

Sous la direction de Jean-Jacques Kupiec, Olivier
Gandrillon, Michel Morange, Marc Silberstein

Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique

ISBN : 978-2-84950-20-75

© Éditions Syllepse, février 2009.

69, rue des Rigoles, F-75020 Paris

www.syllepse.net / edition@syllepse.net

Reproduction interdite sans l'accord de l'éditeur.

Introduction

De la nécessité du hasard en biologie

Marc SILBERSTEIN, Jean-Jacques KUPIEC, Olivier GANDRILLON

On dit généralement que la conception épigénétique a vaincu le préformationnisme de manière décisive. Après tout, rien ne peut nous sembler plus insensé que l'image d'un homme minuscule au sein d'un spermatozoïde. Cependant, c'est vraiment le préformationnisme qui a triomphé, pour lequel il n'existe pas de différence essentielle, mais seulement de détails, entre la conception selon laquelle l'organisme est déjà formé dans l'œuf fertilisé et la conception selon laquelle le plan complet de l'organisme et toutes les informations nécessaires pour le spécifier y sont contenus – ce qui est une conception hégémonique dans les recherches sur le développement (Lewontin 2002 : 6, notre traduction).

Comment s'expriment les gènes au sein des cellules et comment, chez les organismes multicellulaires (dont l'espèce humaine), les cellules se différencient-elles ? Et comment, *in fine*, un organisme se constitue-t-il, avec ses types cellulaires différenciés formant des tissus organisés, dotés de morphologies et de métabolismes particuliers, donc fonctionnellement spécifiés ? Ces questions essentielles pour la biologie – et que d'aucuns pensaient définitivement réglées – sont au cœur de ce livre. Livre qui n'est pas un énième ouvrage de génétique faisant état de résultats déjà connus de tous, mais un recueil de textes visant à rendre compte de la fécondité d'une nouvelle approche de ces questions, alternative à celle, encore dominante, du programme génétique. Cette nouvelle approche repose sur l'expression stochastique (ou aléatoire) des gènes¹. Disons-le sans détours : ces dernières années, l'explosion des travaux portant sur la mise en évidence de l'ESG indique que la question principale ne semble déjà plus être celle des preuves de la stochasticité de l'expression génique, tant les données empiriques sont pléthores, mais (i) celle de la nature de

1. Expression dorénavant notée ESG.

la stochasticité du phénomène en question, (ii) celle de l'application de ce nouveau modèle à l'ensemble de la biologie moléculaire et cellulaire. Aussi, le titre du présent ouvrage – *Le hasard au cœur de la cellule*² – rend-il compte non d'une interrogation vague, encore moins d'une spéculation incertaine, mais de résultats expérimentaux fiables et éloquents, issus de travaux de recherches très récents. Dans ce livre, nous avons donc voulu rendre visibles et le plus clair possible pour les non-spécialistes les attendus et les données du problème – crucial pour la compréhension des phénomènes du vivant – de l'hérédité et du développement des organismes, tel qu'il est conçu au sein d'une nouvelle conception de l'expression génique pour laquelle, comme le disent Jérôme Glisse *et al.* dans ce livre, «l'importance du génome n'est pas niée, mais [celui-ci] n'est plus considéré comme le gouverneur omnipotent de l'organisme».

La littérature scientifique portant sur ce domaine est déjà abondante et les chercheurs impliqués dans ces travaux peuvent certes en prendre connaissance via les revues spécialisées, mais d'un abord très difficile pour quiconque n'y est pas directement impliqué. Il a donc fallu procéder à une synthèse de ces travaux on ne peut plus contemporains. Plusieurs chapitres de biologistes se chargent de cette tâche (chap. 1, 3, 5, 6), tout en veillant à replacer ces considérations novatrices dans le contexte de la biologie moléculaire classique, dans une dynamique épistémologique relevant soit de la continuité (notamment quant aux outils expérimentaux), soit de la rupture (théorique, méthodologique). Ce livre se veut aussi un lieu de dialogue entre biologistes – théoriciens ou expérimentateurs (la frontière étant d'ailleurs très peu évidente, voire guère revendiquée) – et philosophes des sciences. Nous avons donc choisi d'alterner les contributions des uns et des autres, indiquant ainsi une sorte d'intrication des questionnements, des problématiques, des méthodes, visant à concevoir au mieux, dans une tendancielle complétude disciplinaire, les tenants et aboutissants de l'ample question du hasard en biologie moléculaire et cellulaire.

Afin de rendre encore plus explicite la compréhension de l'enjeu des recherches exposées ici, il n'est pas inutile de donner aux lecteurs non biologistes quelques rudiments au sujet des principales étapes de la machinerie cellulaire, telles qu'elles sont établies par la biologie moléculaire classique³ (appelons-la BMP : biologie moléculaire programmiste),

2. Il s'agit de la publication des actes du colloque du Centre Cavaillès qui s'est tenu à l'École normale supérieure le 22 janvier 2008, organisé par Olivier Gandrillon, Jean-Jacques Kupiec, Michel Morange.

