

Génétique et XX^e siècle

François Jacob

Que retiendront de ce siècle les futurs historiens ? Des destructions. Des guerres. La montée et la chute du communisme. Les camps de concentration nazis et l'Holocauste. La fin de la colonisation et l'accès de nombreuses nations à l'indépendance. Mais ce qui pèsera le plus lourd, ce qui caractérisera au mieux ce siècle, c'est, je crois, le fantastique développement de la science et de la technologie. C'est le rôle qu'elles ont pris dans la société. La première moitié du siècle a surtout connu l'expansion de la technologie et des industries liées à la physique et à la chimie avec la révolution des transports, des communications et de l'information. La seconde moitié du siècle a vu se déployer les sciences de la vie avec la révolution des antibiotiques et, plus tard, celle de la biologie moléculaire suivie de près par l'avènement du génie génétique.

Il est un domaine de la biologie qui, né pour ainsi dire avec le siècle, a grandi avec lui. C'est la génétique, la science du gène. Tout a commencé au tournant du siècle avec la redécouverte des lois de Mendel. Depuis lors s'est poursuivie une recherche inlassable pour tenter de comprendre ce qu'est un gène, son fonctionnement, ses propriétés. Et plus nous avons appris, plus il est apparu clairement que les gènes se situent au cœur de toute cellule, de tout organisme ; que la génétique sous-tend toute la biologie.

Le premier tiers du siècle a été occupé par la période Mendel-

Morgan. Elle consistait essentiellement en une recherche de mutations chez divers animaux et végétaux ainsi qu'en des croisements entre organismes différant par plusieurs mutations. Le mot gène lui-même est apparu en 1909. La démonstration qu'un gène donné occupe une position précise, qu'on peut lui assigner une place sur un chromosome particulier, date de 1910. L'arrangement linéaire des gènes sur un chromosome et la première carte génétique avec plusieurs marqueurs furent publiés en 1913. Tant que les généticiens ont circonscrit leurs recherches à l'étude d'organismes complexes, ils ont surtout repéré des gènes gouvernant des traits de morphologie ou de comportement. Mais à la fin des années 1930 est apparu un intérêt nouveau pour la biochimie. L'analyse génétique a été étendue aux microorganismes. Elle a permis de déceler des gènes déterminant des réactions biochimiques. Il est ainsi devenu possible de disséquer les voies métaboliques, d'établir l'ordre des réactions successives, de montrer que la catalyse de chaque étape est sous la dépendance d'un gène spécifique.

Pendant toute cette période, les gènes apparaissaient comme des « êtres de raison », des structures imaginaires requises pour rendre compte des faits connus. Personne n'avait jamais vu un gène. On ne pouvait ni les purifier, ni les mettre en bouteille. On les représentait le plus souvent comme d'hypothétiques

perles enfilées sur d'hypothétiques fils, correspondant aux chromosomes. Situation qui déplaisait à beaucoup de gens, notamment aux biochimistes qui adorent purifier les choses. En France, avant la Seconde Guerre Mondiale, la génétique n'était guère enseignée : aucune chaire dans les universités, ni en science, ni en médecine. Le premier professeur français de génétique fut Boris Ephrussi en 1947. Quand j'ai commencé mes études de médecine, avant la guerre, je n'ai que rarement entendu parler de gènes et de chromosomes.

A mesure que s'épanouissait la génétique, pendant la première moitié du siècle, il devenait de plus en plus évident que ce qui était vrai pour la drosophile ou le maïs était vrai aussi pour l'homme. D'où l'intérêt des hommes politiques et des idéologies. Les méthodes qui s'étaient avérées si efficaces pour produire des variétés utiles de maïs, de chevaux ou de vaches devaient, sans aucun doute, s'appliquer tout aussi bien à l'amélioration de l'espèce humaine. Le terme d'*eugénisme* avait autrefois été créé par Galton pour désigner une telle entreprise. Et, fait étonnant, de nombreux généticiens américains et britanniques s'intéressèrent à l'eugénisme, avec l'espoir que leur science pourrait contribuer à la bonification des populations humaines. Mais le mouvement eugénique conduisit rapidement, aux États-Unis, à de fâcheuses décisions dans le domaine social et dans la politique d'immigration ainsi qu'à des lois coerciti-

