



HAL
open science

François Jacob : oser la pensée, oser l'action

Jean Francois Daniel Nicolas

► **To cite this version:**

Jean Francois Daniel Nicolas. François Jacob : oser la pensée, oser l'action. Hommage à François Jacob - Co - organisé par l'Institut Pasteur et l'Académie des Sciences, Institut Pasteur; Académie des Sciences, Jan 2015, Paris, France. hal-01984808

HAL Id: hal-01984808

<https://hal.science/hal-01984808>

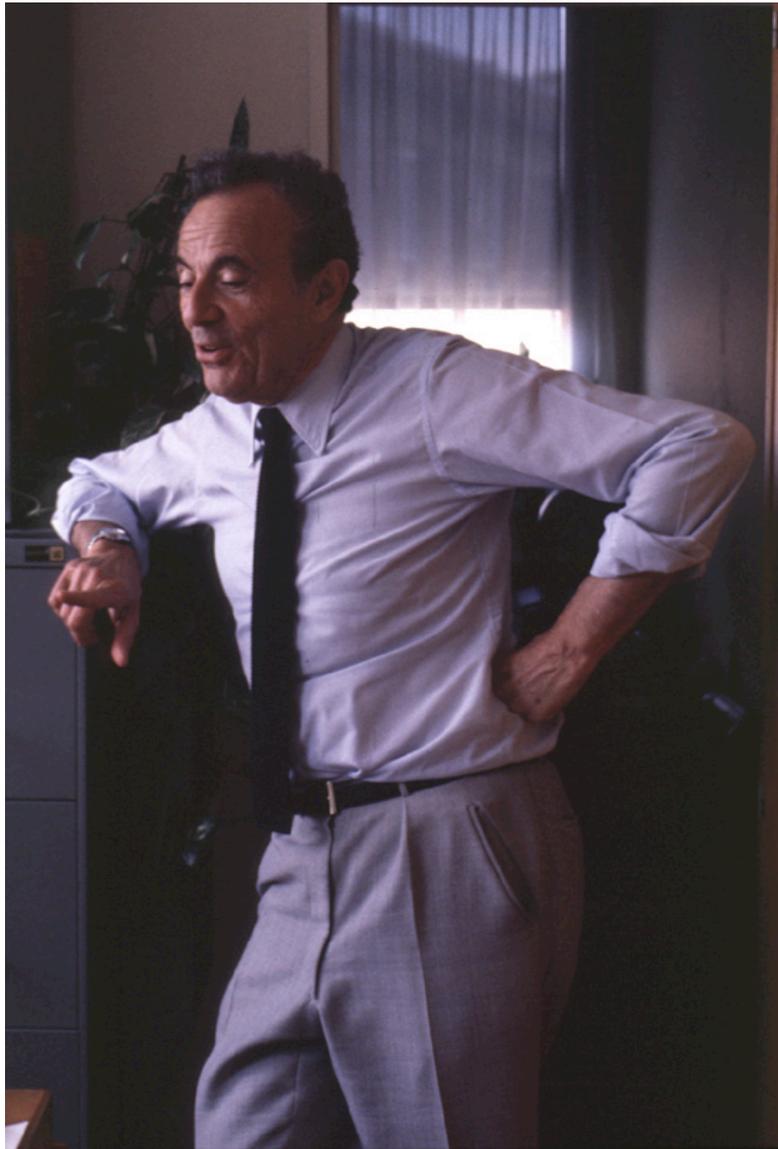
Submitted on 17 Jan 2019

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.

Hommage à François Jacob - 27 Janvier 2015
Co - organisé par l'Institut Pasteur et l'Académie des Sciences

« François Jacob : oser la pensée, oser l'action »
Jean-François Nicolas



**L'Histoire est traversée de personnages qui parlent directement à l'Histoire.
François Jacob est l'une de ces personnes
(Photo JR Rubenstein, collection personnelle).**

En ce jour d'hommage à François Jacob c'est pour moi un très grand honneur que de partager avec vous, quelques réflexions –loin de toute démarche épistémologique– sur sa contribution à la biologie du développement.