3. Par ailleurs, la plupart des termes techniques sont définis en notes de bas de pages, dans les articles où cela s'imposait et non dans un glossaire général, en fin d'ouvrage. Ce choix a sans doute comme

celle-là même que les biologistes dont on parle dans ce livre cherchent à transformer en ce que nous nous permettrons de qualifier de «biologie moléculaire non programmiste» (BMNP). Contrairement à ce que laissent entendre les expressions courantes, et pas seulement sous les plumes incompetentes ou paresseuses, de «gène du cancer», «gène de la mucoviscidose», «gène de l'obésité», etc., les gènes codent pour des protéines – et sûrement pas pour des entités dont la caractérisation selon une causalité linéaire en termes de macromolécules biologiques n'est pas encore connue ! En effet, le fait d'établir une corrélation entre deux éléments (le gène et le caractère phénotypique) ne démontre pas par lui-même le lien de causalité qui les unit. L'expression des gènes est donc le mécanisme par lequel un gène (*i.e.* une séquence de nucléotides) produit une protéine, via une série d'étapes compliquées dont nous ne donnerons que les moments les plus importants.

Cette expression génique se fait de manière différenciée, ou spécialisée, chez les organismes multicellulaires. Chez ces organismes, tous les gènes ne sont pas transcrits, c'est-à-dire que tous les gènes ne vont pas donner naissance à une protéine (synthèse des protéines). Les cellules de ces organismes sont spécialisées et, par exemple, les cellules du foie expriment des protéines différentes des cellules nerveuses, musculaires, etc. C'est un aspect important du phénomène de différenciation cellulaire.

La synthèse des protéines comprend deux étapes principales : (i) la transcription et (ii) la traduction. (i) La transcription est l'étape de synthèse de l'ARNm, molécule intermédiaire entre l'ADN codant (pour le dire rapidement) et la protéine finale. C'est une copie d'une portion de l'ADN présent dans le noyau. Ceci fait, il faut que la cellule traduise le transcrit en protéine. C'est l'étape de traduction (ii) : une fois que le brin d'ARNm a atteint le cytoplasme, lieu de la traduction, il se fixe à une structure appelée ribosome, qui va assembler une séquence d'acides aminés en fonction de l'information contenue dans l'ARNm. Le ribosome parcourt le brin d'ARNm et, via un ARN de transfert (ARNt), ajoute un acide aminé à la protéine en cours de fabrication selon l'information lue. Lorsque la protéine est complète, le ribosome se détache de la protéine et du brin d'ARNm, et la protéine est libérée dans la cellule, puis d'autres mécanismes se chargent de son transport. Ce schéma – rappelons-le, simplifié à l'extrême – indique néanmoins que l'expression des gènes semble relever d'un ordre scrupuleux, un peu à la façon dont un programme d'or-

conséquence d'introduire quelque redondance, mais il a surtout l'avantage de permettre des éventuelles différences de définition des mêmes vocables, et ce en fonction du contexte d'énonciation.

dinateur se comporte, l'ensemble de ces opérations étant réalisées selon les informations contenues dans l'ADN, d'où la notion de programme génétique. Dans cette conception, l'ordre produit de l'ordre. Une information (génétique) conforme les protéines qui elles-mêmes conforment les organismes. La question de l'origine de cet ordre sous-jacent reste une énigme majeure. C'est là le cœur du problème traité dans ce livre.

Dans le premier chapitre, « Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire », **Thomas Heams** (biologiste moléculaire) rend compte des réticences des biologistes moléculaires à reconnaître le *fait* stochastique dans le phénomène de la différenciation cellulaire, ainsi que des moyens dont on dispose, depuis peu, pour en affirmer la réalité. C'est la notion de « *programme* génétique » qui est visée ici, car sa portée théorique semble en voie d'épuisement. En effet, il existe depuis longtemps de nombreux indices que les thèses du « déterminisme génétique », du « tout génétique » – la légende des gènes, pour reprendre une expression de Gérard Lambert (2006) –, du strict ajustement des paramètres du fonctionnement cellulaire, de la stéréospécificité des molécules biologiques, de la parfaite régulation, architecture et précision des voies de signalisation, etc., sont des simplifications excessives des processus du vivant⁴. Mais comme le remarque Thomas Heams, gardons-nous, rétrospectivement, de railler cette conception, dont l'importance fut capitale dans l'histoire de la biologie. En revanche, il convient davantage de s'interroger sur les inerties qui ralentirent – ralentissent encore – la transition entre les deux conceptions, celle du programme génétique et celle de l'ESG. Si des écueils conceptuels ou sociologiques un peu suspects sont à discerner, il en existe un de type technique, méthodologique qui explique en grande partie, mais pas exclusivement, la prévalence de la première conception : pendant longtemps, il fut impossible de procéder à des analyses sur cellules isolées pour mettre en évidence les variations stochastiques entre cellules, et les résultats expérimentaux portaient sur des ensembles de cellules, produisant donc des données moyennées. La variabilité intercellulaire – le résultat empirique majeur qui emporte dorénavant la conviction de nombreux spécialistes du sujet – était ainsi éliminée. (Comme le note aussi Francesca Merlin, au chap. 7, il fut une époque où la variabilité phénotypique pourtant dûment observée était ignorée, considérée comme du « bruit » insignifiant.) Or l'irruption massive de

