



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Jean-Pierre Changeux

Travailler avec François Gros à l'Institut Pasteur : l'allostérie, le récepteur nicotinique et la biologie du futur

Volume 346, Numéro spécial S2 (2023), p. 9-13

En ligne depuis le 22 décembre 2023

Numéro publié le 29 mars 2024

Numéro spécial : Un hommage à François Gros, un des pères de la biologie moléculaire

Rédacteurs en chef invités : Margaret Buckingham (Professeur émérite et directeur honoraire du département Biologie du développement et cellules souches à l'Institut Pasteur - Membre de l'Académie des sciences) et Moshe Yaniv (Professeur honoraire à l'Institut Pasteur - Directeur de recherche émérite au CNRS - Membre de l'Académie des sciences)

<https://doi.org/10.5802/crbior.143>

 Cet article est publié sous la licence
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org — e-ISSN : 1768-3238



Un hommage à François Gros, un des pères de la biologie moléculaire

Travailler avec François Gros à l'Institut Pasteur : l'allostérie, le récepteur nicotinique et la biologie du futur

Jean-Pierre Changeux ^a

^a Collège de France et CNRS-Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75015 Paris, France

Courriel : changeux@noos.fr

Résumé. Travailler avec François Gros a été un moment privilégié de ma vie scientifique qui m'a permis d'apprécier une personnalité scientifique à la générosité sans limite et possédant une vision de la science très en avance sur son temps.

Mots-clés. François Gros, Allostérie, Récepteur nicotinique.

Note. Cet article fait suite à un colloque organisé le 25 avril 2023 à l'Académie des sciences en hommage à François Gros.

Publication en ligne : 22 décembre 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

Nous venons de perdre un grand scientifique, un confrère à la générosité sans limites, un ami fidèle. Plus encore, François Gros fut pour moi en quelque sorte un père scientifique, un modèle à suivre. Je rencontrais François en 1959 dès mon entrée au Service de biochimie cellulaire créé par Jacques Monod à l'Institut Pasteur. François avait lui-même été intégré au Service en 1954 venant du laboratoire Macheboeuf de biochimie à Pasteur. J'étais alors jeune étudiant, de bonne volonté certes, mais inexpérimenté en biochimie. Jacques Monod s'attela à ma formation et réussit, en quelques semaines, à m'inculquer ce que devaient être les fondements de la biologie moléculaire. Je me sentais quand même bien isolé. Un jour, Je rencontrais François par hasard dans le couloir du Service de biochimie cellulaire.

Il faut savoir que les couloirs jouent un rôle critique dans la vie d'un laboratoire de recherche. C'est une évidence peu connue mais essentielle, comme le thé à cinq heures sauf qu'on n'y célèbre pas la reine d'Angleterre. Le couloir permet une rencontre non

prévue entre scientifiques qui ne se connaissent pas ou mal. La rencontre a souvent des conséquences majeures même — et surtout — lorsque les partenaires sont en plein désaccord, prisonniers d'une absence catastrophique de dialogue....

1. L'allostérie

Ce ne fut pas le cas avec François bien qu'une importante différence d'âge et surtout d'expérience nous séparait. Jacob et Monod étaient alors investis dans la genèse du modèle de l'opéron sur la régulation de la biosynthèse des protéines (1961) qui allait devenir très célèbre. Je souhaitais partager et débattre avec un partenaire proche et compétent de mon projet de thèse sur la régulation d'activité des enzymes de biosynthèse bactérien par rétroaction négative. Le thème que j'avais choisi parmi d'autres (principalement sur l'opéron), souhaitant un projet plus

