellulaires par sélection naturelle.