4. Nous ne doutons en aucun cas que la science – théorisation, modélisation – est une nécessaire simplification du réel, une approche asymptotique de la réalité. C'est justement pour cela que la biologie doit se doter sans répit des moyens les plus appropriés pour s'extirper des explications trop lacunaires.

moyens d'analyse fine des *individus cellulaires*, si l'on peut dire, est le facteur déclenchant de la révolution scientifique qui a lieu, actuellement, en biologie moléculaire. Cependant, Thomas Heams remarque judicieusement que des théories mettant l'accent sur la dimension aléatoire de l'expression génique, ainsi que des techniques d'analyse des cellules, existent depuis longtemps, et que certains outils de laboratoire aptes à déceler la variabilité entre cellules individuelles (cytométrie de flux) sont même concomitants de l'essor de la biologie moléculaire⁵. Pourtant, ces idées et les premiers résultats alternatifs par rapport aux données de la théorie principale furent ignorés. Belle illustration, pour l'historien des sciences, du fait que la prégnance excessive d'une théorie – celle du programme génétique, en l'occurrence – peut produire des effets préjudiciables au déploiement d'idées différentes au sujet d'un même phénomène à expliquer, et que la confrontation des faits expérimentaux aux théories concurrentes ne relève pas d'une procédure décisionnelle si simple, claire, évidente, et fluide que ce que l'on décrit fréquemment, souvent *a posteriori*⁶. Dans son récit liminaire de l'essor difficile de la théorie de l'ESG, Thomas Heams évoque une question épistémologique intéressante – et donc nous en profitons pour la développer quelque peu –, celle de l'expérience cruciale⁷. Les premiers résultats allant à l'encontre de la

5. Sur cette histoire, on lira avec profit Morange (2003).

6. En partie sans doute à cause de ce qu'on appelle, à la suite de Quine (1953), la sous-détermination des théories par les faits. Deux théories différentes, voire contradictoires, peuvent être d'accord sur un même ensemble de données observables (ici, entre autres, la présence de certains types de macromolécules, du code génétique, de processus de transcription, de traduction, de différenciation, etc.).

7. Le physicien Pierre Duhem la définit ainsi : « Supposez, en particulier, que deux hypothèses seulement soient en présence ; cherchez des conditions expérimentales telles que l'une des hypothèses annonce la production d'un phénomène et l'autre la production d'un phénomène tout différent ; réalisez ces conditions et observez ce qui se passe ; selon que vous observerez le premier des phénomènes prévu ou le second, vous condamnerez la seconde hypothèse ou la première ; celle qui ne sera pas condamnée sera désormais incontestable ; le débat sera tranché, une vérité nouvelle sera acquise à la science. Telle est là preuve expérimentale que l'auteur du *Novum Organum* a nommée "fait de la croix", en empruntant cette expression aux croix qui, au coin des routes, indiquent les divers chemins » (Duhem 1906 : 309). Sa critique de la portée systématique de l'expérience cruciale a été reprise par Quine en 1953 (thèse de Duhem-Quine). Si une expérience ne peut prétendre à être cruciale, ce n'est pas tant pour une raison empirique (faire tous les tests et contrôles souhaitables pour éliminer ce qui relèverait des défaillances expérimentales) que pour une raison épistémologique profonde : la solidarité logique des énoncés nodaux et auxiliaires d'une théorie, et des théories adjacentes, elles-mêmes soumises, par contiguité, à cette interrelation qui forme un réseau, le réseau théorique. La mise en défaut d'une hypothèse via une expérience particulière ne concerne pas uniquement cette hypothèse principale, mais aussi *toutes* les hypothèses qui font corps avec elle, fussent-elles implicitement admises comme un arrière-plan de connaissance *dont on ne discute plus*. Par exemple, hypothèse principale : le gène *x* code pour la protéine *p*. Hypothèse d'arrière-plan de niveau 1 (parmi tant d'autres) : les gènes sont localisés dans le noyau de la cellule. Hypothèse d'arrière-plan de niveau 2 : la cellule est l'unité fondamentale de l'organisme. Etc. Hypothèse d'arrière-plan de niveau *n* le plus lointain : les atomes sont

théorie prépondérante (BMP) pouvaient être regardés avec perplexité, et il aurait semblé quelque peu incongru d'opérer immédiatement un mouvement de basculement théorique. Ce n'est pas une expérience cruciale qui pouvait remettre en cause la conception dominante (et qui l'était en très grande partie pour de très bonnes raisons). Mais, depuis quelques années, l'accumulation des données, conjointement aux défaillances de plus en plus évidentes de la théorie du programme (l'exemple de la cancérogenèse est patent, comme le montre Jean-Pascal Capp, dans le chapitre qu'il consacre à cette question) et aussi à une assise théorique forte – celle issue des réflexions des critiques du programme génétique et du déterminisme génétique (sur ce terme, voir plus bas) –, conduisent indiscutablement à introduire une nouvelle conception du vivant, dans laquelle l'aléatoire n'est plus conçu comme du « bruit » (cf. notamment le chap. 7), mais comme un facteur intrinsèque et déterminant.

