

## Un demi-siècle de génétique de la levure au CNRS, de la biologie moléculaire à la génomique

Jean-François Picard

---



**Édition électronique**

URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/539>

DOI : 10.4000/histoire-cnrs.539

ISSN : 1955-2408

**Éditeur**

CNRS Éditions

**Édition imprimée**

Date de publication : 5 novembre 2002

ISBN : 978-2-271-06067-9

ISSN : 1298-9800

**Référence électronique**

Jean-François Picard, « Un demi-siècle de génétique de la levure au CNRS, de la biologie moléculaire à la génomique », *La revue pour l'histoire du CNRS* [En ligne], 7 | 2002, mis en ligne le 17 octobre 2006, consulté le 19 avril 2019. URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/539> ; DOI : 10.4000/histoire-cnrs.539

---

Ce document a été généré automatiquement le 19 avril 2019.

Comité pour l'histoire du CNRS

---

# Un demi-siècle de génétique de la levure au CNRS, de la biologie moléculaire à la génomique

Jean-François Picard

---

- 1 Il y a une quinzaine d'années, le *Journal of the History of Biology* publiait un article qui fit date dans l'épistémologie historique du XX<sup>e</sup> siècle<sup>1</sup>. Intitulé « Le singulier destin de la génétique dans l'histoire de la biologie en France » et inspiré par les thèses du philosophe G. Canguilhem, ses trois auteurs (R. Burian, J. Gayon, D. Zallen) y décrivaient la manière dont cette discipline s'était développée en France en marge du courant principal de la génétique chromosomique de l'Américain T. H. Morgan. Ils appuyaient leur démonstration sur la carrière scientifique de Boris Ephrussi, un embryologiste boursier de l'Institut de biologie physico-chimique (IBPC) qui allait devenir en 1946 directeur de l'un des premiers laboratoires de génétique au CNRS. Avec quelque retard sur leurs collègues étrangers, les biologistes français découvraient alors une nouvelle discipline au nom contesté de « biologie moléculaire », située à la convergence de la génétique et de la biochimie. Grâce à la levure, B. Ephrussi et P. Slonimski révélèrent l'existence d'une génétique cytoplasmique (i.e. non chromosomique) dont les remarquables développements devaient conduire, une vingtaine d'années plus tard, à la création du Centre de génétique moléculaire de Gif-sur-Yvette. Ce groupe de laboratoires qui ne tarde pas à acquérir une renommée internationale dans l'étude des phénomènes de régulation génétique, fut l'un des acteurs du premier programme de séquençage d'un génome d'eucaryote (la levure) ouvrant ainsi la voie d'une nouvelle discipline, la génomique<sup>2</sup>.
- 2 Rappelons que le CNRS fut créé en 1939 à l'instigation des physiciens (Jean Perrin, Pierre Auger, etc.) mais que son organisation générale s'inspirait de l'Institut de biologie physico-chimique (IBPC) fondé auparavant grâce à la philanthropie d'un mécène de la recherche, le baron Edmond de Rothschild<sup>3</sup>. En 1928, sous la conduite d'André Mayer, un physiologiste du Collège de France, l'IBPC devait réunir les ressources de la physique et de

la chimie pour les mettre au service des nouvelles sciences de la vie. A. Mayer soulignait que l'un des avantages de l'IBPC serait de « réaliser cette collaboration des professeurs entre eux, si souvent désirée, mais jamais organisée jusque-là, à cause de l'organisation de notre université en facultés<sup>4</sup> ». En cette période d'entre-deux-guerres, en effet, la France scientifique semblait tombée en léthargie. Outre son organisation très corporatiste, l'Université se caractérisait par son conservatisme intellectuel. En conséquence, les naturalistes de la Sorbonne, comme ceux du Muséum, ne s'intéressaient pas à la génétique expérimentale et, s'ils avaient abandonné les conceptions « fixistes » de Linné, c'était pour adopter les théories évolutionnistes de Lamarck (l'héritabilité des caractères acquis) plutôt que celles de Darwin (la sélection naturelle)<sup>5</sup>. De même, les chimistes de l'Institut Pasteur ou de la faculté avaient délaissé l'étude des macromolécules organiques comme celle de la structure des protéines alors en plein développement en Angleterre, aux états-Unis ou en Allemagne. En France, dans les années 1930, on ne rencontrait les chercheurs intéressés par ces nouvelles sciences du vivant qu'à l'Institut de biologie physico-chimique (IBPC). Et encore s'agissait-il le plus souvent de boursiers qui n'avaient pu obtenir de position à l'Université du fait de leur origine étrangère. Tel était le cas des biochimistes Louis Rapkine et Edgar Lederer ou du généticien B. Ephrussi.

