

Sciences *En* questions

Jean-Jacques Kupiec

# L'ontophylogenèse

Évolution des espèces  
et développement  
de l'individu

éditions  
Quæ







Jean-Jacques Kupiec

# L'ontophylogenèse

Évolution des espèces  
et développement  
de l'individu

*Conférences-débats organisées par le groupe Sciences  
en questions en 2011 à l'Inra : le 7 juin à Toulouse ;  
le 14 juin à Clermont-Ferrand ; le 23 juin à Dijon ; le 29  
septembre à Jouy-en-Josas ; le 11 octobre à Tours.*

Éditions Quæ RD 10, 78026 Versailles Cedex

La collection « Sciences en questions » accueille des textes traitant de questions d'ordre philosophique, épistémologique, anthropologique, sociologique ou éthique, relatives aux sciences et à l'actualité scientifique. Elle est ouverte aux chercheurs de l'Inra ainsi qu'à des auteurs extérieurs.

Raphaël Larrère, Catherine Donnars  
Directeurs de collection

*Le groupe de travail « Sciences en questions » a été constitué à l'Inra en 1994 à l'initiative des services chargés de la formation et de la communication. Son objectif est de favoriser une réflexion critique sur la recherche par des contributions propres à éclairer, sous une forme accessible et attrayante, les questions philosophiques, sociologiques et épistémologiques relatives à l'activité scientifique.*

Texte revu par l'auteur avec la collaboration de Catherine Donnars, Joël Gellin, Guy Rodet et Marie-Noëlle Heinrich.

©Quæ, Versailles, 2012 ISSN : 1269-8490 ISBN : 978-2-7592-1787-8

Le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette proposition met en danger l'édition, notamment scientifique. Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France..

## Préface

Nous avons le plaisir d'accueillir Jean-Jacques Kupiec – chercheur en biologie et en épistémologie au centre Cavailles de l'École normale supérieure de Paris – pour cette conférence de Sciences en questions.

Monsieur Kupiec, vous revendiquez un parcours atypique. En mai 1968, à 16 ans, au lycée Turgot de Paris, vous êtes l'un des fondateurs des comités d'action lycéens. Cet investissement précoce dans la vie politique mouvementée de l'époque vous fait beaucoup hésiter au moment d'engager une carrière. Ces événements vous marquent pour toujours.

Vous commencez des études scientifiques, mais parcourez, en biologie, un chemin de côté. Vous étudiez à l'université de Paris-Jussieu. Votre professeur de génétique Jean Tavlitzki vous invite en 1981 au colloque de Méribel dont il était l'organisateur. Vous parlez déjà de « darwinisme cellulaire » et qualifiez vous-même cet exposé de « martien ». En 1983, vous publiez ces idées dans un article. La revue n'est pas de très haut niveau, mais il y a dans cet article, déjà en germe, ce que vous proposez aujourd'hui. C'est un article fondateur.

Le choix est fait, vous entrez à l'Inserm dans un laboratoire de rétrovirologie à l'hôpital Saint-Louis à Paris et développez un travail sur le cycle de réplication des rétrovirus. Après un postdoctorat aux États-Unis, vous travaillez à l'hôpital Cochin avec Pierre Sonigo sur le virus HIV, plus exactement sur la protéase cible thérapeutique potentielle. Vous menez donc une carrière classique de chercheur. Mais, c'est une chance pour nous, vous reprenez vos idées de 1981-1983, qui ont mûri, et les publiez dans des revues de bon niveau. Ces idées font du chemin ; avec Pierre Sonigo, vous écrivez un

livre au titre évocateur voire provocateur : *Ni Dieu ni gène*<sup>1</sup>, qui rencontre un certain succès.

Les années 2000 vont vous permettre de développer à la paille des études sur l'expression stochastique des gènes, mais dans des conditions financières difficiles. En 2003-2004, vous rejoignez le centre Cavallès, à la fois centre d'enseignement et de recherche, lieu d'étude historique et philosophique des sciences modernes et contemporaines. Tout en restant en contact étroit avec l'expérimentation, vous publiez *L'origine des individus*<sup>2</sup>.

L'idée que nous nous faisons du développement de l'individu est essentiellement une représentation mécaniste et déterministe. Les succès – comme les excès – de la biologie moléculaire se sont construits sur la métaphore informatique du « programme génétique ». Il est vrai que les modèles déterministes en génétique fonctionnent assez bien et les résultats qui en sont issus confortent la portée de cette discipline. On trouve, en effet, de bonnes corrélations entre un certain nombre de maladies ou de caractéristiques phénotypiques d'une part et, d'autre part un gène ou un groupe de gènes.

L'accumulation de données conduit pourtant aujourd'hui les généticiens à complexifier notablement leurs modèles sur le fonctionnement du vivant, pour prendre en compte de multiples niveaux de régulation que nous ne soupçonnions guère auparavant. Ce fait représente même, depuis quelques années, un vrai bouleversement de nos conceptions. Henri Atlan écrit dans un livre pour Sciences en questions<sup>3</sup>, qu'il s'agit de « la

---

<sup>1</sup> Kupiec J.J., Sonigo P., 2000. *Ni Dieu ni gène*. Paris, Seuil.