personnel. Il me passionnait mais tristement n'attirait pas l'attention de mes maîtres comme je l'espérais. Même un soir Jacques Monod m'avait fait comprendre que ce projet était de moindre importance scientifique que celui sur lequel il travaillait encore lui-même (il allait fort heureusement changer d'avis avec les progrès de mon travail de thèse). La rencontre avec François fut donc très opportune. Dès les premiers mots échangés, il avait saisi l'intérêt de ma recherche et m'encourageait très fortement à réussir dans un travail alors si difficile pour moi. Son intérêt ne s'est jamais relâché et je le tenais régulièrement au courant de mes progrès mais aussi de mes difficultés. Jamais le moindre signe d'une quelconque jalousie comme on le voit trop souvent entre scientifiques même proches. Vint le moment où Jacques Monod s'intéressa de plus près à mon travail de thèse. Ce qui lui donnait l'opportunité de prendre ses distances vis-à-vis de François Jacob qui de son côté se rapprochait de Sydney Brenner avec un réplique qui fit long feu. François Gros suivait toujours avec un intérêt réel et incroyablement généreux les développements qui à partir de mon travail de thèse conduisirent au très populaire modèle Monod-Wyman-Changeux de 1965. Son succès fut tel que, même sous la plume d'André Lwoff, la découverte de l'allostérie revenait à Jacques Monod. François avait suivi les choses de près. Vint le moment de la défense publique de mon travail de thèse en Juin 1964, devant André Wurmser, président, et Monod et Słonimski, examinateurs. La rédaction du texte m'avait demandé beaucoup d'efforts. Entre temps le modèle MWC avait été soumis au *Journal of Molecular Biology* par Jacques Monod. Au départ, le modèle devait constituer la conclusion de mon travail de thèse. Ce n'était plus le cas. A la place, je résumais mes contributions les plus personnelles au travail d'ensemble de ma thèse et de MWC en particulier. L'exposé oral fut bien accueilli et couronné par les félicitations du jury. Les choses auraient pu en rester là. Mais de retour à Pasteur je rencontrais comme à l'habitude François dans le couloir. Il avait assisté à ma défense. Ma surprise fut grande lorsqu'il me proposa de publier, *in extenso*, mon texte de thèse sous la forme d'une série de six articles sous mon nom dans le *Bulletin de la Société de chimie biologique* — une incroyable marque d'estime totalement inattendue ! Évidemment, j'acceptais. Dans son élan de générosité, François me proposait même l'aide de sa

secrétaire pour la mise en forme réglementaire. Cette publication fut d'importance capitale pour moi. Bien sûr pour la reconnaissance de mon travail mais aussi à cause d'une remarque insérée dans le dernier chapitre de conclusion, que j'ai abondamment mentionnée depuis. Dans cette dernière partie, je souhaitais me distinguer de l'environnement pasteurien immédiat et donner un ton plus personnel à mon texte. Lors de mes séjours au Laboratoire Arago à Banyuls-sur-Mer, alors que j'étais étudiant en biologie marine, je m'étais intéressé au comportement d'un curieux crustacé copépode, parasite des Holothuries, que j'avais découvert, et à l'organisation concomitante de son système nerveux. Conservant en mémoire cette première expérience, je prenais le risque de suggérer dans le dernier article l'extension de l'allostérie à la transmission synaptique : « Il faudrait un jour essayer de reconnaître dans les phénomènes membranaires qui donnent lieu à la fois à la reconnaissance de signaux métaboliques stéréospécifiques et à leur transmission, la transmission synaptique par exemple, des mécanismes analogues à ceux décrits à propos des protéines allostériques ». Un programme que je réalisais les décennies qui suivirent et qui reste d'actualité !

Merci François pour votre clairvoyance et votre si généreuse bienveillance.

2. Le récepteur nicotinique

Vers la fin des années 1960, le paysage scientifique évolue à l'Institut Pasteur. Le colibacille a beaucoup apporté à la biologie moléculaire. Jacques Monod avait proclamé que « ce qui est vrai pour le colibacille l'est aussi pour l'éléphant », la réciproque n'est évidemment pas vraie. L'on voit mal une trompe pousser à un colibacille. Il devenait urgent de passer aux eucaryotes, de se reconvertir aux organismes supérieurs. François Jacob après des tentatives infructueuses avec le nématode *Caenorhabditis* — cher à Sydney Brenner — se tournait désormais vers le développement embryonnaire et la souris. En 1970 François Gros choisit également le développement mais principalement la différenciation cellulaire. Après la visite d'Isaac Harary de UCLA et de Denise Luzzati, François réalise ses premiers travaux sur le développement du muscle squelettique.

Le contact avec François se rétablit, fructueusement. Il mènera à une authentique collaboration.

Une nouvelle rencontre s'était produite, par le truchement de John Merlie, un jeune et dynamique postdoctorant américain, qui travaillait à Pasteur dans un laboratoire de bactériologie. Il s'y ennuyait. Il avait d'autres ambitions. Un beau jour, il vient me voir et me demande tout de go de le prendre dans mon laboratoire. Le règlement très strict de l'Institut Pasteur sur le nombre de chercheurs par Unité ne le permettait pas. Alors que faire ? Sinon accueillir physiquement John dans un autre laboratoire avec lequel une éventuelle collaboration pouvait être établie. Ayant en tête ses travaux en cours sur le muscle, je me suis alors tourné vers François Gros pour un éventuel travail commun. Sa réponse fut, à ma grande joie, positive. Elle sera à l'origine d'un vaste ensemble de travaux sur la biologie moléculaire de la synapse, en France et aux USA.

