

COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

1768-3238 (electronic)

Biologies



Volume 346, Special Issue S2, 2023

Special issue / Numéro thématique

A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology /
*Un hommage à François Gros, un des pères de la biologie
moléculaire*

Guest editors / Rédacteurs en chef invités

Margaret Buckingham, Moshe Yaniv

Académie des sciences — Paris



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Comptes Rendus

Biologies

Objective of the journal

Comptes Rendus Biologies is a peer-reviewed electronic journal of international standing, covering all areas of the life sciences. It publishes mainly thematic issues, but also original research articles, preliminary announcements, review articles, historical perspectives, pedagogical texts or conference proceedings, without length limit, in English or in French. *Comptes Rendus Biologies* is published according to a virtuous policy of diamond open access, free for authors (no publication fees) as well as for readers (immediate and permanent open access).

Editorial director: Antoine Triller

Editors-in-Chief: Jean-François Bach, Alain Chédotal, Pascale Cossart, Bernard Dujon, Jean-Dominique Lebreton, Antoine Triller.

Editorial board: Geneviève Almouzni, Thomas Bourgeron, Antoine Danchin, Michel Delseny, Daniel Ricquier, Jean Weissenbach.

Scientific board: Patrick Charnay, Rosa Cossart, Henri Décamps, Jean-René Duhamel, Jean-Marc Egly, Sonia Garel, Tatiana Giraud, Thomas Lecuit, Daniel Louvard, Isabelle Mansuy, Pierre Paoletti, Mathias Pessiglione, Jean-Philippe Pin, Frédéric Saudou, André Sentenac, Angela Sirgu, Hugues de Thé, Jean-Claude Weill, Eric Westhof.

Scientific secretary: Isabelle Vallet

About the journal

All journal's information, including the text of published articles, which is fully open access, is available from the journal website at <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Author enquiries

For enquiries relating to the submission of articles, please visit this journal's homepage at <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Contact

Académie des sciences
23, quai de Conti, 75006 Paris, France
Tel: (+33) (0)1 44 41 43 72
CR-Biologies@academie-sciences.fr



The articles in this journal are published under the license
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.en>



Contents / Sommaire

| | |
|--|-------|
| Margaret Buckingham, Moshe Yaniv A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology: Foreword | 1-1 |
| Christine Petit, Philippe Kourilsky François Gros (1925–2022) | 3-8 |
| Jean-Pierre Changeux Travailler avec François Gros à l’Institut Pasteur : l’allostérie, le récepteur nicotinique et la biologie du futur | 9-13 |
| Moshe Yaniv François Gros: from antibiotics to messenger RNA | 15-19 |
| Klaus Scherrer Sixty years of life with François Gros | 21-26 |
| Margaret Buckingham Messenger RNA in differentiating muscle cells—my experience in François Gros’ lab in the 1970s and 80s | 27-35 |
| Adrian Minty On learning molecular biology in François Gros’ lab in the late 1970s and early 1980s | 37-40 |
| Benoît Robert François Gros : Une personnalité de premier plan, un homme secret | 41-43 |
| Shin’ichi Takeda Memories of Professor François Gros | 45-49 |
| Didier Montarras Un bout de chemin avec François | 51-53 |
| Domenico Libri Memories of a young student: the early days of splicing regulation with François Gros | 55-57 |
| Gillian Butler-Browne, Vincent Mouly Our journey with François Gros | 59-63 |
| Monique Lazar Le laboratoire de François Gros au Collège de France | 65-68 |
| Philippe J. Sansonetti Vaccination ARN messenger (ARNm), modèle de transition de la biologie fondamentale à la médecine | 69-74 |
| Germano Cecere Epigenetic and gene regulatory functions of small RNAs | 75-77 |

| | |
|--|--------|
| Michel Elie Goldberg | |
| François Gros, mon patron | 79-84 |
| Jean-Pierre Chevènement, Philippe Lazar, Pierre Papon, Louis Gallois | |
| Hommage à François Gros, savant engagé | 85-88 |
| Marie-Hélène Buc | |
| François Gros : un coeur intelligent et bon qui ne savait pas dire non | 89-90 |
| Jean-François Bach | |
| François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences | 91-93 |
| Pierre Auger, Michel Delseny | |
| Science et développement : l'action de François Gros au COPED | 95-101 |