Celle-ci ne commença pas en 1972 lorsqu'il décida de se consacrer au développement précoce de la souris mais bien avant, dès 1961, comme l'attestent plusieurs articles dans lesquels les concepts du système répresseur opérateur de l'opéron lactose [4] furent extrapolés aux organismes multicellulaires. L'organisation génétique supposée dans ce système fut transposée à l'un des trois problèmes du développement celui de l'expression différentielle du génome dans les cellules différenciées des organismes. Ce qui fut longuement discuté, par exemple, dans l'article «Teleonomic Mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation» [7]. Les meilleurs esprits s'engouffrèrent immédiatement dans la voie ouverte. En exemple l'embryologiste C.H. Waddington qui dès 1961 tentait de réinterpréter les concepts fondamentaux de l'embryologie (induction, détermination, auto-différentiation, compétence, régulation, individuation) à la lumière du système répresseur opérateur de Jacob et Monod.

Cependant tout cela ne resta longtemps qu'exercices théoriques –ce que le Professeur n'appréciait que dans une certaine limite– et il fallut beaucoup de travail, surtout à partir des années 80 – après et grâce à la révolution technologique du génie génétique– pour ajuster les systèmes de répression

génétique bactérien aux systèmes d'activation génétique eucaryote. Il a fallu passer par le déchiffrement du fonctionnement des virus eucaryotes, SV40 et Polyome, puis par celui des gènes d'expression restreinte à certains tissus, c'est à dire par la mise en évidence des facteurs transcriptionnels (activateurs et répresseurs) et de leurs séquences cibles ADN. Ceci prépara les découvertes fondamentales suivantes, celles des facteurs transcriptionnels impliqués dans le développement, desquelles devaient émerger l'organisation générale en réseau du génome telle qu'elle est actuellement décryptée. Sont inclus dans ces réseaux, ce qu'on a appelé les gènes architectes ou encore gènes maitres, ces facteurs transcriptionnels qui jouent un rôle hiérarchique clé dans le contrôle génétique au cours du développement ainsi que les motifs de réseau avec les remarquables propriétés qui en émergent et dont dépendent toute la dynamique de l'expression du génome [1]. Cependant d'un point de vue conceptuel il n'y a pas beaucoup plus dans tout cela que dans les modèles fondateurs théoriques discutés à partir de l'opéron lactose.

François Jacob s'insurgeait au jour le jour contre «la facilité» à suivre les sentiers battus. (Pour moi cela faisait écho à l'injonction de Piotr Slonimsky à ses étudiants de DEA : « ne faites pas ce que les autres peuvent faire ») et c'est dans cet état d'esprit qu'il aborda à la fin des années soixante le problème du développement en définissant la nouvelle frontière qui n'était plus pour lui celle de l'organisation du génome. En Novembre 2012 j'ai revu François

Jacob et nous avons discuté de ce qui se passait. A plusieurs reprises il me demanda : « Mais Jean-François qu'est ce qu'ils vont faire maintenant qu'ils en ont fini avec le génome ? ». J'ai eu quelques difficultés avec cette question, si question il y avait. Il ne voulait pas dire qu'il n'y avait plus rien à faire, non ; François Jacob savait qu'on était dans une période de raffinement et d'exploitation. Il essayait de saisir où allait se situer la nouvelle frontière et s'inventer l'étape suivante.

En réunissant dans un même modèle trois éléments apparemment disparates, le tératocarcinome, les mutants du complexe T/t (des mutants létaux embryonnaires) [8] et l'analyse des antigènes membranaires, François Jacob traduisait **en action** sa théorie du développement, assez complexe, mais vue comme un problème d'échanges entre les cellules impliquant leurs membranes. En cela il avait vu juste, le second ingrédient du développement ce sont les voies de signalisation. Il choisissait aussi d'abandonner l'analyse génétique classique et en particulier les cribles génétiques, impossible avec ce modèle, pour un pari comme quoi celle-ci avait déjà été faite par la nature : les létaux embryonnaires du complexe T/t devaient être l'arme génétique et dévoiler la logique du développement de la souris. Enfin, l'approche immunologique mise en œuvre (isoimmunisation) impliquait que les antigènes membranaires étaient particuliers au développement, l'organisme constitué ne les utilisant pas. Il concevait le développement comme un ensemble d'opérations logiques à part, avec un programme du

développement écrit dans un complexe génétique particulier, le complexe T/t codant des antigènes membranaires propres à l'embryon. On est ici dans « La logique du vivant » et dans une certaine forme de finalisme (le programme).