Aussi, Thomas Heams analyse l'essor et l'abondance très récente de la littérature scientifique dans laquelle l'ESG est étudiée. Il en arrive ensuite au cœur de son propos : la caractérisation biologique de l'expression stochastique des gènes, avec notamment les questions considérables de l'héritabilité de l'ESG (l'ESG est aussi un phénotype !) et de ses causes. Il insiste sur les « causes topologiques » – ceci est extrêmement important en regard de ce qui constitue le noyau théorique, voire métaphysique, de la théorie du programme génétique, à savoir l'information, notion controversée, aux contours souvent indécis⁸ – et aborde le problème du contrôle de l'ESG, posant à nouveaux frais une question centrale en sciences et en philosophie des sciences, celle de l'organisation et de la reproductibilité des structures (ici biologiques) à partir d'entités constitutives présentant des caractéristiques aléatoires. C'est principalement pour ces raisons que son chapitre se veut prolégomènes du reste du livre ; il en constitue une introduction fort éclairante quant au travail de la science biologique en acte.

Les sciences probabilistes, bien entendu, font appel au calcul des probabilités. Dans le chapitre 2, « De la diversité des probabilités », **Thierry**

régis par des lois physiques décrits dans le cadre de théories T, T1, T2, etc. A quoi il faut ajouter des hypothèses d'arrière-plan concernant les appareillages de mesure ou de préparation du matériel expérimental (microscope, spectromètre, etc.), et les théories qui les expliquent (par exemple, les mêmes T, T1, T2, etc., de la physique qui s'appliquent aux atomes composant les biomolécules)... La leçon épistémologique a en tirer serait qu'il faut parfois se méfier des évidences dans nos connaissances d'arrière-plan. En ce qui concerne la question centrale de ce livre, une connaissance d'arrière-plan considérée comme intangible était, entre autres, que l'ordre ne peut que venir de l'ordre, que le profil d'expression d'un gène donné dans un milieu donné réputé homogène était unique, etc.

8. Sur ce point, cf. Segal (2003 : chap. 7, « L'information et le vivant : aléas de la métaphore informationnelle »).

Martin (philosophe des sciences) nous éclaire sur les diverses interprétations des probabilités. Ce ne sont pas ici les modalités calculatoires, mathématiques, qui sont exposées, mais les interprétations de la signification du calcul des probabilités. C'est donc, en une certaine manière, la question de l'applicabilité des probabilités qui est posée ici – « Elle est un instrument de mesure, et son usage réfléchi exige que l'on sache ce que l'on mesure, et donc à quel objet on applique l'instrument » (Martin, ce volume) – et non celle de l'ontologie du probable. Cependant, cette interrogation est indéniablement épistémologique, en ce qu'elle porte principalement sur la distinction entre probabilité épistémique⁹ et probabilité physique¹⁰. Comme le montre Thierry Martin, les combinaisons conceptuelles des différentes interprétations des probabilités sont plus nombreuses et subtiles que certaines oppositions terme à terme le laissent croire. De même, on comprend que les interprétations en jeu ne sont pas nécessairement opposables, ou assimilables, en ce qu'elles n'opèrent pas aux mêmes niveaux ; en un mot, celui de l'*événement* pour la probabilité physique ou celui du *jugement* pour la probabilité épistémique. Ces précisions sont utiles pour une étape déjà en cours, mais certainement à renforcer à l'avenir, quand il s'agira de statuer sur la nature ou l'ontologie du probabilisme décelé au cœur de la cellule. (On verra ce qu'en dit Francesca Merlin au chap. 7.)

Le chapitre 3, « Mécanismes moléculaires et fonction biologique de la variabilité de l'expression génique à l'échelle de la cellule unique : une approche systémique », d'**Antoine Coulon** (biomathématicien), **Guillaume Beslon** (bioinformaticien), **François Chatelain** (chimiste), **Alexandra Fuchs** (biologiste moléculaire), **Olivier Gandrillon** (biologiste moléculaire), **Mathieu Gineste** (biologiste), **Jean-Jacques Kupiec** (biologiste moléculaire), **Camila Mejia-Perez** (biologiste) et **Andras Paldi** (biologiste moléculaire), outre qu'il récapitule les principaux arguments en faveur de l'ESG, expose les recherches *en cours* que cette équipe pluridisciplinaire consacre « non [pas au] niveau d'expression des gènes mais [aux] *variations* de ce niveau » (Coulon *et al.*, ce volume). L'enjeu de cette recherche est capital. En effet, il s'agit de faire passer l'expression stochastique des gènes du statut de simple bruit de fond à celui de paramètre physiologique qui varie quantitativement au cours des processus cellulaires, et dont la corrélation avec d'autres paramètres éclaire le fonctionnement de la cellule. On assiste ici au démarrage d'un nouveau programme de

9. La probabilité épistémique reflète nos incertitudes sur la connaissance du phénomène étudié.

10. La probabilité physique reflète une propriété intrinsèque au phénomène étudié.

recherche qui forge sa propre méthodologie en rupture avec l'approche programmatrice traditionnelle qui reste toujours au niveau de l'analyse qualitative : pour tout phénomène, cherchez le gène ou la protéine spécifique sous-jacente (ou la combinaison spécifique).