ves sur la stérilisation. Parmi les généticiens américains les plus favorables à l'eugénisme, se trouvait Charles B. Davenport, le créateur du laboratoire de Cold Spring Harbor. Davenport était ami d'Eugène Fischer, le professeur d'anthropologie et de génétique à l'université de Berlin qui était aussi l'auteur du livre avec lequel Hitler, alors en prison, avait nourri son racisme dans les années 1920. Fischer prônait une politique biologique qui visait à éliminer ou, à tout le moins stériliser les personnes considérées comme « inférieures ». A Fischer succéda l'un de ses anciens étudiants, le Comte Otmar von Verschuer qui, lui-même, avait pour assistant le célèbre docteur Joseph Mengele, capitaine SS et médecin du camp d'Auschwitz. C'est là que, sous couvert de ce qu'ils appelaient des « expériences biologiques », Mengele et ses collègues se livrèrent à d'incroyables atrocités sur les juifs et les gitans. Comme l'on souligné Daniel Kevles et Benno Müller-Hill, une chaîne ininterrompue relie les scientifiques, les pères de l'eugénisme, aux médecins nazis d'Auschwitz.

A l'autre extrémité du paysage idéologique, un ingénieur agronome appelé Trophime Lyssenko fit son apparition en Union soviétique à la fin des années 1930. Après la guerre, il réussit à convaincre Staline que la génétique, ce qu'il appelait avec dédain le Mendelisme, n'était qu'une production bourgeoise, totalement incompatible avec les idées communistes. Pour des raisons purement idéologiques, et au mépris de tout l'acquis expérimental obtenu depuis trente ans de par le monde, les Soviétiques décidèrent de bannir la génétique des pays communistes. A Budapest, par exemple, les souches de drosophile furent solennellement conduites aux cabinets où elles furent jetées en grande pompe. Les généticiens soviétiques furent déportés en Sibérie où beaucoup trouvèrent la mort. Par ordre de Staline, la génétique fut remplacée par les théories de Lyssenko. On sait les résultats de

ce changement : pendant plusieurs décennies, le développement de la biologie et de ses applications à l'agriculture et à la médecine fut arrêté net dans toute l'Europe de l'Est. Et aujourd'hui encore il n'a pas véritablement repris tout son essor.

Quand j'ai commencé à faire de la biologie, au début des années 1950, rien ne me semblait plus excitant en génétique que les travaux sur les champignons effectués aux États-Unis pendant la guerre. Ces recherches montraient que les gènes déterminent de façon spécifique la production des enzymes selon la règle de Beadle et Tatum : un gène, une enzyme. Elles conduisaient donc à une manière nouvelle de se représenter le mode d'action des gènes. Quand je suis entré dans le laboratoire d'André Lwoff pour y travailler sur la lysogénie, j'ai eu la chance exceptionnelle d'arriver au moment où naissait une science nouvelle. Pour apprendre ce qui se passait en génétique microbienne, il fallait lire cinq articles : l'article de Luria et Delbrück montrant que, chez les bactéries tout comme chez les organismes supérieurs, les variations sont dues à des mutations spontanées ; l'article de Lederberg et Tatum montrant que la recombinaison génétique se produit aussi chez les bactéries et que quelques gènes au moins paraissent être disposés sur une structure linéaire semblable à celle des chromosomes ; deux articles de Hershey montrant que, chez les virus des bactéries, on observe aussi mutations, recombinaison génétique et arrangement linéaire des mutations. Ces quatre articles démontraient donc que les mêmes principes génétiques s'appliquent à tous les organismes, animaux, plantes et micro-organismes. Enfin, il y avait l'article de Avery, McLeod et McCarty montrant que c'est l'ADN qui est porteur des traits héréditaires trouvés chez le pneumocoque.

Avec l'article d'Avery, le gène, jusque-là pure construction mentale, commençait à prendre de l'épaisseur, de la consistance. Et pourtant, beaucoup de gens restaient scepti-

ques. Les acides nucléiques étaient encore considérés comme des molécules sans intérêt, tout juste bonnes à constituer dans la cellule un réservoir de phosphate. Les discussions allaient bon train entre ceux qui voyaient dans les protéines la substance de l'information génétique et ceux qui faisaient confiance à l'ADN. Je me souviens d'une réunion de la *Society for General Microbiology* à Oxford où Jim Watson devait lire une communication de Salvatore Luria, empêché de venir en Angleterre pour cause de macarthysme. Cet article était consacré aux arguments qui faisaient des protéines le matériel génétique. Mais au lieu de lire le texte de Luria, Jim brandit une lettre d'Alfred Hershey qui donnait les toutes dernières nouvelles : l'expérience de Hershey et Chase démontrant que le bactériophage est capable de se reproduire à partir du seul ADN. La question était réglée.