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology: Foreword

Margaret Buckingham^{✉,*,a} and Moshe Yaniv^{✉,a}

^a Department of Developmental and Stem Cell Biology, CNRS UMR 3738,
Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75015 Paris, France

E-mails: margaret.buckingham@pasteur.fr (M. Buckingham), moshe.yaniv@pasteur.fr
(M. Yaniv)

Published online: 8 March 2024, Issue date: 29 March 2024

François Gros died last year. He was among the pioneers of the nascent discipline of molecular biology, and worked for most of his scientific career at the Institut Pasteur where he was Director from 1976 to 1981. He took part in developing the concept of messenger RNA with Jacques Monod and François Jacob. During his stay in Jim Watson's lab at Harvard, using biochemical approaches he discovered a class of unstable RNA, published in a classic paper—Gros *et al.* in *Nature* (1961). This was critical for the confirmation of the messenger RNA theory to which he continued to contribute on his return to the Institut Pasteur.

Subsequently, in his own lab, he carried out research on mRNA transcription and translation in bacteria and also in eukaryotic systems, first at the Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC) and then at the Institut Pasteur from 1972. He became interested in changes in gene expression during cell differentiation, using muscle cells as a model and also neuronal cells in his second laboratory at the Collège de France. Those who worked with him greatly benefited from his scientific insight and his generous support.

He also made major contributions to the organisation of scientific research and scientific policy in France. He was director of the Institut Pasteur (1976–1981) and then chief scientific advisor to prime

ministers of the government (1981–1985) during the Mitterrand presidency. During his career, he participated in writing a number of important reports both for the government and later as permanent secretary of the Académie des Sciences (1991–2000) when he also strongly supported scientific co-operation with developing countries, particularly in Africa.

In April 2023, a meeting was held in his honour, with a morning session at the Institut Pasteur that focused on RNA, where speakers included the Nobel Prize winners Venki Ramakrishnan and Emmanuelle Charpentier, and an afternoon session at the Institut de France where his contributions to the Academy were recognised.

This volume of the *Comptes Rendus Biologies* also honours François Gros. It contains a biographical text written by C. Petit and P. Kourisky, professors at the Collège de France, followed by an article by J.-P. Changeux who has known him from the time when they were both working with Jacques Monod. Subsequent articles are by previous collaborators in his laboratories at the IBPC, Institut Pasteur and Collège de France. Two articles on RNA from speakers at the Pasteur meeting in his honour are followed by articles by colleagues that commemorate his actions at the Academy.

* Corresponding author.



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

François Gros (1925–2022)

Christine Petit^{Ⓜ,*,a,b} et Philippe Kourilsky^{Ⓜ,b}

^a Institut Pasteur, Université Paris Cité, Inserm, Institut de l'Audition, 75012, Paris, France

^b Professeur honoraire au Collège de France, Paris, France

Courriel: christine.petit@pasteur.fr (C. Petit)

Résumé. François Gros, biologiste de formation, a débuté ses travaux de recherche à l'Institut Pasteur. En 1961, il découvre la nature moléculaire de l'intermédiaire proposé entre le gène et la protéine, un ARN dit messenger (ARNm) et en détermine les principales caractéristiques. À travers la rédaction de nombreux ouvrages, il a accompagné et éclairé de sa réflexion, la naissance de la biologie moléculaire et le développement des biotechnologies associées, à partir des années 1970. Il a été professeur au Collège de France et secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences. Il a initié au sein de l'Académie la création d'un comité pour les pays en voie de développement (COPED). François Gros était un humaniste animé d'une rigueur morale et d'un sens de l'engagement sans faille.

Mots-clés. François Gros, Notice biographique, Hommage.

Note. Cet article reprend le texte de l'hommage rendu à François Gros lors de l'assemblée des professeurs du Collège de France du dimanche 27 Novembre 2022.