Dans cette collaboration François apportait son expérience de la biosynthèse des protéines musculaires. J'apportais ma connaissance du récepteur de l'acétylcholine, présent sur le muscle squelettique à la jonction neuromusculaire, et John faisait le travail expérimental.

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine est le premier récepteur de neurotransmetteur identifié. Aux alentours des années 1960, les électrophysiologistes et pharmacologues les plus chevronnés croyaient que, au vu du petit nombre et de la diversité des molécules engagées, cela était impossible. La solution fut de se tourner vers un organe extrêmement riche et contenant un seul type de récepteur, l'organe électrique des poissons Torpille ou Gymnote [1]. Or les électroplaques qui composent cet organe sont des cellules musculaires transformées. Elles auraient perdu leur contractilité mais conservé leur excitabilité. Leur récepteur est donc un récepteur musculaire. D'autre part, le pharmacologue taiwanais Chen Yuan Lee dans ses études sur les venins de serpent locaux avait découvert qu'ils contenaient une toxine paralysante l' α -bungarotoxine qui se fixe sélectivement sur le récepteur de la jonction neuromusculaire. C'est par elle que le serpent étouffe sa proie. En association avec l'organe électrique elle a permis l'isolement puis la purification et même l'observation du récepteur par microscopie électronique [2,3].

Le récepteur du muscle squelettique des vertébrés supérieurs lui-même n'avait pas été identifié. D'un accord mutuel, nous nous sommes donc orienté vers le récepteur nicotinique des cellules musculaires en

culture, ouvrant la perspective d'une étude de son évolution lors de la formation de la synapse.

Ce fut le premier travail de John sur le récepteur nicotinique. Bénéficiant de l'expérience de François sur la biosynthèse des protéines musculaires, la première démonstration de la synthèse de récepteur — marqué par l' α -bungarotoxine — par les cellules musculaires en culture était réalisée même en l'absence du nerf moteur [4]. Cela validait ce système *in vitro* comme modèle expérimental possible pour la compréhension des premières étapes du développement de la jonction neuromusculaire. L'occasion était offerte de mesurer le temps de vie métabolique de ce récepteur, présent sur la cellule musculaire lors de l'arrivée de la terminaison nerveuse motrice. La méthode employée reposait sur l'incorporation d'un acide aminé radioactif dans la protéine réceptrice pendant un temps bref terminé par l'addition d'une dose massive de cet acide aminé non radioactif (pulse-chase labelling) [5,6]. Le temps de vie mesuré est de 17 heures, beaucoup plus bref que le temps de vie de 11 jours du récepteur sous-synaptique à la jonction neuromusculaire adulte. Lors de la genèse de la jonction, le récepteur du muscle s'agrège sous la terminaison motrice et en parallèle sa durée de vie s'allonge considérablement. En dehors de la jonction, le récepteur extrasynaptique non jonctionnel est éliminé. Ce travail ouvrait une première fenêtre importante dans la biogénèse de la synapse. La travail eut les honneurs d'une publication par la revue anglaise *Nature*.

Quelques années plus tard, le travail sur le récepteur nicotinique musculaire se poursuivait dans le laboratoire de François avec Christian Pinset et Didier Montarras. Entre temps, il avait été montré par d'autres groupes que les récepteurs sous la synapse avaient une composition en sous-unités différentes : $\alpha 2 \beta \epsilon \delta$ pour la synapse adulte, $\alpha 2 \beta \gamma \delta$ pour l'embryonnaire non synaptique. La sous-unité γ remplace chez l'embryon la sous unité ϵ initialement identifiée dans la synapse adulte. Or Pinset et Montarras avaient réussi à mettre en culture des cellules myogéniques Sol8 sur une couche nourricière de mésenchyme qui possédaient la propriété de se contracter spontanément pendant 2 semaines. Cette activité nous rapprochait de la situation *in vivo* où la jonction est fonctionnelle dès les premières étapes et la cellule musculaire active très tôt. Fait qui va nous intéresser, alors que la sous-unité γ embryonnaire est présente