Un an plus tard presque jour pour jour, paraissaient dans *Nature* les deux notes de Watson et Crick. Je n'ai pas souvenir d'un grand remue-ménage causé par ces notes à l'Institut Pasteur. Mais quelques semaines plus tard, je débarquai à Cold Spring Harbor où j'avais été invité par Max Delbrück à participer au symposium qu'il organisait sur les virus. Il y eut beaucoup de bons exposés. Quelques idées nouvelles. Mais le clou du colloque, l'attraction vedette, ce ne fut pas un exposé sur les virus. Ce fut la description de la structure de l'ADN par Jim Watson. Pour être sûr que nul ne l'ignore, Delbrück avait fait distribuer aux participants copie des deux notes de Watson et Crick parues quelques semaines plus tôt. A Pasteur, chacun connaissait Jim Watson et sa personnalité hors du commun. Mais personne n'avait jamais entendu parler de Francis Crick. Et pour un temps, celui-ci apparut comme une sorte d'appendice de Watson. Or, quelques mois plus tard, Crick fit son entrée à l'Institut Pasteur pour y donner un séminaire. Il fut immédiatement évident à tous que Crick n'était pas un simple appendice à

Watson ; qu'un caractère aussi original, un esprit aussi aigu n'avait nullement besoin d'un mentor. Au symposium de Cold Spring Harbor, Jim fit son exposé sur la structure de l'ADN dans son style inimitable. Et toute l'assistance comprit aussitôt que, pour la biologie, s'ouvrait une ère nouvelle.

Depuis lors ça n'a pas cessé. Coup sur coup, il y eut : la mise en évidence des circuits génétiques de régulation qui modulent l'expression des gènes ; la découverte du produit primaire du gène, l'ARN messager ; le déchiffrement du code génétique ; la synthèse enzymatique d'ADN présentant une activité biologique ; la synthèse chimique d'un gène ; le fantastique développement de la technologie de l'ADN recombinant qui a entièrement transformé les

possibilités d'analyse génétique chez les eucaryotes supérieurs ; les souris transgéniques ; les débuts de la thérapie génique ; les oncogènes et les anti-oncogènes ; l'invasion de la médecine et de l'agriculture par les méthodes de la génétique moléculaire ; les développements des biotechnologies qui commencent à s'étendre aux affaires, à l'industrie, à la pharmacie, à la transformation des aliments ; et finalement le projet audacieux — sinon prométhéen au sens original, mythique du terme — d'établir la séquence complète de divers génomes, y compris celui de l'homme. Il est probablement trop tôt pour savoir comment les historiens jugeront ce projet de dresser la séquence du génome humain : un bien ou un mal. Tout va dépendre de la manière dont l'humanité sera

capable d'utiliser ce nouveau savoir ■

François Jacob

Département de biologie moléculaire, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

TIRÉS A PART

F. Jacob.

Références

1. Kevles DJ. In the Name of Eugenics. Berkeley : University of California Press, 1985.
2. Müller-Hill B. *Science nazie, science de mort*. Paris : Éditions Odile Jacob, 1989.

INFORMATIONS SFG

Réunions en France

• ASSEMBLAGE MOLÉCULAIRES ET TRAFICS CELLULAIRES :

Colloque organisé conjointement par la Société Française de Génétique et la Société de Biologie Cellulaire de France, Grand Amphithéâtre de l'Institut Pasteur, 17-18 mars 1994.

4 demi-journées réparties comme suit :

- Organites cellulaires, session organisée par J.C. Mounolou (Gif/Yvette)
- Transport, sécrétion, modèles apportés par la génétique (bactéries-levures) session organisée par F. Képès (Saclay)
- Transport, modèles chez les Eucaryotes supérieurs, session organisée par A. Dautry-Varsat (Paris)
- Polarité cellulaire, mouvements et moteurs, session organisée par D. Louvard (Paris)

• Première Rencontre du Département de Biologie Moléculaire et Structurale de Grenoble :

SIGNALISATION CELLULAIRE : DE LA MEMBRANE AU NOYAU

(Phosphorylation de protéines et signalisation cellulaire - Récepteurs membranaires - Signalisation mitogénique - Adhésion cellulaire et signalisation intracellulaire - Messagers lipidiques et fonctions nucléaires).