De plus, il est important d'insister ici, exemple à l'appui, que la pluridisciplinarité est un impératif méthodologique pour qui veut travailler sur cette thématique ou selon les réquisits de la biologie des systèmes. Des technologies logicielles (simulation informatique), des nanotechnologies, des mathématiques appliquées (modélisation), des technologies d'acquisition de données sur des objets infimes ou des processus extrêmement fugaces, etc., sont ici requises. Autre remarque d'importance : ces travaux, dont nous avons ici un exemple détaillé, s'inscrivent dans le cadre d'une biologie des systèmes (cf., entre autres, Kupiec *et al.* 2008) qui n'est pas sans rappeler, à des échelles temporelles et spatiales très différentes, les velléités de la biologie intégrative macroscopique. Il s'agit de rendre compte d'un phénomène (l'expression des gènes) dont on pense qu'il n'est pas déterminé par un mécanisme unique (ce qu'il est convenu d'appeler le « réductionnisme génétique », selon lequel tout en biologie est, en dernière analyse, expliqué par le code génétique et les mécanismes de traduction et de transcription), mais qu'il ne peut recevoir d'explication adéquate que dans le cadre d'une physico-chimie de la cellule prenant en compte les contraintes topologiques, conformationnelles, structurelles, etc., des compartiments cellulaires et leurs interactions (sur ce point, cf. aussi le chapitre de Thomas Heams). Le métabolisme cellulaire est à la fois un produit de l'expression des gènes mais aussi un paramètre, fluctuant sans cesse – cependant tendanciellement « lissé » –, qui agit en retour sur l'expression des gènes.

Enfin, comme l'indiquent les auteurs dans leur conclusion, tout ceci aura sans doute des répercussions pratiques dans la compréhension des pathologies, notamment le cancer, rejoignant ainsi les préoccupations des chercheurs travaillant dans ce domaine qui ne se satisfont plus de la théorie dominante, la théorie de la mutation somatique. Le chapitre 6 développe largement ces considérations.

La critique d'une science, ici la génétique, se fait « de l'intérieur », par les travaux des scientifiques, mais aussi « de l'extérieur », par l'examen philosophique, épistémologique des vocables usuels de telle ou telle discipline. C'est ce à quoi s'emploie **Jean Gayon** (philosophe des sciences) dans le chapitre 4, « Déterminisme génétique, déterminisme bernardien, déterminisme laplacien ». Ainsi, dans les débats sur la génétique, il est souvent question du décrié « déterminisme génétique », c'est-à-dire la

thèse voulant que « l'état futur d'un organisme est prédictible sur la base de sa composition génétique » (Gayon, ce volume), fréquemment assimilé au tout aussi décrié « réductionnisme génétique » (assimilation induite, *ibid.*). Jean Gayon montre l'inanité du déterminisme génétique, tel qu'il est entendu usuellement. Remarquons à cet instant qu'il serait plus problématique d'inférer spécieusement que la mise en cause scientifique, via la théorie de l'ESG, du déterminisme génétique entraîne *ispo facto* la récusation des instances ontologiques, ou des principes régulateurs, ou des opérateurs de connaissance, que sont le déterminisme, au sens d'une doctrine qui affirme qu'il y a toujours des causes rationnelles aux phénomènes et le réductionnisme, au sens d'un réductionnisme théorique et méthodologique qui affirme la nature matérielle, physico-chimique, sous-jacente à tous les phénomènes et la nécessité d'utiliser une méthode analytique pour les étudier¹¹. (En revanche, il est patent que l'ESG frappe de caducité les annonces à la rodomont des découvreurs du « gène » de l'alcoolisme, de la violence, de la criminalité, de l'homosexualité, etc.) Nous n'avancerons pas ici sur le terrain mouvant de la mécanique quantique, ce socle-là n'étant pas aussi solide, loin s'en faut, que beaucoup de physiciens l'allèguent. En restant dans le cadre du déterminisme de la physique classique, on peut concevoir ainsi, en ce qui concerne la biologie, que c'est la multitude des causes – et la multitudes des entités sur lesquelles il y a des actions – qui produisent *un effet* de stochasticité dans la cellule, comme c'est le cas des phénomènes liés à l'agitation brownienne des molécules. On retrouve de la sorte le hasard cournotien : le hasard est la rencontre de deux séries causales indépendantes. Or, dans une cellule, c'est une trivialité, les séries causales et les événements (les entités, les processus) sont innombrables.