- 3 Né en 1900 à Moscou, B. Ephrussi avait émigré en France avec sa famille au lendemain de la Révolution d'octobre. Après des études menées au côté d'André Lwoff, il avait commencé par faire de la recherche en embryologie à l'IBPC sous la houlette d'Emmanuel Fauré-Frémiet. Cette formation allait lui permettre de réaliser une manipulation décisive en matière de génétique expérimentale. En 1935, alors qu'il était accueilli au *Fly Lab* de T. H. Morgan au Caltech, à l'époque la Mecque de la génétique expérimentale, grâce à des techniques de micro-greffes issues de l'embryologie, il montrait avec George Beadle comment l'altération d'un génotype déterminait un caractère phénotypique (en l'occurrence la pigmentation des yeux de mouche). Les deux chercheurs avaient mis en évidence une « substance diffusible » que G. Beadle, après avoir abandonné la drosophile pour *Neurospora Crassa* (une moisissure du pain), décrirait comme une enzyme<sup>6</sup>. Au lendemain de la guerre, B. Ephrussi était revenu en France où il participa à l'installation de ces nouvelles sciences du vivant au CNRS. Par le biais de la mission scientifique que L. Rapkine et P. Auger avaient installée à Washington puis à Londres, la communauté scientifique française entendait participer aux vastes entreprises de la *Big Science* anglo-saxonne<sup>7</sup>. En février 1946, le CNRS obtenait de la fondation Rockefeller une dotation de 250 000 dollars destinée à l'achat de matériel de laboratoire (microscopes électroniques, ultracentrifugeuses, spectromètres, etc.), une aide inscrite dans le programme *Molecular Biology* lancé par la fondation Rockefeller avant la guerre. De plus, celle-ci fournissait au CNRS une subvention supplémentaire de 100 000 dollars pour organiser des colloques sur des thèmes liés aux sciences de la vie et dont l'un des plus remarquables fut celui intitulé « Unités biologiques douées de continuité génétique ». Organisé à Paris par A. Lwoff et B. Ephrussi en juin 1948, il s'agissait d'une des premières réunions internationales en biologie moléculaire<sup>8</sup>. De son côté, dès 1946, la direction du CNRS caressait le projet de regrouper des laboratoires de génétique au sein d'un institut dont la direction serait confiée à B. Ephrussi. Devenu chercheur au CNRS, celui-ci venait d'être nommé à la première chaire de génétique créée à la Sorbonne. L'institut, dont l'installation était prévue à Gif-sur-Yvette, était destiné à regrouper les quelques laboratoires de génétique que comptait le pays, c'est-à-dire, outre le laboratoire IBPC de génétique physiologique, celui de génétique formelle de Philippe L'Héritier et celui de génétique des populations de Georges Teissier.

- 4 B. Ephrussi disposait en propre d'une aide Rockefeller conséquente (50 000 dollars) et il orientait ses recherches vers la génétique des micro-organismes, suivant en cela une évolution de la communauté scientifique. En effet, il se révélait plus facile de réaliser des expériences de génétique expérimentale sur des unicellulaires, comme les bactéries, que sur des organismes développés, la drosophile ou les mammifères. C'est la raison pour laquelle le « Groupe du phage » aux États-Unis, comme J. Monod et A. Lwoff à l'Institut Pasteur, avait choisi d'utiliser la bactérie *Escherichia coli*. Mais si le recours aux bactéries procaryotes conduisait à la compréhension des mécanismes de régulation génétique, leur absence de reproduction sexuée ne permettait pas d'envisager l'expression des gènes mendéliens. B. Ephrussi avait donc jeté son dévolu sur la levure (*Saccharomyces cerevisiae*), un organisme unicellulaire certes, mais un eucaryote qui se multiplie par croisement. Or, à sa grande surprise, le choix de la levure allait révéler une forme nouvelle de génétique non mendélienne. Le mutagène utilisé (acriflavine) engendrait chez la levure une population de mutants « petite colonie », mais en effectuant des croisements entre ces souches « petite » et des souches sauvages, B. Ephrussi obtenait cent pour cent de spores sauvages et non la moitié des unes et moitié des autres comme il s'y attendait. « Les gens du laboratoire de Morgan au Caltech qualifiaient la génétique chromosomique, celle dont le siège est le noyau de la cellule, de *nuclear genetic*, rappelle P. Slonimski, avec les mutants 'petite colonie' de la levure, nous nous trouvions confrontés à une *unclear genetics*, une génétique en dehors du noyau, et « pas claire », parce qu'on en ignorait l'origine. » En 1949, B. Ephrussi et P. Slonimski signaient dans les *Annales* de l'Institut Pasteur une communication où ils supputaient que les « particules auto-reproductibles » mises en évidence par les mutants « petite » pourraient se situer dans le cytoplasme cellulaire. En fait, elles seraient localisées ultérieurement dans des particules extranucléaires que sont les mitochondries<sup>9</sup>.
- 5 À ses débuts, cette génétique non chromosomique provoqua certaines de ces controverses scientifiques qui stimulent la réflexion des chercheurs, mais aussi un débat révélateur de la rigidité idéologique de certains biologistes. Comme les mutants de la levure semblaient conforter la thèse de l'héritabilité des caractères acquis, la génétique cytoplasmique éveillait l'intérêt des néo-lamarckiens qui y voyaient l'occasion de critiquer la génétique chromosomique de T. H. Morgan. En 1948, lors des discussions provoquées par les expériences de l'agronome soviétique Lyssenko, qui prétendait avoir démontré la possibilité d'une transmission héréditaire de caractères acquis, le biologiste Marcel Prenant estimait que la génétique chromosomique ne concernait que des caractères secondaires, la couleur des yeux de la drosophile par exemple, alors que les particules cytoplasmiques devaient jouer un rôle essentiel dans la transmission des caractères principaux<sup>10</sup>. Moyennant quoi, ce professeur de la Sorbonne prétendait distinguer deux biologies, l'une identifiée à la science prolétarienne de l'agronome soviétique et l'autre, la génétique « mendélo-morganienne », vilipendée comme une science bourgeoise victime de « dérives idéalistes », allusion au concept d'invariance du gène chromosomique<sup>11</sup>. Reste que l'affaire Lyssenko suscitait l'inquiétude de la Rockefeller quant à son soutien aux généticiens du CNRS. En février 1950, Warren Weaver le patron de la *Natural Sciences Division* écrivait à B. Ephrussi : « [Nous avons constaté] qu'une grande nation scientifique [l'URSS] a décidé de répudier certains éléments fondamentaux de la méthode scientifique et, ce faisant, a foulé aux pieds le caractère universel de la science. [...] Aussi, avant de continuer à vous aider, nous voudrions nous assurer auprès de la direction du CNRS que les chercheurs de l'institut de Gif seront libres de poursuivre leur travail dans l'esprit