après 1-2 jours de culture, après 5 jours la sous-unité ϵ apparaît et se maintient les jours suivants alors que la sous-unité γ décroît [7]. En d'autres termes, l'évolution qui se manifeste *in vivo* en présence de nerf moteur se produit en culture avec les cellules Sol8 en l'absence d'innervation motrice. Cela montre un rôle majeur de l'activité de la cellule musculaire — évoquée comme spontanée — dans la régulation de l'expression des gènes du récepteur au cours de la formation de la synapse — sous la synapse —, et en dehors de la synapse. Il existe donc une régulation « épigénétique » puissante de la formation de la synapse. Une conclusion majeure pour la recherche des traces de l'apprentissage dans notre cerveau [8,9]. Le travail qui a suivi, inspiré par cette première collaboration avec François, a permis d'analyser dans le détail et au niveau moléculaire le processus de la morphogenèse de la synapse.

La collaboration avec François — trop brève — aura été particulièrement productive avec un important avenir.

François Gros a été certes un authentique pionnier en biologie moléculaire mais aussi il a ouvert de multiples champs nouveaux des sciences de la vie et de la médecine avec une authentique expertise multidisciplinaire si rare de nos jours.

3. François Gros et la biologie du futur

Toujours soucieux de partager avec le grand public son expérience de la science et les progrès de la connaissance, François a écrit plusieurs ouvrages de portée générale. J'ai retenu *Les mondes nouveaux de la biologie* publié en 2012 chez Odile Jacob. Il y fait preuve d'une extraordinaire intuition sur l'avenir de la biologie. Dix ans après qu'il fut écrit, l'évolution de la discipline a donné infiniment raison à François, sur tous les points qu'il aborde.

3.1. *La biodiversité menacée*

Le sujet est d'actualité en particulier avec le réchauffement climatique. Autour de nous des espèces se font rares ou disparaissent. François propose de développer un inventaire systématique des espèces moléculaires encore vivantes de nos jours et d'utiliser ce savoir pour évaluer les menaces qui pèsent sur la biodiversité et surtout prévoir l'évolution possible qui en résulte. Il va de soi que les conditions

agroalimentaires à proposer pour réduire la faim dans le monde deviennent primordiales.

3.2. *Les premiers hommes*

Rien n'est plus obsédant pour les êtres humains que nous sommes que de connaître nos origines. La question est d'autant plus importante pour le biologiste moléculaire qu'était François. Facile à dire que l'homme descend du singe, beaucoup plus difficile est de proposer un mécanisme génétique plausible. Paradoxe ! L'examen des séquences du chimpanzé et de *Homo sapiens* révèle d'importantes similitudes ne serait-ce que le même nombre de gènes. Des différences mineures de séquence des génomes existent et leur importance est capitale mais reste largement incomprise. La génétique de l'Homme de Néanderthal est en cours mais ne nous apporte encore que peu d'informations sur le processus d'hominisation, sur l'évolution du cerveau et tout particulièrement l'acquisition du langage. François nous montre la direction à suivre : de la génomique à la paléoanthropologie.

3.3. *La biologie synthétique*

La connaissance quasi-totale des molécules qui composent tant la cellule bactérienne la plus primitive que le corps de l'Homme et son cerveau devrait nous apporter une réponse sur l'origine de la vie et pourquoi pas à sur son éventuelle synthèse. Au carrefour de la biologie et de la chimie, François pose la question obsédante s'il en est : d'où la vie vient-elle ? D'où venons-nous ? La réponse peut paraître simple mais elle ne l'est pas.

La création artificielle d'objets biologiques — gènes, virus, génomes... — est réalisable. Mais à ce jour aucune « cellule vivante » même bactérienne n'a été produite. Autrefois on aurait pensé à un imaginaire « élan vital ». Il n'en évidemment rien ! Une information manque ? Alors quelle est-elle ? Tous les matériaux de construction sont connus mais pas leur organisation tridimensionnelle : comme par exemple la structure supramoléculaire de la paroi cellulaire. Une hérédité épigénétique de la « forme » de cette paroi et donc de la bactérie elle-même n'est peut-être pas à exclure.

Une voie nouvelle est tracée et beaucoup de travail reste à accomplir.

3.4. *Le renouveau de la biologie moléculaire*

François, s'il s'est intéressé avec attention aux incidences fondamentales de la recherche, s'est tout autant passionné pour ses incidences pour la société. Ce fut même un des traits les plus saillants de sa personnalité. Dans le cadre de l'univers des ARN : Micro ARN, ARN d'interférences, etc., François percevait l'importance appliquée des ARN messagers. Cette découverte de François a été réactualisée — sinon redécouverte — par le grand public avec les nouveaux vaccins ARN contre le Covid 19, un succès mondial pour cette grande découverte.