Le chapitre 5 de **Jérôme Glisse** (bioinformaticien), **Laurent Le Guillou** (physicien), **Bertrand Laforge** (physicien) et **Jean-Jacques Kupiec** (biologiste moléculaire) porte sur « la simulation informatique du modèle darwinien de la différenciation cellulaire ». L'argument qui a longtemps été opposé à ce modèle est un argument théorique de principe, posé *a priori*, consistant à affirmer l'impossibilité de créer des structures tissulaires ordonnées et reproductibles par un mécanisme stochastique. Ces auteurs ont créé un modèle minimal de différenciation mettant en jeu des cellules virtuelles. Dans ce modèle une cellule se différencie avec une probabilité qui dépend de son environnement constitué par les autres cel-

11. Surtout si le réductionnisme est abandonné au profit du holisme, notion sans doute encore plus problématique (au sens où elle pose davantage de problèmes qu'elle n'en résout).

lules et les molécules qu'elles synthétisent. Les résultats des simulations sont particulièrement significatifs. Elles aboutissent de manière reproductible à la formation d'une structure tissulaire organisée en bicouche. De plus, elles démontrent une propriété non triviale du modèle darwinien de différenciation : les structures tissulaires cessent de croître spontanément sans qu'aucune instruction d'arrêt de croissance n'ait été spécifiée dans le programme informatique. Le modèle darwinien possède donc des propriétés essentielles que l'on attend d'une théorie de l'embryogenèse. Cela ne démontre certes pas sa validité *per se* dans les organismes réels, mais cela démontre sa plausibilité et cela réfute l'opposition de principe postulée contre une théorie stochastique de l'embryogenèse.

Dans le passionnant chapitre 6, « Le rôle de l'expression aléatoire des gènes dans la cancérogenèse », **Jean-Pascal Capp** (biologiste moléculaire), montre l'intérêt d'un changement de perspective théorique pour la compréhension du cancer. Le cancer n'est alors plus compris comme la seule résultante d'altérations de gènes (oncogènes), mais comme l'effet de l'interaction de nombreuses causes moléculaires, cytologiques, histologiques. Cela débouche sur une nouvelle conception dans laquelle le rôle des mutations n'est pas nié, mais ne constitue plus la cause unique et initiale obligatoire. C'est l'équilibre global de l'organisme qui devient le facteur fondamental contrôlant la prolifération des cellules. Lorsqu'il est altéré, cela entraîne une prolifération cellulaire et une expression stochastique des gènes incontrôlés. Dans ce processus, les mutations participent à la destruction de l'équilibre global et à l'aggravation du phénotype cancéreux. L'intérêt de l'analyse de Jean-Pascal Capp, outre les conséquences médicales possibles à long terme, est de pouvoir réconcilier, parce qu'il intègre le rôle de l'ESG, les nombreuses données expérimentales qui démontrent le rôle du micro-environnement cellulaire dans la cancérogenèse avec les données non moins nombreuses qui démontrent l'implication des mutations. Cela permet ainsi, tout en acceptant pleinement le rôle de la structure globale de l'organisme, d'éviter de régresser vers une conception holiste.

À l'issue de cet ouvrage, il est entendu que la piste théorique et expérimentale de l'ESG est extrêmement fructueuse quand il s'agit d'expliquer des phénomènes biologiques aussi importants que le développement (chap. 1 et 5) ou de pallier les insuffisances de modèles concurrents, dans l'étude du cancer par exemple (chap. 6). Les techniques, les méthodes, les modèles, etc., l'ensemble des dispositifs aptes à rendre compte de l'ESG – et à réfuter la thèse du programme génétique et le déterminisme génétique – sont en place et les données expérimentales s'accumulent.

Mais, un autre chantier conceptuel s'ouvre, celui de l'interprétation des probabilités (chap. 2) en jeu dans les théories et modèles de l'ESG. Dans le chapitre 7, qui clôt ce livre, **Francesca Merlin** (philosophe des sciences) prend parti « pour une interprétation objective des probabilités dans les modèles stochastiques de l'expression génétique ». Selon ses termes, elle insiste « sur la question [...] de la nature des probabilités, qui consiste à se demander si les probabilités dans les modèles stochastiques de l'expression génétique sont épistémiques, c'est-à-dire qu'elles portent sur les connaissances des biologistes au sujet de ce processus intracellulaire, ou objectives, c'est-à-dire qu'elles rendent compte de certaines caractéristiques propres à l'expression des gènes ». Comme elle le précise, il s'agit tout autant d'une enquête philosophique que scientifique (« une question d'ordre empirique et méthodologique »).

Ce travail d'analyse des probabilités impliquées dans l'ESG s'inscrit, selon Francesca Merlin, dans une démarche heuristique inhérente à la poursuite de l'enquête scientifique : « De manière générale, postuler des variables cachées afin de les découvrir est une pratique essentielle pour le progrès théorique de la recherche scientifique car elle pousse à enquêter sur les causes de résultats inattendus. Dans le cas qui nous concerne, une interprétation épistémique des probabilités concernant le processus d'expression génétique pourrait amener les biologistes à postuler des composants et des interactions moléculaires cachés afin de les découvrir et, en cas de réussite, afin de fournir une description et une explication plus complètes de l'expression des gènes. » Et en effet, ces diverses réflexions conduisent fort probablement à une conclusion assez typique en histoire et philosophie des sciences, dès lors qu'on se penche sur la question du déterminisme et de l'indéterminisme. Exhiber des états probabilistes de tel ou tel phénomène n'implique pas obligatoirement que leur stochasticité – fût-elle endogène – soit inhérente à un indéterminisme sous-jacent irréductible. Le hasard impliqué par les données expérimentales obtenues jusqu'à présent est un hasard brownien lié à l'agitation thermique et non un hasard d'origine quantique. Il induit des variations de concentration et d'activité des protéines et perturbe ainsi l'une ou plusieurs des étapes de la synthèse des protéines.