d'universalité de la science moderne et qu'ils pourront poursuivre leur travail à l'abri de toute influence partisane. » Dûment mandaté par le CNRS, B. Ephrussi se rendait aux États-Unis à l'été 1950 afin de plaider la cause de la recherche française et le commentaire de W. Weaver à l'issue de cette visite mérite d'être signalé : « En tant que Français par choix plutôt que par naissance, il a exprimé un enthousiasme pour son pays d'adoption et [pour] la culture française qui dépasse et de loin celui que l'on peut recueillir chez ses compatriotes. Mais cette francophilie est heureusement contrebalancée par une sorte d'objectivité et de compréhension vis-à-vis de ceux-ci. Aussi n'y eut-il aucune sorte de sous-entendu lors de nos discussions qui ont été menées avec une franchise qu'on eût attendue en vain d'un Français de souche<sup>12</sup> (!) » Malgré tout, la confusion des esprits explique les attermoissements du projet d'institut de génétique. Le physicien Gaston Dupouy qui venait d'accéder à la direction du CNRS, ulcéré d'avoir été écarté des discussions avec la Rockefeller, décida de surseoir à l'aménagement du laboratoire de B. Ephrussi à Gif-sur-Yvette. Il gela l'utilisation de la subvention américaine prévue pour cette opération pour donner la priorité à la construction d'un phytotron, une gigantesque serre à ambiance contrôlée qui répondait mieux aux vœux des botanistes qu'aux projets des généticiens. Finalement, la génétique physiologique ne pourra s'installer à Gif qu'à la fin des années 1950, grâce à l'octroi d'une nouvelle subvention Rockefeller, et tandis que B. Ephrussi passait la main à son élève, P. Slonimski.

- 6 Destin extraordinaire que celui de P. Slonimski, immigré d'Europe de l'Est comme son maître. Issu d'une famille de la bourgeoisie juive et intellectuelle de Varsovie où il était né en 1922, P. Slonimski a combattu pendant la guerre dans l'armée secrète polonaise tout en menant ses études de médecine à l'université clandestine, ce qui lui valut d'être laissé pour mort, fusillé par les nazis, de perdre sa famille, puis d'être emprisonné par le nouveau pouvoir communiste. Il a raconté comment sa vocation de chercheur trouvait son origine dans ses lectures du temps de guerre, la *Theoretische Biologie* de Ludwig von Bertalanffy, ouvrage récupéré à la suite de l'attaque d'un poste de police allemand, mais aussi le célèbre *What is Life?* du physicien Erwin Schrödinger (un livre publié en 1944 qui semble avoir suscité la vocation d'une génération de généticiens). Au lendemain de la guerre, P. Slonimski passa son doctorat de médecine à Cracovie sur un sujet qui révélait son intérêt pour l'embryologie, sa thèse portant sur le développement post-embryonnaire de l'épiphyse chez l'axolotl (la salamandre). En 1947, grâce à une bourse de recherche franco-polonaise, il débarquait à Paris pour être recruté par le CNRS. Affecté au laboratoire du « prince Boris » (surnom amical donné par A. Lwoff), P. Slonimski devait y donner la mesure de ses compétences. B. Ephrussi s'était concentré sur la compréhension purement génétique du mécanisme d'apparition des mutants « petite » de la levure alors qu'il avait négligé les possibilités d'explications biochimiques du phénomène, probablement par désintérêt intellectuel pour cette dernière discipline. C'est ainsi qu'il revient au jeune Polonais d'avoir montré que les mutants « petite » étaient caractérisés par l'absence dans leurs mitochondries d'une protéine d'oxydoréduction (cytochrome oxydase). Cette découverte lui fournissait le sujet d'une thèse ès sciences soutenue en Sorbonne en 1952. Comme ce travail relevait davantage de la biochimie que de la génétique expérimentale, P. Slonimski allait se consacrer à l'étude du métabolisme cellulaire des micro-organismes, c'est-à-dire faire de la biologie moléculaire. « À la conjonction de la beauté conceptuelle de la génétique formelle et de l'explication des structures moléculaires par la biochimie, la découverte du langage des gènes utilisé par tous les êtres vivants – de la bactérie à l'homme – a donné naissance à une science au nom hybride et probablement pas très heureux de biologie moléculaire, explique P. Slonimski.

Je n'aime pas beaucoup ce terme et en même temps il rend bien compte de la manière dont cette discipline s'est retrouvée à un point de convergence pour déboucher sur la génétique actuelle. Lorsqu'on parle de génétique, de quoi s'agit-il sinon du langage des gènes ? C'est-à-dire de l'échange de l'information contenue dans toute cellule vivante, de la transmission de cette information et de sa traduction sous forme de manifestations physiquement perceptibles qui expliquent la vie de la cellule<sup>13</sup>. » P. Slonimski se rapprochait ainsi de ses collègues pasteurien, Jacques Monod, François Jacob et Georges Cohen, qui étudiaient le phénomène de l'induction enzymatique par le biais des mécanismes de la régulation génétique<sup>14</sup>. Au début des années 1960, devenu directeur adjoint du laboratoire de génétique physiologique, il entreprenait d'élucider la nature des gènes mitochondriaux présents chez les eucaryotes. Après avoir hésité quelque temps entre acide désoxyribonucléique (ADN) et ribonucléique (ARN), à l'issue des travaux d'un de ses doctorants, Jean-Claude Mounolou, il décrivait comment l'importante délétion de l'ADN mitochondrial (mtDNA) des mutants « petite » expliquait son incapacité à coder les enzymes nécessaires à la respiration de la levure<sup>15</sup>. C'est ainsi que, dans son *Histoire de la biologie moléculaire*, Michel Morange a évoqué l'apport des généticiens du CNRS qui, tout en négligeant la caractérisation des gènes chromosomiques (la relation génotype-phénotype) dominante chez leurs collègues du Caltech, réussirent à comprendre le contrôle génétique de l'adaptabilité du vivant à son environnement<sup>16</sup>.

