

> 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

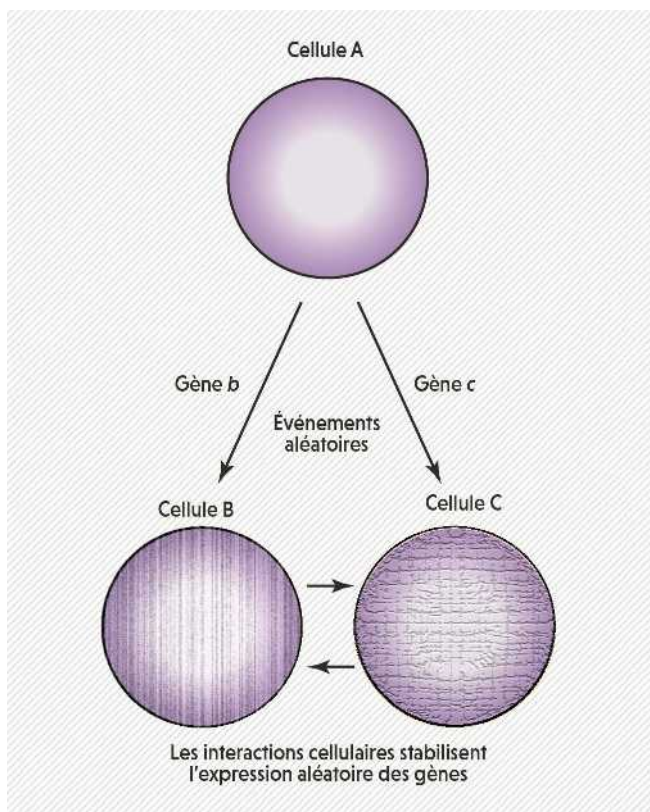
développées. Elle a montré, chez la bactérie *Escherichia coli*, que les deux allèles d'un même gène (codant une version bleue et une version jaune d'une protéine fluorescente) n'étaient pas toujours actifs de la même manière, l'un pouvant même être transcrit pendant que l'autre est réprimé.

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.

À cette époque, Thomas Heams, aujourd'hui enseignant-chercheur à AgroParisTech, m'a demandé de diriger sa thèse. Je travaillais alors à l'Inserm à l'institut Cochin, à Paris. Nous avons commencé nos travaux avec une technique d'analyse d'expression des gènes cellule par cellule, ce qui se faisait manuellement, alors qu'aujourd'hui des robots le font automatiquement. Nous avons obtenu des résultats préliminaires, publiés en 2003. Dans le même temps, j'ai fait plusieurs demandes de financement, ce qui était indispensable pour continuer et développer cette recherche, mais elles ont toutes été retoquées.



Au moins 10% des protéines interagissent avec plus de 100 partenaires

Malgré les refus que j'essayais, alors même que mes hypothèses se vérifiaient et que mes idées s'étaient répandues grâce à la publication concomitante du livre *Ni Dieu ni gène*, en 2000, je ne pouvais pas revenir en arrière et me remettre à séquencer des génomes comme si de rien n'était... C'est pourquoi, d'un commun accord avec Axel Kahn, qui dirigeait l'institut Cochin, et Christian Bréchet, alors directeur de l'Inserm, j'ai rejoint le centre Cavaillès, à l'École normale supérieure, à Paris. De là, je pouvais développer les aspects épistémologiques et philosophiques de mon travail tout en continuant, si possible, des collaborations avec des équipes d'expérimentateurs.

Après votre arrivée au centre Cavaillès, en 2003, comment êtes-vous parvenu à faire la démonstration expérimentale de vos prédictions ?

J'ai poursuivi ma collaboration avec les équipes qui s'intéressaient à ma théorie, en particulier celles d'Olivier Gandrillon, à l'École normale supérieure de Lyon, et d'Andrès Paldi à l'École pratique des hautes études, à Paris. Nous avons formé le groupe de recherche Stochagène qui a reçu un financement de l'Agence nationale de la recherche en 2012. Nous avons cosigné une série d'articles sur l'expression stochastique des gènes, dont l'un a fourni, en 2016, la démonstration expérimentale

du pic de variabilité précédant la différenciation cellulaire. Tout récemment encore, en novembre 2019, l'équipe d'Olivier Gandrillon a apporté une nouvelle preuve du rôle de la variabilité de l'expression des gènes dans la différenciation cellulaire (voir l'encadré page 61).

Au-delà de l'expérimentation, vous avez également réalisé des travaux de simulation reposant sur des automates cellulaires. Que nous apprennent ces travaux et quelle valeur accorder à leurs résultats ?

Ces travaux ont été possibles grâce à une collaboration avec un physicien de l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris (aujourd'hui Sorbonne Université), Bertrand Laforge. Nous avons réalisé des simulations numériques dont l'objectif était de montrer qu'un modèle de hasard-sélection peut expliquer la formation de structures organisées et reproductibles. Nous avons créé des automates cellulaires qui se différencient de façon aléatoire, mais qui se stabilisent en fonction de l'activité de synthèse des autres automates cellulaires. Les résultats, publiés en 2005, ont montré que des structures organisées stables émergent d'un équilibre entre la variation aléatoire intrinsèque des cellules et leur stabilisation par les conditions environnementales.

Une autre observation plus inattendue a retenu notre attention : la modification de certains paramètres entraîne la formation de bourgeonnements cellulaires qui évoquent un processus de cancérisation. Cette simulation simple montre donc qu'une prolifération cellulaire incontrôlée peut être consécutive à une rupture de l'équilibre entre la variation aléatoire intrinsèque des cellules et leur stabilisation par leur environnement. Il s'agit de simulations et non de cellules réelles, mais cela donne des idées pour orienter la recherche expérimentale. Et depuis la publication de ce travail, de nombreuses données expérimentales fondées sur divers modèles de cancers suggèrent très fortement qu'il existe un lien entre les interactions cellulaires et l'expression stochastique des gènes dans les processus de cancérogenèse.

Associer la cancérogenèse à un déséquilibre des interactions cellulaires rejoint l'approche évolutionniste des cancers. Quel lien faites-vous entre les mécanismes cellulaires de hasard-sélection et l'évolution darwinienne ?

Je considère que la sélection externe (darwinienne) et la sélection cellulaire sont interconnectées de façon causale. Habituellement, on sépare l'évolution des espèces (la phylogenèse) du fonctionnement des sociétés cellulaires impliqué dans le développement embryonnaire (l'ontogenèse). Avec ma théorie, les deux sont intimement liés puisque la structure tissulaire joue comme une contrainte sélective sur chaque