Publication en ligne : 8 mars 2024, Publication du numéro : 29 mars 2024

François Gros est né le 24 avril 1925, à Paris. Il est le second fils d'Alexandre Gros, ancien combattant de la Grande Guerre et d'Yvonne Pauline Hagenauer. Issu d'une famille juive, il fuit la capitale pour Brive, quelques jours avant l'exode de juin 1940. Durant sa scolarité, il se passionne pour la philosophie qu'il rêve d'enseigner [1]. Contraint de quitter Brive, il gagne Toulouse pour s'inscrire à l'Université. Renonçant à la philosophie, et suivant les recommandations paternelles, il s'apprête à s'engager dans des études de médecine. « Le destin en décidera autrement » écrit-il dans ses *Mémoires scientifiques* [1]. Une simple file d'attente un peu trop longue pour les inscriptions en faculté de médecine... il sera étudiant en sciences : physique, chimie et histoire naturelle (SPCN) et botanique générale. Fin 1944, de retour à Paris, il complète sa formation universitaire

par un enseignement en chimie générale et physiologie générale.

En 1946, François Gros entre à l'Institut Pasteur dans le service de biochimie que dirige le professeur Michel Macheboeuf. Il s'attache à l'étude des mécanismes d'action des antibiotiques, pénicilline puis streptomycine, sur les bactéries. Il est alors stagiaire de recherche au CNRS. Ces travaux feront l'objet de sa thèse de sciences qu'il soutient en 1952.

Sur les conseils de Jacques Monod, il part en stage postdoctoral aux États-Unis. Il sera stagiaire dans le laboratoire de Sol Spiegelman, à l'université de l'Illinois à Urbana puis dans celui de Rollin Hotchkiss à l'Institut Rockefeller à New York. Sol Spiegelman étudiait alors l'adaptation enzymatique au maltose chez la levure et Rollin Hotchkiss le transfert de matériel génétique par transformation bactérienne chez le pneumocoque, deux thématiques de recherche proches de celles développées par Jacques Monod à l'Institut Pasteur. À Urbana, auprès de Salvador Luria, François Gros va approfondir ses

* Auteur correspondant.

connaissances en génétique, principalement celle des bactériophages ; à New York, il saura profiter de la présence de Léo Szilard, théoricien de la physique atomique, fasciné par la biologie moléculaire naissante.

En 1954, de retour à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de Jacques Monod, François Gros s'attache à l'étude de la biosynthèse des acides ribonucléiques (ARN) et à celle de leur rôle dans la synthèse des protéines.

1. L'ARN messenger

La période qui suit scelle l'association du nom de François Gros à la découverte de l'ARN messenger (ARNm), macromolécule majeure du vivant.

En 1959, soit six ans après la découverte de la double hélice de l'ADN, un nombre croissant de biologistes s'accordent à penser que des ARN sont impliqués dans la synthèse des protéines et que la production des ARN est contrôlée par l'ADN. Les ARN constitutifs des ribosomes pourraient-ils jouer un tel rôle ?

Deux expériences utilisant la conjugaison bactérienne, ensemble et à elles seules, établissent l'existence d'un intermédiaire moléculaire de courte durée de vie entre l'ADN et la protéine : la première effectuée par « le groupe de l'Institut Pasteur », François Jacob, Jacques Monod et un stagiaire postdoctoral du laboratoire de Jacques Monod, Arthur Pardee (expérience passée à la postérité sous le nom de PaJaMa) [2] ; et la seconde publiée l'année suivante, en 1960, co-signée par François Jacob et Jacques Monod et réalisée par Arthur Pardee de retour aux USA avec son étudiante Monica Riley [3]. Ces expériences se situent dans le cadre des recherches menées par le groupe de l'Institut Pasteur sur la régulation de l'expression des gènes. Expériences de génétique qui portent sur l'opéron lactose, elles sont particulièrement ingénieuses et élégantes ; elles s'inscrivent dans un cadre conceptuel très solide. Dans son livre *Les secrets du gène* [4], François Gros rapporte qu'il a obtenu avec Shiro Naono, dans le laboratoire de Jacques Monod, des résultats qui, eux aussi, indiquent l'implication d'un ARN, de renouvellement très rapide, dans la synthèse protéique bactérienne ; ils sont publiés en 1960, en français, dans les *Comptes Rendus de l'Académie des sciences* [5, 6]. L'ajout d'un analogue de l'uracil, le 5-fluorouracil, à une culture

bactérienne d'*Escherichia coli* induite, bloque immédiatement la synthèse de la phosphatase.