- 7 La biochimie étant devenue une clef essentielle des sciences de la vie, les années 1960 tournent une nouvelle page dans l'histoire de la biologie moléculaire. L'heure de la reconnaissance institutionnelle avait sonné, même si les historiens considèrent qu'elle fut moins le fait du CNRS que d'une nouvelle institution créée pour relancer la recherche française, la Délégation générale à la recherche scientifique et technique (DGRST)<sup>17</sup>. Xavier Polanco rappelle comment, en 1960, le physicien P. Auger, chargé de dresser les programmes de la DGRST, envisageait son développement : « Nous groupons sous le titre de "biologie moléculaire" les différents aspects de la recherche sur la constitution et le rôle des macromolécules biologiques, sur leurs fonctions dans la reproduction et dans le métabolisme, sur leurs associations dans les arrangements intérieurs des cellules. Il se produit, en effet, une synthèse très féconde entre les doctrines de la biochimie, de la biophysique et de la physiologie cellulaire autour de la notion de macromolécule. La génétique, la radiobiologie cellulaire et enfin la différenciation cellulaire, le vieillissement et le cancer sont également apparentés étroitement à ce domaine. L'ensemble représente l'une des grandes tendances, les plus actives et les plus riches en promesses d'avenir de la biologie. La mise en route d'un programme international de recherches coordonnées dans ce domaine devrait s'accompagner de l'attribution de ressources suffisantes aux institutions de recherche existantes », concluait le physicien<sup>18</sup>. C'est pour mettre en œuvre ces résolutions qu'à l'instigation du pasteurien J. Monod, la DGRST lança des actions concertées et notamment celle de biologie moléculaire afin d'orienter la recherche et de susciter la formation de jeunes chercheurs (elle aurait aussi des prolongements à l'étranger avec la mise en place d'une *European Molecular Biology Organization*). Cependant, le principal objectif de la DGRST était d'introduire la biologie moléculaire au sein des institutions scientifiques existantes et notamment du CNRS. Depuis son origine, les orientations scientifiques de l'organisme étaient décidées par le Comité national de la recherche scientifique, composé de sections représentant chacune un champ disciplinaire. Par exemple, en 1945, il en comptait une trentaine dont quatre dédiées aux sciences de la vie (biologie générale et zoologie, biologie marine, botanique et biologie végétale). En 1950, à l'instigation du pasteurien A. Lwoff, une nouvelle section de

« biologie cellulaire » était introduite au Comité national, non sans provoquer les réticences des naturalistes, le directeur du Muséum d'histoire naturelle, Roger Heim, ayant exprimé la crainte que les moyens à lui consacrer n'en privent la section de « biologie générale ». On constatait la même réaction dix ans plus tard lorsque la DGRST demandait au CNRS de prendre le relais de l'action concertée biologie moléculaire, les « cellularistes » craignant à leur tour d'être privés de la part dévolue aux « molécularistes ». Néanmoins, en 1970, une nouvelle section (un temps présidée par P. Slonimski) de « biologie des interactions cellulaires » était installée au Comité national mais, notons-le, sans que les termes de « biologie moléculaire » n'aient été retenus par la nomenclature du Comité national<sup>19</sup>.

- 8 Doit-on en conclure, comme le faisait le pasteurien Raymond Dedonder, que « [si] le CNRS avait réussi le virage de la génétique et de la biochimie, il avait manqué celui de la biologie moléculaire<sup>20</sup> » ? Selon Jean-Paul Gaudillière, cette appréciation doit être pesée au regard d'une véritable métamorphose scientifique qui vit la biochimie devenir biologie moléculaire *via* la réorientation de certains laboratoires du CNRS, voire de la création de nouvelles unités<sup>21</sup>. à Gif-sur-Yvette, tel était le cas de l'Institut de chimie des substances naturelles (ICSN) créé quelques années auparavant et où E. Lederer entreprenait d'isoler les composés qui modifiaient la synthèse des enzymes respiratoires de la levure<sup>22</sup>. À côté fut aussi créé un laboratoire pour G. Cohen, le pasteurien qui avait mené avec J. Monod et F. Jacob l'étude des mécanismes de l'induction enzymatique. Devenu plus tard le Laboratoire d'enzymologie et de biologie structurale (LEBS), c'est grâce à lui que furent introduites au CNRS les méthodes pasteuriennes d'analyse structurale des acides nucléiques comme la caractérisation des enzymes intervenant dans leur synthèse.
- 9 Réalisée comme les précédentes à l'instigation de la DGRST, la transformation du Laboratoire de génétique physiologique de B. Ephrussi en Centre de génétique moléculaire (CGM) s'inscrit dans la même logique de « molécularisation » des sciences du vivant. D'ailleurs, le lancement du CGM ne manquait pas de susciter quelques frictions entre chimistes et biologistes à l'intérieur même du CNRS. Après que B. Ephrussi fut reparti aux états-Unis poursuivre ses recherches sur l'hybridation cellulaire, P. Slonimski lui avait succédé à la commission biologie moléculaire de la DGRST<sup>23</sup> où se décidait (semble-t-il, à l'instigation d'A. Lwoff) la construction d'un centre de génétique moléculaire. Mais le fait que ce projet reçoive un financement externe au CNRS préoccupait le directeur de la chimie, Fernand Gallais, professeur à la faculté de pharmacie de Toulouse, qui aurait souhaité le mettre sous tutelle de son département. Or son collègue responsable du département des sciences de la vie, le professeur Claude Lévi, se laissa facilement convaincre par P. Slonimski qu'il fallait ménager la plus large autonomie aux futurs laboratoires, ne fût-ce que pour donner toute l'ampleur souhaitable au développement prévisible des sciences du vivant.
- 10 Inauguré en 1969, le CGM fut placé sous la direction de P. Slonimski. Il comportait trois départements. Le premier (A), brièvement placé sous la responsabilité de B. Ephrussi à la veille de sa retraite, fut dirigé par Janine Beisson, une chercheuse qui avait participé depuis son début à l'aventure de la génétique cytoplasmique. Elle avait aidé Georges Rizet (un maître assistant de B. Ephrussi) à élucider un cas de génétique cytoplasmique chez les champignons ascomycètes : le phénomène du barrage. Dans les années 1960, en post-doc. chez Tracy Sonneborn à l'université d'Indiana, la généticienne avait mis en lumière un phénomène d'hérédité structurale chez la paramécie. Ce sont ces travaux que P. Slonimski lui demandait de poursuivre au CGM où elle développera l'étude des