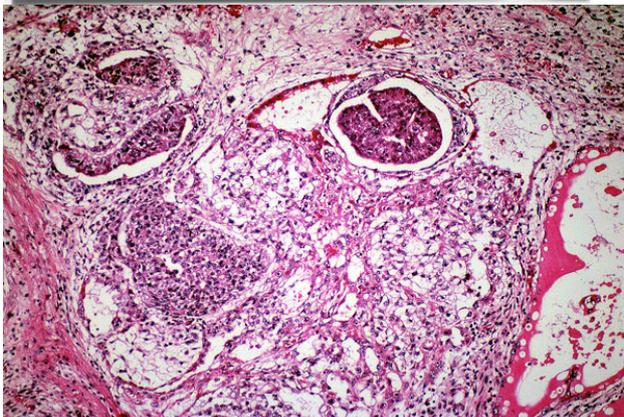
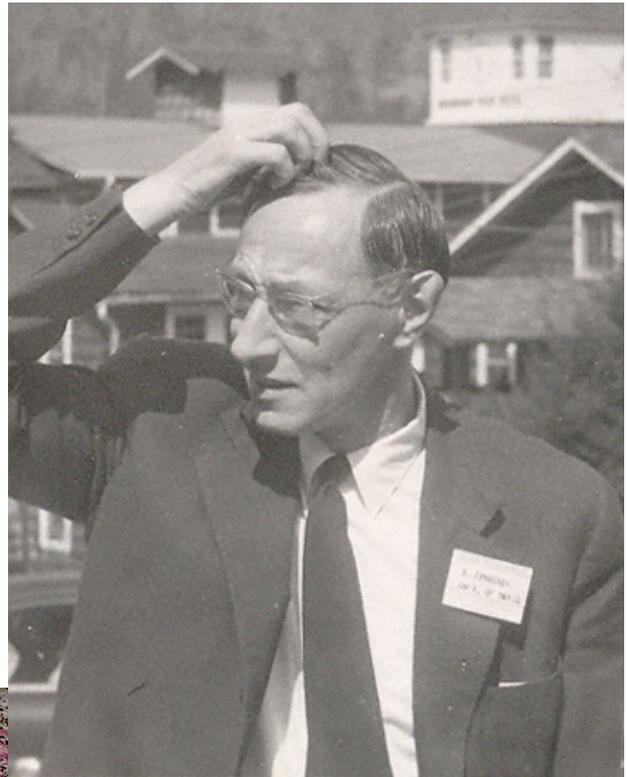
Dès qu'il soupçonnera qu'il n'y a pas de tels éléments propres au développement, François Jacob conclura le sujet en un raccourci sidérant, qui je crois le caractérise tout à fait, son hypothèse du bricolage de l'évolution de 1977 [3], de laquelle découle qu'il n'y a que des mécanismes bricolés dans le développement, pas de logique, pas de programme. On entre dans la contingence, dans « Le jeu des possibles ».

A ceux qui se demanderaient quels résultats ont donné les travaux réalisés autour du modèle complexe T/t-antigènes de surface, la réponse serait : le bricolage moléculaire (qui bientôt deviendra bricolage cosmique) qui désacralise définitivement ce processus invraisemblable et merveilleux (« inouï », disait-il) qu'est le développement. Bien sûr il n'est pas question ici de sous-estimer les autres éléments sur lesquels cette hypothèse s'appuie, mais de souligner le rôle qu'a pu avoir dans la remise en cause de l'hypothèse princeps, le travail expérimental du laboratoire de François Jacob à cette époque. L'énorme fossé dans la pensée de François Jacob entre « La logique du vivant » et « La mouche la souris et l'homme » se creuse dès cette période.

Faut-il vraiment insister sur les autres impacts qu'eurent les recherches sur le

tératocarcinome ? On pourra se reporter à ses « Travaux scientifiques », publiés chez Odile Jacob en 2002, dans lequel François Jacob fit lui même le tri de ce qu'il pensait que l'on doit retenir de cette période.

démontra l'équivalence entre les cellules souches du tératocarcinome et celles de l'embryon [10]), et de Boris Éphrussi (qui isola la première lignée cellulaire de tératocarcinome [2])- échangeaient plus ou moins librement outils, chercheurs et concepts autour de cette thématique et François Jacob en était le leader.