Villard de Lans, 26-28 janvier 1994

Renseignements, informations : DBMS CEN-G. 85X - 38041 Grenoble Cedex — Tél. : (33) 76.88.47.27 - Fax (33) 88.51.55 Participation limitée à 100 personnes.

• 7^e CONGRÈS EUROPÉEN DE BIOTECHNOLOGIE (ECB7)

Nice-Acropolis, 19-23 février 1995

Informations : Société de Chimie Industrielle, 28 Rue Saint-Dominique, 75007 Paris — Tél. : (33) 45.55.69.46. - Fax : (33) 45.55.40.33.

Réunions à l'étranger

• Réunion annuelle de la « Genetical Society »

Thème : **Genes and chromosomes** : Chromosome Stability ; Total Genome Projects ; Genetic Régulation
Lieu : Swansea, UK

Dates : 28-31 mars 1994.

Pour de plus amples informations, contacter : Dr Paul Dyson, University College of Swansea, School of Biological Sciences, Singleton Park, Swansea SA2, 8PP, UK.

Tél. : (44) 792.29.5361 — Fax : (44) 792.29.5447



INFORMATIONS SFG

Informations diverses

• PUBLICATION SCIENTIFIQUE

« Souches de rat dans la recherche biomédicale - Notes bibliographiques ».

Auteur : Roland Motta - Éditeur : Centre d'Élevage R. Janvier. Ouvrage réalisé avec la collaboration du Centre de Documentation sur l'Animal de Laboratoire du CSAL - CNRS - Orléans. Informations : Environ 500 souches traitées - Index de mots clefs - Informations condensées sur les caractéristiques différentielles des souches avec renvoi aux références correspondantes. 524 pages.

Pour tous renseignements s'adresser au Centre d'Élevage R. Janvier - B.P. n° 5, 53940 Le Genest St-Isle, France - Tél. : (33) 43.02.11.91.

• **BOURSE POST-DOCTORALE** : dans le cadre d'un projet financé par la CEE sur la « Création de variété de Tournesol tolérantes à la sécheresse » Une bourse post-doctorale de 18 mois est offerte à partir du 1^{er} janvier 1994. - Objectif de l'étude : recherche de marqueurs moléculaires liés à différents caractères de tolérance chez le Tournesol.

Il est demandé aux candidats (Français ou étrangers) d'être expérimentés en biologie moléculaire et d'avoir de bonnes bases en génétique. Connaissance en amélioration des plantes appréciées.

Envoyer un C.V. avec trois lettres de recommandation avant le 30 novembre 1991 à Eric Belhassen, INRA, Génétique et Amélioration des Plantes, 2 Place Viala, 34060 Montpellier Cedex - Tél. : (33) 67.61.27.45. — Fax : (33) 67.04.54.15.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GÉNÉTIQUE

DEMANDE D'ADHÉSION

Cette demande est à adresser au secrétaire général, Michel Solignac, laboratoire de biologie et génétique évolutives, bâtiment 13, Cnrs, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. (Conformément aux statuts, elle sera soumise à l'approbation du Bureau lors de sa prochaine séance.)

NOM (Madame, Mademoiselle, Monsieur) :

PRÉNOM :

DATE DE NAISSANCE : NATIONALITÉ :

FONCTION ET GRADE : ORGANISME DE RATTACHEMENT :

TITRES ET DIPLÔMES :

ADRESSE PERSONNELLE* (adresse, téléphone) :

ADRESSE PROFESSIONNELLE* (centre ou université, laboratoire, adresse, téléphone, fax) :

.....

.....

DATE :

SIGNATURE :

Montant de la cotisation 1994 : 280 F

Pour les Étudiants (avantage financier limité à l'année d'adhésion) : 160 F par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GÉNÉTIQUE. Joindre la photocopie de la carte d'étudiant.

* Marquer d'une croix l'adresse professionnelle ou personnelle où doit être envoyé le courrier.