3.5. *Génétique et santé*

François eut le souci constant de mieux comprendre la maladie chez l'Homme par le prisme de la biologie moléculaire. Il s'est longuement attardé sur les prédispositions aux maladies génétiques, de la drépanocytose, Huntington, Alzheimer, dystrophies musculaires, X fragile, autisme, etc., jusqu'au cancer. Dans la longue discussion qu'il nous propose, il souligne la nouveauté des « gènes médicaments » et de la thérapie génique. Il nous introduit à la médecine du 21^e siècle : vers une médecine personnalisée.

4. **Épilogue : une adresse personnelle**

Cher François, directeur de l'Institut Pasteur, vous aviez le désir prémonitoire de dédier un nouveau bâtiment à la neuropharmacologie. Cette volonté s'accompagnait du vœu d'y déplacer les groupes travaillant dans cet axe, dont mon groupe. Ce rêve se réalisera avec le soutien du CNRS mais au prix un rude combat avec votre successeur qui ne partageait pas votre vision de la science. Vous avez su anticiper l'importance de ce champ pour l'Institut Pasteur. Ma gratitude est vraiment très profonde.

Ce qui est encore plus précieux est votre dévouement au devenir de la communauté scientifique, dans son ensemble, et cela en dehors de toute ambition personnelle. Vous vous êtes constamment efforcé de convaincre le pouvoir politique de l'importance du rôle de la science dans notre pays, un rôle

que la classe politique française perçoit toujours avec beaucoup de difficultés.

Vous avez mis en pratique la visée que Louis Pasteur lui-même assignait aux chercheurs : travailler de toutes vos forces « pour le bien de l'humanité ».

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne travaillent pas, ne conseillent pas, ne possèdent pas de parts, ne reçoivent pas de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et n'ont déclaré aucune autre affiliation que leurs organismes de recherche.

Références

- [1] D. Nachmansohn, *Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity*, Academic Press, New-York and London, 1959, Very Good Hard Cover, First. | Books on the Boulevard, (n.d.). <https://www.abebooks.com/9780125127578/CHEMICAL-MOLECULAR-BASIS-NERVE-ACTIVITY-012512757X/plp> (accessed November 13, 2023).
- [2] J. P. Changeux, M. Kasai, M. Huchet, J. C. Meunier, « Extraction from electric tissue of gymnotus of a protein presenting several typical properties characteristic of the physiological receptor of acetylcholine », *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. Sci. Nat.* **270** (1970), p. 2864-2867, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6313993w/f848.item>.
- [3] J. Cartaud, E. L. Benedetti, J. B. Cohen, J. C. Meunier, J. P. Changeux, « Presence of a lattice structure in membrane fragments rich in nicotinic receptor protein from the electric organ of *Torpedo marmorata* », *FEBS Lett.* **33** (1973), p. 109-113.
- [4] J. P. Merlie, A. Sobel, J. P. Changeux, F. Gros, « Synthesis of acetylcholine receptor during differentiation of cultured embryonic muscle cells », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72** (1975), p. 4028-4032.
- [5] J. P. Merlie, J. P. Changeux, F. Gros, « Acetylcholine receptor degradation measured by pulse chase labelling », *Nature* **264** (1976), p. 74-76.
- [6] J. P. Merlie, J. P. Changeux, F. Gros, « Skeletal muscle acetylcholine receptor. Purification, characterization, and turnover in muscle cell cultures », *J. Biol. Chem.* **253** (1978), p. 2882-2891.
- [7] C. Pinset, C. Mulle, P. Benoit, J. P. Changeux, J. Chelly, F. Gros, D. Montarras, « Functional adult acetylcholine receptor develops independently of motor innervation in Sol 8 mouse muscle cell line », *EMBO J.* **10** (1991), p. 2411-2418.
- [8] J. P. Changeux, P. Courrègne, A. Danchin, « A theory of the epigenesis of neuronal networks by selective stabilization of synapses », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70** (1973), p. 2974-2978.
- [9] J.-P. Changeux, « Epigenesis, synapse selection, cultural imprints, and human brain development : from molecules to cognition », in *The Cambridge Handbook of Cognitive Development* (G. Borst, O. Houdé, eds.), Cambridge University Press, Cambridge, 2022, p. 27-49.