Roy Stevens, l'inventeur du tératocarcinome.

Boris Éphrussi, la première lignée cellulaire de tératocarcinome.

Dans les années 70 moins d'une dizaine de laboratoires (Chris Graham, Mc Burney, Davor Solter, Brinster, Edidin, Mike Sherman, Gail Martin, Martin Evans, Béatrice Mintz et Barry Pierce), tous redevables de Roy Stevens -(qui inventa le tératocarcinome [11] et

Ces laboratoires faisaient tous plus ou moins la même chose. À Paris Hedwig Jakob isolait de nouvelles lignées de tératocarcinome [5] tout comme Gail Martin, Martin Evans ou Mike Sherman et Charles Babinet, Hubert Condamine

avec l'aide de Marie-Thérèse Schnebelen injectaient des cellules PCC3 une lignée aux propriétés stupéfiantes dans les blastocystes. Brinster et Béatrice Mintz faisaient de même à partir des cellules des mêmes tumeurs obtenues de Roy Stevens et je ne saurais dire lequel d'entre eux eut cette folle idée (Béatrice Mintz avait déjà agrégé des embryons de souris entre eux et elle en avait tiré des informations majeures sur le développement).



Béatrice Mintz, des souris issues de cellules du teratocarcinome.

Après bien des échecs à Paris et ailleurs et suite à un remarquable acharnement entretenu par la vive compétition entre ces laboratoires, Brinster et Mintz ont indépendamment obtenu d'abord des contributions somatiques puis Béatrice Mintz et Karl Illmensee une contribution à la lignée germinale [6]. Plus tard, combinée aux techniques de l'ingénierie génétique, une nouvelle manière de faire la génétique était inventée.

Aujourd'hui il est peut-être difficile d'imaginer à quel point l'idée de corriger des cellules tumorales et plus encore de les transformer en cellules embryonnaires normales simplement en les mettant au contact de cellules normales, pouvait paraître à la fois simpliste et irréaliste voire loufoque. Ce système existerait-il aujourd'hui si François Jacob avait choisi un autre système modèle pour le développement ? Autant de laboratoires auraient-ils participé à l'aventure du teratocarcinome ? Le nombre de scientifiques qui sont passés à Paris, ne serait-ce que pour voir à quoi ressemblaient les cellules souches du teratocarcinome atteste du rôle joué par l'équipe de François Jacob à cette période. Les laboratoires qui contribuèrent à cette histoire y auraient-ils participé ? Et si oui, y auraient-ils mis tout l'acharnement qu'il a fallu pour obtenir les contributions germinales ?

La souris allait s'imposer, elle est encore le modèle majeur dans l'analyse génétique du développement et bien au-delà. Mais pour que cela arrivât il fallait que parmi les autres systèmes modèles des années 70 il y en eut un qui

permette de franchir le dernier obstacle. Cette percée fut-elle le fruit d'un considérable effort de pensée (comme le fut, je crois, le modèle tératocarcinome complexe T/t)? D'une intuition ou d'un concept nouveau? Et bien non. Le modèle qui permet la caractérisation des premiers gènes clés du développement (mutants homéotiques mis à part) puis ensuite, à la stupéfaction générale, permit de retrouver ces mêmes gènes chez tous les animaux examinés, ce modèle est celui sur lequel, si la question avait été ainsi posée, personne n'aurait parié. C'est l'étude du développement, complètement atypique se déroulant dans une structure syncytiale c'est à dire sans cellules, de la drosophile, à l'aide d'un crible génétique parfaitement classique visant à identifier à l'aveugle (par encore des létaux embryonnaires, rappelez-vous les létaux embryonnaires t), des gènes impliqués dans les premières étapes du développement [9] qui a permis cette percée. Une approche sans hypothèse, ni a priori et qui aurait très bien pu être mise en œuvre au moins dix ans plus tôt!