mécanismes protéiques qui expliquent la phylogenèse. Le deuxième département (B) était consacré à la génétique de la levure et de la drosophile (Madeleine Gans). Enfin, le troisième (C) « structure des protéines », confié au cristallographe Vittorio Luzzati, allait aboutir à la première analyse structurale d'une protéine effectuée en France, celle de méthionyl-tRNA synthétase (J.-L. Risler). Mais l'intérêt que V. Luzzati portait aux phénomènes d'ordre-désordre dans certains systèmes biologiques l'amena à étudier les phénomènes d'auto-assemblage des lipides, ce qui l'éloignait de la génétique moléculaire et donc des principales préoccupations du CGM. En effet, sous la direction de P. Slonimski, la section B du CGM réalisait quelques avancées décisives en matière de génétique moléculaire, la découverte de la structure mosaïque des gènes eucaryotes laissant même entrevoir la perspective d'une nouvelle explication des mécanismes de régulation génétique<sup>24</sup>. En étudiant la recombinaison et la ségrégation des gènes mitochondriaux de la levure pour établir une première carte fonctionnelle de son ADN, les « levuristes » du CGM avaient constaté que plusieurs groupes de complémentation fonctionnelle y étaient intercalés les uns par rapport aux autres. En 1977, P. Slonimski, Claude Jacq et Bernard Dujon avançaient l'hypothèse que l'ADN mitochondrial devait être morcelé en segments séparés par des séquences intercalaires dont la fonction était de réguler la synthèse de deux protéines distinctes mises en évidence quelques années plus tôt (cytochrome b et cytochrome oxydase). La différence entre la séquence nucléotidique d'un gène normal et celle d'un gène muté relevait d'un intron codant pour une protéine d'épissage trans-activer que les chercheurs baptisèrent ARN-maturase<sup>25</sup>. Comme cette protéine hybride avait pour fonction de participer à l'épissage de son propre ARN, P. Slonimski utilisait pour la décrire l'amusante métaphore de « boucle matricide », c'est-à-dire un gène qui contient l'information nécessaire à l'excision de ses propres introns. Les « levuristes » commencèrent alors à spéculer sur l'existence de mécanismes de régulation susceptibles de remettre en cause le concept de code génétique. On le sait, ce dernier implique un alignement parfait du message des gènes et de la structure des protéines codées. Cependant, le séquençage du génome de la levure ne permettrait pas de valider cette hypothèse et l'ARN maturase se révélerait une curiosité de la nature spécifique aux introns de l'ADN mitochondrial, vraisemblablement un vestige des mécanismes de l'évolution.

- 11 La découverte des gènes mosaïques avait été rendue possible grâce au développement des biotechnologies. La possibilité d'utiliser des enzymes de restriction, qui permettent la recombinaison *in vitro* de l'ADN, marquait une nouvelle étape dans l'histoire de la biologie moléculaire et la naissance d'une nouvelle discipline : « La génomique, dit P. Slonimski, est issue de la génétique et de sa sœur cadette, la biologie moléculaire. Si on la considère comme la compréhension de la signification d'un génome, on se souviendra que la recherche s'est d'abord faite au moyen des techniques de la génétique expérimentale, c'est-à-dire par l'identification de caractères observables, phénotypiques, pour lesquels on connaissait un type sauvage et un type mutant. à l'inverse, là où la génétique fonctionnelle partait d'un phénotype pour remonter au génotype – à tel dérèglement du phénotype correspond celui de tel gène –, la génomique cherche dans le génome les éléments qui expliquent la différence entre le phénotype sauvage et celui du mutant.<sup>26</sup> » Ainsi, le séquençage d'un génome, en permettant de repérer systématiquement la fonction des gènes, élargissait les perspectives dégagées par la génétique moléculaire vers la biologie du développement et donc vers la compréhension des mécanismes de l'évolution. Mais la génomique annonçait aussi la possibilité non moins fascinante d'intervenir sur le patrimoine génétique des espèces vivantes, faisant ainsi basculer la

recherche en biologie dans la sphère des sciences appliquées. C'est ainsi que Pierre Tambourin, qui fut le directeur des sciences de la vie au CNRS avant de devenir celui du Génomus d'Évry, rappelle qu'en « [...] ouvrant la caisse à outils de la biologie moléculaire les chercheurs pouvaient manipuler le mécano de la vie au profit de la recherche médicale ou agronomique<sup>27</sup> ». Au milieu des années 1980, après que la biologie moléculaire eut permis certaines avancées en médecine (par exemple, la découverte des oncogènes qui intéressent les cancérologues), les techniques de recombinaison génétique comme de clonage ou l'amplification de l'ADN suscitaient le lancement d'ambitieux programmes de recherche tels que le *Human Genome Project* (HGP) américain dirigé à ses débuts par Jim Watson (le découvreur de la structure de l'ADN avec l'anglais Francis Crick) ou d'organismes tels que le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) de deux médecins français, Daniel Cohen et Jean Dausset<sup>28</sup>. L'un des mobiles de ces « cantonniers de l'ADN », rappelait D. Cohen, était de localiser les gènes défectueux du génome humain, c'est-à-dire l'origine des maladies génétiques, avec l'espoir un jour plus ou moins lointain de mettre au point des thérapies géniques<sup>29</sup>.