<sup>2</sup> Kupiec J.J., 2008. *L'origine des individus*. Paris, Fayard.

<sup>3</sup> Atlan H., 1999. *La fin du « tout génétique » ?* Versailles, éditions Quae (Sciences en questions).



fin du tout génétique ». Il nous semble difficile en effet de ne pas questionner les notions de déterminisme et de programme génétiques, quand on prétend analyser les données actuelles de la génomique dite intégrative. Nous sommes certes passés du modèle simpliste « un gène, une protéine » à des modèles d'analyses probabilistes, aléatoires et finalement nous parlons de réseaux complexes d'interactions. Si nous admettons une complexité croissante, il reste pourtant à intégrer l'ensemble des informations pour tenter une théorie unificatrice, proposer et tester de nouvelles explications de la « mécanique » du vivant.

Jean-Jacques Kupiec nous propose une théorie où l'évolution des espèces et le développement embryonnaire résultent d'un seul processus de sélection naturelle étendue. Cette théorie permet d'enrichir notre réflexion autour des grands mécanismes de la vie que nous sommes encore bien loin de comprendre.

Joël Gellin

Groupe Sciences en questions



# L'ontophylogénèse. Évolution des espèces et développement de l'individu

Je vous remercie pour votre invitation. Les conférences du groupe Sciences en questions sont très importantes et je suis honoré que vous m'ayez demandé de faire celle d'aujourd'hui<sup>4</sup>.

## **Le vivant repose sur des mécanismes probabilistes**

Mon premier objectif sera d'expliquer que le fonctionnement ordonné des êtres vivants repose sur des mécanismes moléculaires probabilistes et qu'il s'agit d'une caractéristique principale. Aujourd'hui, il est démontré que l'expression des gènes est un phénomène stochastique<sup>5</sup>. Ce n'est pas une spéculation, c'est un fait démontré. Cette démonstration repose sur l'analyse de cellules individuelles génétiquement identiques appartenant au même type cellulaire. Elles sont toujours légèrement différentes les unes des autres à cause de variations aléatoires dans l'expression de leurs gènes. Nous avons fait cette observation dans une expérience relativement ancienne réalisée avec Thomas Heams, aujourd'hui chercheur à l'Inra, qui faisait alors sa thèse sous ma direction. Nous avons analysé, par une technique d'amplification des ARNs (RT-PCR), l'expression du récepteur de l'insuline dans des cellules de neuroblastome murin<sup>6</sup>. Cette observation

---

<sup>4</sup> Je remercie particulièrement Brigitte Federspiel, Joël Gellin, Claude Millier, Guy Rodet.

<sup>5</sup> Stochastique est synonyme de probabiliste ou d'aléatoire.

<sup>6</sup> Heams T., Kupiec J.J., 2003. Modified 3'-end amplification PCR for gene expression analysis in single cells. *Biotechniques* 34 : 712-714.

a été faite des dizaines, voire des centaines de fois, dans un très grand nombre de lignées cellulaires appartenant à des organismes très différents, de la bactérie *Escherichia coli* à l'homme, en utilisant des techniques quantitatives beaucoup plus performantes<sup>7</sup>. Il s'agit donc d'un fait acquis aujourd'hui indiscutable.

L'interprétation courante de ce phénomène consiste à dire qu'il s'agit d'un « bruit » causé par les fluctuations aléatoires du nombre de facteurs de transcription présents à un moment donné sur les promoteurs des gènes. En effet, deux cellules ne sont jamais strictement identiques. Il y a toujours des petites fluctuations dans les quantités de protéines qui se répartissent dans les différents compartiments cellulaires, y compris sur les promoteurs des gènes dans la chromatine. Ces petites fluctuations sont causées par l'agitation thermique, et ont des conséquences très importantes lorsqu'elles affectent des facteurs de transcription présents en petit nombre, comme c'est souvent le cas. On peut alors facilement se trouver dans une situation où dans une cellule on est au-dessus du seuil d'activité du facteur de transcription et un gène régulé par ce facteur est actif, alors que dans une autre cellule on est en dessous du seuil d'activité et le même gène est inactif. Ces fluctuations étant par nature stochastiques, ce phénomène de variabilité de l'expression génique est lui-même stochastique<sup>8</sup>.

Cependant, cette interprétation ne remet pas en cause le concept de programme génétique ou de réseau de gènes,

---

<sup>7</sup> Notamment l'imagerie cellulaire de gènes rapporteurs exprimant des protéines fluorescentes : Hume D.A., 2000. Probability in transcriptional regulation and its implication for leukocyte differentiation and inducible gene expression. *Blood* 96 : 2323-2328 ; Kaern M. et al., 2005. Stochasticity in gene expression : from theories to phenotypes. *Nat. Rev. Genet.* 6 : 451-464.

<sup>8</sup> McAdams H.H., Arkin A., 1999. It's noisy business ! Genetic regulation at the nanomolar scale. *Trends Genet.* 15 : 65-69.