C'est l'atypisme même de ce développement qui, en court-circuitant le dialogue entre les cellules via les voies de signalisation, a rendu cette pure suite d'interactions directes entre facteurs transcriptionnels et leurs cibles ADN, accessible à l'analyse. Mais aussi, autre circonstance ignorée à l'époque, l'absence de redondance génétique chez les invertébrés ce qui contraste avec la situation des vertébrés chez qui à chaque orthologue invertébré correspond pas moins de quatre gènes homologues, traduction des deux duplications successives du génome qui

ont accompagné l'évolution dans ce phylum. Le même crible génétique, réalisé chez un vertébré modèle, aurait échoué. Et l'extraordinaire schéma des interactions génétiques qui a été élaboré avec la drosophile –schéma fondateur, et si proche des schémas de 1961 de Jacob et Monod– n'aurait pas vu le jour. On mesure ici encore la part de chance et de hasard, la contingence dans cette extraordinaire histoire.

C'est dans ce sens que doivent être interprétées ces phrases de François Jacob

La science est imprévisible... Il est vain d'espérer prévoir la direction que peut emprunter une science... La recherche est un processus sans fin dont on ne peut jamais dire comment il évoluera.

Phrases si profondément justes et actuelles aux implications si considérables pour la manière de faire de la vraie science, au niveau collectif et personnel. Phrases aussi empreintes d'humilité : dans les batailles que livrent les scientifiques les vainqueurs ne sont jamais tout à fait autant grands que l'on voudrait nous le faire croire et les défaites ne sont pas toujours aussi inutiles qu'on pourrait l'imaginer.

Permettez-moi de finir sur cette diapositive

En art comme en science l'essentiel c'est d'essayer (François Jacob).

K. Artzt, P. Avner, C. Babinet, O. Bensaude, T. Boon, P. Brulet, M.H. Buc-Caron, H. Condamine, M. Darmon, F. De Vitry, B. Dove, P.

Dubois, P. Duprey, H. Eisen, R.M. Fauve, M. Fellous, G. Gachelin, J. Gaillard, J.-L. Guènet, M. Hofnung, F. Hyafil, H. Jakob, F. Kelly, O. Kellerman, R. Kemler, J.A. Levy, G. Lindahl, D. Louvard, M. Morange, D. Morello, T. Muramatsu, J.-F. Nicolas, A. Novick, D. Paulin, N. Peyrieras, S.E. Pfeiffer, Y.Reisner, J.L. Rubenstein, M.T. Schnebelen, M. Vasseur.

Ce sont quelques uns de ceux qui eurent le privilège « d'essayer » avec François Jacob dans son laboratoire, dans les années 70-80, ici à l'institut Pasteur. Qu'ils soient tous associés à cet hommage.

Je vous remercie pour votre attention.

Références

[1] Alon, U., An introduction to systems biology : design principles of biological circuits, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton (USA), 2006.
[2] Finch, B.W., Ephrussi, B., RETENTION OF MULTIPLE DEVELOPMENTAL POTENTIALITIES BY CELLS OF A MOUSE TESTICULAR TERATOCARCINOMA DURING PROLONGED CULTURE in vitro AND THEIR EXTINCTION UPON HYBRIDIZATION WITH CELLS OF PERMANENT LINES, Proceedings of the National Academy of Sciences of the

United States of America 57 (1967) 615-621.

[3] Jacob, F., Evolution and tinkering, Science 196 (1977) 1161-1166.

[4] Jacob, F., Monod, J., Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins, Journal of molecular biology 3 (1961) 318-356.

[5] Jakob, H., Boon, T., Gaillard, J., Nicolas, J., Jacob, F., Teratocarcinoma of the mouse: isolation, culture and properties of pluripotential cells, Ann Microbiol 124 (1973) 269-282.

[6] Mintz, B., Illmensee, K., Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells., Proc Natl Acad Sci USA 72 (1975) 3585-3589.

[7] Monod, J., Jacob, F., Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation, Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology 26 (1961) 389-401.

[8] Morange, M., [The T complex of the mouse: a failure rich with instruction], Revue d'histoire des sciences 53 (2000) 521-554.

[9] Nüsslein-Volhard, C., Wieschaus, E., Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*, Nature 287 (1980) 795-801.

[10] Stevens, L.C., The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of pre- and post-implantation mouse embryos., Dev. Biol. 21 (1970) 364-382.

[11] Stevens, L.C., Little, C.C., Spontaneous testicular teratomas in an inbred strain of mice, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 40 (1954) 1080-1087.