- 12 Pour les biologistes du CNRS ou d'ailleurs, ces perspectives paraissaient prématurées, même si elles semblaient promettre de nouveaux crédits de recherche. Ils doutaient, en effet, que la réalisation des moyens requis par le séquençage du génome humain fût à la mesure des retombées à en attendre. D'ailleurs, estimaient-ils, quitte à analyser l'intégralité d'un génome, autant commencer par celui d'organismes plus simples que celui de l'homme et, dans ce cas, pourquoi pas celui de la levure ? En 1987, P. Slonimski était pressenti par André Goffeau, un « levuriste » professeur d'enzymologie à l'université de Louvain, pour animer un programme européen de séquençage. Après avoir éludé une participation au HGP américain qu'ils estimaient trop hasardeux, les deux chercheurs plaidaient auprès de l'administration bruxelloise l'intérêt de séquencer le génome de la levure. Partir du simple pour aller au compliqué, cette idée n'était pas sans rappeler celle de B. Ephrussi une quarantaine d'années plus tôt lorsqu'il avait choisi *Saccharomyces* comme matériel expérimental. Lors d'une réunion de l'*International Yeast Community* à Helsinki, P. Slonimski avait rappelé qu'à certains moments dans l'histoire d'une discipline, il faut hiérarchiser les connaissances, ne serait-ce que pour permettre de relancer la réflexion théorique. Il avait cité l'exemple de la nomenclature des planètes du système solaire (Tycho Brahe, Kepler) qui conduisit à la théorie de la gravitation universelle (Newton) ou la classification des animaux et des plantes (Linné) qui avait précédé la théorie de l'évolution (Darwin). C'est ainsi que les « levuristes » lançaient le séquençage de la levure, un programme qui n'eût guère été envisageable sans l'assise d'une vaste coopération internationale. En 1991, le séquençage de son petit chromosome III était mené à bien par Steve Oliver à Manchester, puis des équipes japonaises se chargeaient du chromosome VI, les Canadiens du chromosome I, tandis que des Américains séquençaient les chromosomes V et VIII, les Anglais prenant les IX et XIII, les autres étant confiés à divers laboratoires européens dont évidemment le CGM qui eut un rôle essentiel grâce aux travaux de B. Dujon et de C. Jacq. Au total, le séquençage de la levure devait impliquer la participation d'environ cent cinquante laboratoires et le travail d'un demi-millier de chercheurs. Il aboutit à la première description complète d'un génome d'eucaryote, celui de *Saccharomyces cerevisiae*, publié dans la revue *Nature* en 1997, soit une dizaine d'années après le lancement du programme européen, ce qui donne la mesure de ce type d'entreprise<sup>30</sup>. Simultanément, ces travaux suggéraient à P. Slonimski l'intérêt d'harmoniser l'indexation des différents programmes de séquençage réalisés dans le monde. Outre le programme européen, on comptait une base de séquençage

d'origine privée aux États-Unis (Craig Venter), une autre en Suisse et une tentative de base mixte privée/publique au Japon, chacune avec sa propre nomenclature et des programmes informatiques spécifiques. Les génomiciens étaient confrontés à des données incompatibles les unes avec les autres, la séquence du même gène figurant dans trois endroits différents provoquant des conflits entre laboratoires, une situation qui finit par s'éclaircir avec la création d'un *International Advisory Board of data bases for Genomics*.

- 13 En 1991, P. Slonimski, qui avait atteint l'âge de la retraite au CNRS, quittait la direction du CGM pour passer la main à J.-C. Mounolou. Simultanément, il se voyait confier par le ministre de la Recherche, Hubert Curien, la direction d'un Groupement d'intérêt public pour l'étude des génomes (GREG). Ce groupement était destiné à coordonner l'activité du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH), de son alliée, l'Agence française pour les myopathies (AFM), et des laboratoires de la recherche publique (Inserm, CNRS, Inra, Institut Pasteur). Pourtant, malgré des réussites à inscrire à son actif : le séquençage de la bactérie *Bacillus subtilis* effectué par Antoine Danchin à l'Institut Pasteur ou la mise en place d'un réseau informatique destiné à développer les algorithmes nécessaires au séquençage des génomes, le GREG ne tardait pas à rencontrer des difficultés. Son installation à Gif-sur-Yvette n'avait pas manqué de provoquer des problèmes de voisinage avec le CGM, d'autant que la direction des sciences de la vie au CNRS avait vu sans plaisir lui échapper la maîtrise des réseaux bio-informatiques et surtout de l'importante dotation budgétaire versée par le ministère (80 MF en 1991). De plus, la volonté de P. Slonimski de privilégier la recherche fondamentale au détriment des applications avait contrarié les vœux de la recherche médicale. Il est vrai que l'intéressé n'avait jamais mâché ses mots à ce sujet en particulier à l'occasion de la remise, en 1985, de sa médaille d'or du CNRS : « Il est [trop souvent] nécessaire de recourir à des subterfuges de langage, pour pouvoir se consacrer à la recherche fondamentale, des plus graves qui se réfèrent à une idéologie du pouvoir jusqu'aux plus bénins qui évoquent les progrès technologiques qu'elle engendre à plus ou moins long terme. Loin de moi l'idée de sous-estimer l'importance de la recherche appliquée. Son but étant clairement défini, il n'y a pas de moyen terme, l'avion vole ou il s'écrase, le malade est guéri ou il meurt. à certains égards elle doit être plus exaltante que la recherche fondamentale pour laquelle le doute, l'inquiétude et l'insatisfaction permanente sont des conditions nécessaires, mais hélas pas satisfaisantes, pour approcher cette éthique de la connaissance objective dont Jacques Monod a si bien parlé avant moi.<sup>31</sup> » En conséquence de quoi, lorsqu'il avait pris la direction du GREG, il avait refusé de donner quelque priorité aux thérapies géniques dont, non sans quelque raison, il n'envisageait les aboutissements qu'à très long terme. En définitive, un changement de majorité en 1992 privait le GREG de son budget, le ministère de la Recherche lui substituant bientôt la constitution du Génomopole d'Évry qui inaugurerait une nouvelle manière d'organiser la recherche biologique<sup>32</sup>.

