

## Retour vers le phénotype - Les gènes existent-ils ?

J.-J. Kupiec, Institut Cochin de Génétique Moléculaire

Ainsi, l'an 2001 aura vu le couronnement du plus grand projet de recherche jamais réalisé à ce jour en biologie : le séquençage du génome humain. Cet exploit est présenté comme le commencement d'une ère nouvelle qui verra la mise au point de traitements contre toutes les maladies, grâce à l'isolement des gènes et des protéines correspondantes. Sans nier les résultats spectaculaires du génie génétique, je souhaite apporter **un élément de réflexion qui relativise l'enthousiasme ambiant**. En effet, **alors que nous sommes censés être en train de déchiffrer l'information contenue dans les chromosomes** et que nous entendons tous les jours parler des "organismes génétiquement modifiés", **nous ne savons toujours pas ce qu'est précisément un gène**.

Une telle affirmation surprendra peut-être. Je vais donc essayer de l'expliquer plus en détail. Pour cela il faut revenir aux sources, et je vais faire une deuxième affirmation, tout aussi surprenante : **la génétique n'est pas une science**. Aujourd'hui, une grande confusion règne dans l'emploi des termes. Les mots "génétique" et "héréditaire" sont devenus quasiment synonymes. Cependant, **de la même manière que la théorie de Newton n'est pas la physique mais une théorie de la physique, la génétique n'est pas l'hérédité, mais une théorie de l'hérédité**. Cette théorie s'est développée à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle et son objet était d'expliquer la transmission des caractères héréditaires. A l'époque, il existait d'autres théories, notamment celles qu'on appelait pangénétiqes. **L'idée de base de la théorie génétique est que ce n'est pas le caractère héréditaire lui-même (le caractère phénotypique) qui est transmis mais un déterminant de ce caractère (le gène)**. Cette notion s'appuyait sur les expériences de Mendel. **Dans ces expériences les fréquences des caractères phénotypiques pouvaient être interprétées par l'hypothèse qu'il existe une correspondance univoque entre un déterminant et le caractère phénotypique**. Ainsi la génétique opéra une scission entre l'individu réel existant qui devint une somme de caractères phénotypiques discrets (le phénotype) et son double, qui le détermine et dont il dérive par la génération, fait de la somme des gènes contenus dans les chromosomes (le génotype).

**Allant de paire, la séparation des lignées de cellules germinales (reproductrices) et somatiques (le reste du corps) fut proclamée et l'influence de l'environnement dans ces phénomènes fut niée totalement.** Ce qu'il faut bien remarquer, c'est que **le gène est un concept inventé, qui à l'époque n'avait aucune réalité matérielle.** Il provenait de ces calculs sur les fréquences de transmission des caractères phénotypiques à travers la reproduction. Tout le programme de recherche qui s'est donc construit à partir de là a consisté d'une part à généraliser les observations de Mendel en étudiant la distribution statistique de toutes sortes de caractères et d'autre part à identifier matériellement le gène.

Il est impossible de retracer toute l'histoire de la génétique mais disons qu'il y a eu deux résultats majeurs<sup>1</sup>. **Les généticiens se sont aperçus que la relation simple entre génotype et phénotype fondée sur des rapports univoques entre les gènes et les caractères ne tenait pas. Il y a de nombreux cas où un gène détermine plusieurs caractères, où plusieurs gènes déterminent un caractère et des cas où le caractère associé à un gène n'apparaît que chez une fraction des individus qui le possèdent.** Il faut souligner que ces notions ont été très vite acquises dès les années 1920. Thomas Morgan, l'un des pères de la génétique en faisait déjà état. On ne peut donc pas les présenter comme un résultat du séquençage des génomes.

**Les généticiens ont depuis été conduits à proposer une vision plus souple de la relation génotype/phénotype** : le génotype correspondrait à ce qu'on appelle une "norme de réaction", c'est à dire un ensemble de phénotypes potentiels, chacun pouvant se réaliser dans des conditions environnementales particulières. **Le deuxième résultat majeur fut la découverte de l'ADN et du "code génétique".** Le succès de la théorie génétique sembla alors entériné de manière définitive : on avait identifié le substrat matériel du gène et le doute n'était plus possible. Les développements technologiques aidant, on en vint ensuite, logiquement, à l'idée du séquençage, d'abord de quelques gènes puis des génomes entiers. On allait déchiffrer le grand livre de la vie, comprendre ce que les êtres vivants ont de plus intime. Nous y sommes maintenant et **les premiers enseignements que l'on peut tirer ne vont pas dans le sens d'une clarification de la notion de gène, ni de la relation entre le génotype et le phénotype. Bien au contraire, il y a un très grand nombre de gènes, ne cessant de**

<sup>1</sup> Voir l'étude très détaillée d'André Pichot : Histoire de la notion de gène, Flammarion, 1999.