Deux interprétations de la probabilité en biologie cellulaire sont ici possibles : soit le vivant reste soumis à un déterminisme sous-jacent mais qui ne peut s'appréhender qu'en utilisant les concepts probabilistes du fait de la multiplicité et la complexité des chaînes causales qu'il implique ; soit ce même vivant est fondamentalement indéterministe et l'utilisation des concepts probabilistes ne fait que refléter son ontologie.

Une position comme celle de Francesca Merlin – qui cependant opte pour une position où les probabilités des modèles de l'ESG sont objectives au sens où elles informent sur l'*événement* physique et non sur les lacunes du *jugement* (cf. cette distinction au chap. 2) – permet sans doute de ne pas brûler les étapes conceptuelles, en ce qu'elle commence par éclairer les éléments du débat qui sont les plus à notre portée, puisque les outils d'exploration (empiriques et épistémologiques) sont disponibles ou en cours de développement.

Que conclure, face à cet état de l'art ?

1) Sans doute, comme nous venons de le suggérer, que le débat déterminisme/indéterminisme en biologie n'est pas clos, notamment pour des raisons de sous-détermination de la théorie par les faits.

2) Que cela n'influe pas fondamentalement sur la nécessité (épistémique) de l'utilisation des concepts probabilistes en biologie.

3) Que ce qu'il y a d'étonnant, d'un point de vue historique, c'est l'attitude passée de la plupart des biologistes moléculaires voyant les variants phénotypiques des types cellulaires étudiés comme des *faits* négligeables, des débuts ou des queues de courbe de Gauss. Ainsi, subrepticement, dans cette science de pointe, ce fut le retour – et le maintien au-delà du raisonnable – d'une pensée programmiste conduisant à l'essentialisme dans le même temps que cette pensée était grandement évacuée d'autres domaines importants de la biologie, la systématique et la biologie évolutive. Un des intérêts des approches envisagées ici est qu'elles permettent aussi de repenser les objets de la biologie de l'évolution, en rejoignant des réflexions assez similaires menées par les phylogénéticiens. Ainsi, la rencontre de ces domaines pourraient donner lieu à un très fructueux « néo-néo-néodarwinisme¹² », une nouvelle théorie synthétique de l'évolution, loin des fumeux postdarwinismes.

4) Que l'on doit s'attendre à une vaste reconfiguration de la biologie moléculaire et cellulaire, dans laquelle l'ESG devrait être la théorie standard¹³, ce qui permettra de développer les tests expérimentaux dans tous les domaines de la discipline, depuis les questions de biologie fondamentale jusqu'aux sciences appliquées, avec notamment la question de la portée thérapeutique des modèles issus de l'ESG.

12. Historiquement, le néodarwinisme est la théorie d'August Weismann. Puis vint la théorie synthétique de l'évolution (improprement et trop souvent appelée néodarwinisme), qui intègre les apports de la génétique des populations et de la paléontologie, etc., vers le milieu du 20^e siècle.

13. Lire également Kupiec (2008). Il y expose et développe sa théorie de l'ontophylogénèse, laquelle conjoint ces deux phénomènes (ontogénèse et phylogénèse).

5) Que si la BMP a trop facilement clamé (attention, nous ne disons pas que c'est le fond de son propos scientifique, mais peut-être la surface du discours) la « fin » de l'œuvre de dévoilement des « secrets de la vie », il est du devoir, social, pour l'ESG, de ne pas céder à de tels accès de grandiloquence. Certes, nous parlons volontiers dans ces lignes de « révolution » scientifique à propos de l'ESG. Serions-nous ainsi dérogoire à la clause de prudence que nous venons d'indiquer ? Non, car il n'est pas question ici du « livre de la vie » et autres promesses inconsidérées faites il y a peu par ceux qui croyaient à l'éradication des maladies et à la dissolution des énigmes du vivant dès lors que serait séquencée l'intégralité du génome humain. Au contraire – c'est une sorte de *leitmotiv* des études menées sous la tutelle théorique de l'ESG –, l'audace de l'assertion centrale de cette théorie n'a d'égal que l'humilité cognitive avec laquelle il faut envisager la refondation d'une science aussi considérable que la biologie.

6) Que l'ESG est une théorie plus parcimonieuse que la théorie du programme génétique, car elle met en jeu des entités (les molécules) dotées de propriétés variationnelles aléatoires en lieu et place d'un mécanisme (au sens philosophique du terme) dont les multiples éléments doivent se combiner d'une façon précisément déterminée.