#### *Big Science*

- 14 Est-ce à dire que les applications de la recherche prenaient le pas sur la recherche fondamentale ? Il serait exagéré de systématiser. Au-delà de débats circonstanciels sur la brevetabilité du vivant ou d'autres sur les risques d'un nouvel eugénisme, voire sur les nuisances supposées des organismes génétiquement modifiés, on constate que l'après séquençage ou la protéomique ont ouvert de nouvelles et vastes perspectives à la recherche fondamentale. Certes, le directeur du CGM nommé en 1998, André Adoutte (un élève de J. Beisson), reconnaissait que la biologie était engagée dans un mouvement irrésistible qui l'alignait sur les *Big Sciences* comme, avant elle, la chimie et la physique. Et

même qu'elle nécessitait une masse critique en termes d'instrumentation et de budgets ou une forme de taylorisme scientifique susceptible de tempérer l'ambition des jeunes chercheurs. Mais il considérait avec la majorité de ses collègues que « la véritable mission d'un organisme comme le CNRS devait le maintenir en amont du technologique<sup>33</sup> ». Cela voulait dire que les ressources des biotechnologies seraient mises au service de la recherche fondamentale. Par exemple, grâce aux puces à ADN, les chercheurs du CGM pourraient étudier les changements des plans d'organisation d'un génome afin d'appréhender les mécanismes de l'évolution à l'échelle cellulaire. Ainsi, la connaissance de la structure du génome permise par le développement de la bio-informatique, en rapprochant l'étude de l'évolution de la génétique moléculaire et de l'embryologie, permettait les développements récents de la phylogénétique. En maintenant la noble tradition de la recherche fondamentale telle qu'elle avait été initiée par ses pères fondateurs, le Centre de génétique moléculaire s'inscrivait dans cette perspective.

---

## NOTES

1. J. Gayon en coll. avec R. M. Burian et D. Zallen, « *The singular fate of Genetics in the History of French Biology, 1900-1940* », *Journal of the History of Biology*, vol. 21, 1988. Voir aussi, J. Gayon « *Genetics after World War II : The Laboratories at Gif* », en coll. avec R. M. Burian, *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 1990-7, « *Génétique de la pigmentation de l'œil de drosophile : la contribution spécifique de Boris Ephrussi* », in C. Debru, J. Gayon et J.-F. Picard (dir.), *Les Sciences biologiques et médicales en France, 1920-1950*, CNRS ÉDITIONS, coll. *Cahiers pour l'histoire de la recherche*, Paris, 1994.
2. Outre les travaux des historiens de la biologie moléculaire, dont on trouvera les références en notes, ce travail est issu d'une série d'entretiens réalisés avec les chercheurs du Centre de génétique moléculaire, A. Adoutte, J. Beisson, V. Luzzati, J.-C. Mounolou et P. Slonimski ([http://picardp1.ivry.cnrs.fr/histoire\\_de\\_la\\_genetique.html](http://picardp1.ivry.cnrs.fr/histoire_de_la_genetique.html)).
3. J.-F. Picard, « La création du CNRS », *La Revue pour l'histoire du CNRS*, n° 1, novembre 1999.
4. A. Mayer, Allocution pour le vingt-cinquième anniversaire de l'IBPC, Hermann, Paris, 1952.
5. Entretien avec P. L'Héritier (<http://picardp1.ivry.cnrs.fr/LHeritier.html>).
6. La démonstration « un gène-une enzyme » vaudra le prix Nobel de physiologie et de médecine à G. Beadle et E. Tatum en 1958, une distinction dont B. Ephrussi s'estimait injustement évincé.
7. Sur le rôle de L. Rapkine voir D. T. Zallen, « *The Rockefeller Foundation and French Research* », *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 1989-5, p. 35-58, et la thèse de D. Dosso, « *Louis Rapkine (1904-1948) et la mobilisation scientifique de la France libre* », université Paris 7, 1998.
8. Centre national de la recherche scientifique, *Unités biologiques douées de continuité génétique*, Paris, Éditions du CNRS, 1949.
9. B. Ephrussi, P. Slonimski, « Action de l'acriflavine sur les levures », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1949, 77, p. 510-530.