**croître, qui ne présentent qu'une corrélation statistique avec le caractère qu'ils sont censés déterminer.** C'est à dire que parmi les individus portant ces gènes, certains présentent le caractère (une maladie, par exemple) et d'autres non. De plus, le nombre des gènes humains (30000) est beaucoup plus faible que ce qui était prévu et ces gènes sont très semblables à ceux des autres espèces. **Du coup, on parle maintenant, le plus souvent, de composante génétique et non de déterminisme génétique. Dans le même mouvement, le gène est réduit à une définition minimale. Il s'agirait d'un segment d'ADN codant pour une protéine, elle-même impliquée dans des mécanismes complexes où interviennent l'environnement et qui restent à élucider.**

Face à ce problème, qui complique l'utilisation des gènes à des fins thérapeutiques, **on explique maintenant qu'il faut intégrer les influences complexes de nombreux gènes et de facteurs environnementaux.** Cette proposition semble reposer sur un bon sens tout à fait solide. Elle reçoit l'assentiment d'un grand nombre de généticiens. Pourtant elle conduit à un **problème majeur : l'intérêt de la génétique c'était de pouvoir expliquer l'hérédité de manière simple par l'action d'un déterminant, sans influence des autres parties de l'organisme ou de l'environnement.** Et voilà qu'aujourd'hui, alors qu'on a déchiffré la soi-disant information contenue dans le génome, on doit réhabiliter ces facteurs pour expliquer l'action du gène. **C'est comme si après avoir inventé le génotype pour expliquer le phénotype, on cherchait à expliquer le génotype par le phénotype !**

Ce changement de cap nous est annoncé en douceur, comme allant de soi. Pourtant, **comment ne pas remarquer que déloger le gène de sa position centrale et le mettre à un même niveau que l'environnement ou affirmer qu'il ne détermine pas l'hérédité mais y participe seulement, est une négation du fondement de la génétique, qui est ainsi vidée de tout contenu explicatif ?** Dire qu'un gène est un segment d'ADN qui permet la fabrication d'une protéine a autant de valeur explicative que de dire qu'une automobile est faite de fer et de plastique.

**Les problèmes que je soulève ne sont pas qu'un jeu gratuit pour érudits. On nous promet des médicaments contre toutes les maladies possibles et imaginables grâce à l'isolement des gènes. A-t-on oublié que les gènes du cancer, par exemple, ont été isolés en 1976 et que**

**malgré la somme considérable de travaux faits dans la foulée, la thérapie tant espérée n'a pas été mise au point.**

Je ne nie pas ici les progrès technologiques qui ont été réalisés. **L'isolement des gènes et des protéines associées permet d'interagir avec les caractères phénotypiques dans lesquels ils sont impliqués. Mais cela se fait de manière empirique. Sans avoir une compréhension réelle des phénomènes sous-jacents.** Face à un problème de ce type on peut, comme le font beaucoup de biologistes, penser que c'est relativement sans importance tant qu'on progresse dans l'expérimentation et le développement technologique. Mais, si l'objectif est de comprendre les phénomènes du vivant, il se pourrait que la biologie ait besoin d'une nouvelle philosophie et d'un réaménagement théorique de grande envergure, dont la génétique ne sortira pas indemne.

J.-J. Kupiec,

Institut Cochin de Génétique Moléculaire

[www.criticalsecret.com/jjk](http://www.criticalsecret.com/jjk)

JJK est Ingénieur de Recherche (Habilitation à Diriger des Recherches) à l'INSERM.

En plus de nombreux travaux de biologie moléculaire, il a proposé, dès 1981, une théorie darwinienne du développement de l'embryon qui introduit l'aléatoire au niveau du fonctionnement du génome et la sélection métabolique au niveau cellulaire. Il a également développé une recherche en épistémologie analysant la dépendance actuelle de la biologie vis-à-vis de la métaphysique d'Aristote. En collaboration avec P. Sonigo, il a publié " Ni Dieu, ni gène " (Editions du Seuil, 2000).

Kupiec J.J. L'influence de la philosophie d'Aristote sur l'élaboration de la théorie de l'évolution et sur la génétique. *Revue Européenne de Sciences*, 1999, Tome XXXVII No 115 : 89-116.

Kupiec J.J. Un modèle de hasard-sélection pourrait expliquer la différenciation de plusieurs lignées cellulaires. *Médecine/Science*. Volume 14, pp. 115-21, 1998.

Kupiec J.J. A Darwinian theory for the origin of cellular differentiation. *Mol. Gen. Genetics*. Volume 255, pp. 201-208, 1997.

Kupiec J.J. et Sonigo P. Du génotype au phénotype: instruction ou sélection?  
Médecine/Science - Bulletin de la Société Française de Génétique. Volume 13, pp. I-VI, 1997.

Kupiec, J.J. A chance-selection model for cell differentiation. Cell Death and Differentiation.  
Volume 3, pp. 385-390, 1996.

Kupiec, J.J. Gene regulation and DNA C-value paradox: a model based on diffusion of  
regulatory molecules. Medical Hypotheses, Volume 28, No 1, pp. 7-10, 1989.

Kupiec, J.J. A probabilist theory for cell differentiation: the extension of Darwinian principles to  
embryogenesis. Spec. Sci. Technol., Volume 9, No 1, pp. 19-22, 1986.

Kupiec, J.J. A probabilist theory for cell differentiation, embryonic mortality and DNA C-value  
paradox. Spec. Sci. Technol. Volume 6, No 5, pp. 471-478, 1983.

Kupiec JJ, Théorie probabiliste de la différenciation cellulaire, XIIème Rencontres de Méribel,  
pp. 161-163

---

---

---

---