7) Que, peut-être, faudrait-il, symboliquement, appeler ces sciences de la cellule en réutilisant un ancien nom certes, mais hautement significatif : la « physico-chimie (variationnelle) du vivant ». On y repère que cette biologie, grâce à ce terme de physico-chimie, n'est plus géno-centrique ; qu'elle se focalise sur les interactions des multiples classes moléculaires en jeu dans une cellule ; qu'elle s'intéresse non plus principalement à l'information génétique, mais aussi aux paramètres topologiques, conformationnels, voire mécaniques, en un mot matériels, de la cellule ; qu'elle est régie par les mêmes lois que la physique ; enfin qu'elle met l'accent sur la variation, processus indissociable à la notion même de vie, condition *sine qua non* de l'évolution darwinienne.

Références bibliographiques

- DUHEM Pierre (1906), *La théorie physique, son objet et sa structure*, Paris, Éditions Rivière.
- KUPIEC Jean-Jacques, LECOINTRE Guillaume, SILBERSTEIN Marc & VARENNE Franck (dir.) (2008), *Matière première, revue d'épistémologie et d'études matérialistes*, n° 3/2008 : « Modèles, simulations, systèmes », Paris, Syllepse.
- KUPIEC Jean-Jacques (2008), *L'origine des individus*, Paris, Fayard.
- LAMBERT Gérard (2006), *La légende des gènes. Anatomie d'un mythe moderne*, Paris, Dunod.

- LEWONTIN Richard (2002), *The Triple Helix: Gene, Organism, and Environment*, Cambridge, Harvard University Press.
- MORANGE Michel (2003), *Histoire de la biologie moléculaire*, Paris, La Découverte.
- QUINE Willard Van Orman (1953), *From a logical point of view*, Cambridge, Harvard University Press.
- SEGAL Jérôme (2003), *Le zéro et le un. Histoire de la notion scientifique d'information au 20^e siècle*, Paris, Syllepse.

Les auteurs :

Jean-Jacques Kupiec est biologiste moléculaire et épistémologue (Centre Cavallès, Ecole normale supérieure, Paris) et vient de publier *L'origine de l'individu* (Fayard, 2008). **Guillaume Beslon** est bioinformaticien à l'INSA-Lyon. **Jean-Pascal Capp** est biologiste moléculaire au CNRS, université de Toulouse 3. **François Chatelain** est chimiste (Cytos SA). **Antoine Coulon** est bioinformaticien à l'INSA-Lyon. **Alexandra Fuchs** est biologiste moléculaire (Cytos SA). **Olivier Gandrillon** est biologiste moléculaire à l'université Lyon 1. **Jean Gayon** est historien et philosophe de la biologie à l'université Paris 1 (IHPST). **Mathieu Gineste** est biologiste moléculaire à l'université Lyon 1. **Jérôme Glisse** est bioinformaticien au Laboratoire de physique nucléaire et des hautes énergies, université Paris 6. **Thomas Heams** est biologiste moléculaire à AgroParisTech. **Bertrand Laforge** est physicien au Laboratoire de physique nucléaire et des hautes énergies, université Paris 6. **Laurent Le Guillou** est physicien au Laboratoire de physique nucléaire et des hautes énergies, université Paris 6. **Thierry Martin** est philosophe à l'université de Besançon et à Paris 1 (IHPST). **Camila Mejia-Perez** est biologiste à l'université Claude Bernard, Lyon. **Francesca Merlin** est philosophe de la biologie à l'université Paris 1 (IHPST). **Michel Morange** est biologiste moléculaire et historien de la biologie à l'ENS Paris et dirige le Centre Cavallès de l'Ecole normale supérieure. **Andras Paldi** est généticien au Généthon, Evry. **Marc Silberstein** dirige la collection « Matériologiques » et participe aux travaux du Centre Cavallès de l'Ecole normale supérieure.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	4
Marc Silberstein, Jean-Jacques Kupiec, Olivier Gandrillon	
<i>De la nécessité du hasard en biologie</i>	
Chapitre 1	19
Thomas Heams	
<i>Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire</i>	
Chapitre 2	43
Thierry Martin	
<i>De la diversité des probabilités</i>	
Chapitre 3	59
Antoine Coulon, Guillaume Beslon, François Chatelain, Alexandra Fuchs, Olivier Gandrillon, Mathieu Gineste, Jean-Jacques Kupiec, Camila Mejia-Perez, Andras Paldi	
<i>Mécanismes moléculaires et fonction biologique de la variabilité de l'expression génique à l'échelle de la cellule unique : une approche systémique</i>	
Chapitre 4	79
Jean Gayon	
<i>Déterminisme génétique, déterminisme bernardien, déterminisme laplacien</i>	
Chapitre 5	93
Jérôme Glisse, Laurent Le Guillou, Bertrand Laforge, Jean-Jacques Kupiec	
<i>Simulation informatique du modèle darwinien de la différenciation cellulaire</i>	
Chapitre 6	127
Jean-Pascal Capp	
<i>Le rôle de l'expression aléatoire des gènes dans la cancérogenèse</i>	
Chapitre 7	153
Francesca Merlin	
<i>Pour une interprétation objective des probabilités dans les modèles stochastiques de l'expression génétique</i>	
Index des noms	185
Les auteurs	189