10. J. Sapp, *Beyond the Genes. Cytoplasmic inheritance and the struggle for authority in Genetics*, Oxford University Press, 1987.
11. Évidemment, derrière ces arguties se profilait une dénonciation de l'impérialisme nord-américain. Nul doute, selon M. Prenant, que l'Alma Mater devait rester la garante d'une science pure et désintéressée en face d'un CNRS vendu à la recherche appliquée pour ne pas dire stipendié des grandes fondations américaines. Cf. M. Prenant, « Un débat scientifique en Union soviétique », *La Pensée*, n° 21, nov-déc. 1948.
12. W. Weaver, journal 28 février 1950, in J. Sapp, *op. cit.*
13. Entretien avec P. Slonimski ([http://picardp1.ivry.cnrs.fr/histoire\\_de\\_la\\_genetique.html](http://picardp1.ivry.cnrs.fr/histoire_de_la_genetique.html)).
14. On sait que les travaux des pasteurien (A. Lwoff, J. Monod, F. Jacob) sur la régulation génétique et la synthèse des virus seront récompensés par le prix Nobel de 1965.
15. J.-C. Mounolou, H. Jakob et P. Slonimski, « *Mitochondrial DNA from yeast 'petite' mutants: specific changes of buoyant density corresponding to different cytoplasmic mutations* », *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1966, 24, p. 218-224.
16. M. Morange, *Histoire de la biologie moléculaire*, La Découverte, Paris, 1994.
17. X. Polanco, « La mise en place d'un réseau scientifique. Les rôles du CNRS et de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire en France (1960-1970) », et J.-P. Gaudillière, « La biochimie au CNRS dans les années soixante », *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 1990-7.
18. In X. Polanco, *op. cit.*
19. En 1970, les SDV comptaient une dizaine de sections : 18 Biochimie (cette section dépendait auparavant de la chimie et passe aux sciences de la vie) / 19 Biologie cellulaire / 20 Biologie des interactions cellulaires (nouvelle section) / 21 Pathologie expérimentale et comparée / 22 Thérapeutique expérimentale, pharmacologie / 23 Physiologie / 24 Psychophysiologie et psychologie / 25 Biologie et physiologie végétales / 26 Biologie animale / 27 Écologie. Elles sont devenues en 1982 : 22 Structure biosynthèses et interactions des macromolécules biologiques / 23 Biologie et physico-chimie des systèmes macromoléculaires intégrés / 24 Génétique et biologie cellulaire, microbiologie / 25 Biologie des interactions cellulaires / 26 Biochimie et biologie végétales / 27 Pharmacologie et thérapeutique expérimentale / 28 Physiopathologie expérimentale et humaine / 29 Physiologie animale / 30 Psychophysiologie et psychologie / 31 Biologie des organismes et biologie du développement / 32 Biologie des populations et des écosystèmes. Outre la spécialisation croissante des différents secteurs des sciences du vivant, l'accroissement du nombre des sections correspondait aussi à l'augmentation du nombre de chercheurs œuvrant dans cet ensemble de disciplines. Alors que l'effectif des SDV ne représentait que 18 % des 3 000 agents CNRS en 1950, ce département comptait presque le tiers des effectifs totaux du CNRS en 1970 (5 000 agents). Des chercheurs qui sont d'ailleurs souvent des chercheuses, les sciences de la vie formant le secteur le plus féminisé du CNRS : 50 % de femmes à la fin des années 1970 contre une moyenne générale de 20 %.
20. In X. Polanco, *op. cit.*
21. Dans son article, J.-P. Gaudillière (art. cit.) mentionne aussi le Centre de biochimie et biologie moléculaire de Marseille (P. Desnuelle) et l'Institut de chimie biologique de la faculté de médecine de Strasbourg (P. Mandel).
22. Pour souligner les origines « chimiques » de la biologie moléculaire, E. Lederer aimait citer son compatriote E. Chargaff : « What is molecular biology if not biochemistry

without a license ? », E. Lederer, « La chimie des substances naturelles », *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 1989-2.

23. De même, P. Slonimski succède à B. Ephrussi dans sa chaire de génétique à l'université Paris VI et le CGM sera l'un des premiers instituts du CNRS à signer une convention avec l'université, ce qui débouchera sur la création d'un DEA de génétique cellulaire et moléculaire.

24. F. Gros, *Regard sur la biologie contemporaine*, Gallimard, Paris, 1993.

25. C. Jacq, J. Lazowska, P. Slonimski, « Sur un nouveau mécanisme de l'expression génétique », *C. r. de l'Ac. des sc.*, Paris, série D, 290, p. 89-92, 1980.

26. Entretien avec P. Slonimski ([http://picardp1.ivry.cnrs.fr/histoire\\_de\\_la\\_genetique.html](http://picardp1.ivry.cnrs.fr/histoire_de_la_genetique.html)).

27. Entretien avec P. Tambourin.

28. D. J. Kevles, Leroy Hood (eds), *The Code of Codes*, Harvard University Press, 1992.

29. D. Cohen, *Les Gènes de l'espoir. À la découverte du génome humain*, Laffont, Paris, 1993.

30. A. Goffeau et alii., « *The Yeast Genome Directory* », *Nature*, 29.5.1997.

31. Cf. <http://picardp1.ivry.cnrs.fr/~jfpicard/slonimski.html>.

32. Voir N. Givernaud pour un programme en cours sur l'histoire de la génomique en France (<http://picardp1.ivry.cnrs.fr/Histgen.html>).

33. Entretien avec A. Adoutte (<http://picardp1.ivry.cnrs.fr/Adoutte.html>).

## RÉSUMÉS

The singular fate of genetics in the history of French biology

Fifteen years ago, the *Journal of the History of Biology* published an article that was significant in the historical epistemology of the 20<sup>th</sup> century. Entitled « The Single Fate of Genetics in the Biological History of France, » and inspired by the theories of philosopher G. Canguilhem, the three authors (R. Burian, J. Gayon, D. Zallen) described the manner in which genetics was developed in France on the margins of the mainstream chromosomal genetics of T. H. Morgan. They focused on the scientific career of Boris Ephrussi, an embryologist-physiologist with a fellowship at the *Institut de biologie physio-chimique* (IBPC). Ephrussi became the first person to hold a chair in genetics at the university level. Despite the intellectual resistance of naturalists on the faculty of sciences or at the National Museum of Natural History, Ephrussi and his student Piotr Slonimski introduced the new life science to the CNRS. Shortly after their foreign counterparts in the field, the French biologists created a new discipline under the contested name “molecular biology” which came from the convergence of genetics and biochemistry. The choice to use yeast for an experimental material permitted geneticists at the CNRS to reveal cytoplasmic (not chromosomal) genetic structure that would, twenty years later, lead to remarkable developments at the *Centre de génétique moléculaire* at Gif-sur-Yvette. This group of laboratories rapidly acquired an international renown in the study of phenomena of genetic regulation. They played an important role in the first sequencing program for a eukaryote (the yeast), which opened the way for post-genomics.

## INDEX

**Mots-clés** : CNRS, biologie moléculaire, génétique, levure, génomique, génétique physiologique, génétique cytoplasmique, génétique des populations, Escherichia coli, Piotr Slonimski, génétique moléculaire

## AUTEUR

**JEAN-FRANÇOIS PICARD**

Jean-François Picard est ingénieur de recherche (CNRS).