François Jacob et Jacques Monod proposent alors l'existence d'un ARN « fabriqué à partir des gènes », « sans doute transporté au niveau des ribosomes », et capable de les « programmer pour la formation de chaînes protéiques spécifiques » [4]. François Jacob, dans un premier temps, nomme cet intermédiaire, « X » ; il deviendra le messenger, nom rapidement adopté par la communauté scientifique [7].

Restait à identifier et à caractériser cet ARN messenger.

Soirée à King's college à Cambridge, le Vendredi Saint 15 avril 1960. Sydney Brenner écoute François Jacob relater les résultats des expériences de conjugaison bactérienne effectuées par le « groupe de Pasteur » ; immédiatement il les rapproche de ceux obtenus par Elliot Volkin et Lazarre Astrachan. Quatre ans plus tôt, en 1956 [8], ces chercheurs avaient montré que suite à l'infection de la bactérie *Escherichia coli* par le bactériophage T2, en quelques minutes un ARN de courte durée de vie est synthétisé dont la proportion respective des bases entrant dans sa constitution est semblable à celle de l'ADN du phage et non à celle de l'ADN de la bactérie. S'en suivent des échanges que certains convives ont décrits comme exaltés, tout particulièrement entre Sydney Brenner et Francis Crick. Quelques semaines plus tard. Sydney Brenner et François Jacob se retrouvent à l'Institut de technologie de Californie, Caltech, à Pasadena, dans les locaux de Matthew Meselson. Grâce à l'expertise biochimique de Matthew Meselson, ensemble, ils élaborent les protocoles des expériences qui devraient permettre d'identifier l'ARNm.

En mai 1961, les deux articles que la communauté scientifique s'accorde à considérer comme apportant la preuve de l'existence d'un ARN, messenger entre l'ADN et la protéine, sont publiés dans le même numéro de la revue *Nature* [9, 10]. Tous deux titrent sur un « ARN instable ». L'un est signé par Sydney Brenner, François Jacob et Matthew Meselson [9]. L'approche mise en œuvre utilise les conditions expérimentales uniques qu'offre l'infection bactérienne par le bactériophage T2. Immédiatement après l'infection phagique, la synthèse protéique d'origine bactérienne s'arrête ; de nouveaux ARN sont synthétisés, vraisemblablement produits à par-

tir de l'ADN du phage ; la synthèse protéique devenue exclusivement phagique se fait sans production d'ARN stable (considéré comme d'origine ribosomique). Les radiomarquages des bactéries infectées par le bactériophage T2 vont permettre de suivre la formation des nouveaux ARN et des nouvelles protéines synthétisés et de les analyser. La démonstration est faite que les nouveaux ARN synthétisés sont bien associés aux ribosomes, sites de la synthèse protéique qui préexistent dans la bactérie avant l'infection. François Gros est le premier auteur de l'autre article [10]. Il est aussi signé par Howard Hiatt du laboratoire de Jacques Monod. Les autres auteurs sont Walter Gilbert, du département de physique de Harvard, et James Watson et deux de ses collaborateurs, Chuck Kurland et Robert Risebrough, des laboratoires de biologie de Harvard. François Gros a réalisé les expériences décrites dans le laboratoire de James Watson. Les résultats comportent une analyse du devenir des ARN nouvellement formés, là aussi dans le contexte de l'infection bactérienne par le bactériophage T2. Les conclusions des deux articles sont semblables. De surcroît, le travail de François Gros apporte la preuve expérimentale que chez les bactéries non infectées, des ARN de renouvellement rapide sont aussi produits qui s'attachent également aux ribosomes, généralisant ainsi le rôle de l'ARNm [10]. Complétant la démonstration, les travaux de Benjamin Hall and Sol Spiegelman, publiés la même année [11], mettent en évidence la formation d'hybrides moléculaires radiomarqués entre l'ARN et l'ADN, indiquant que les séquences de l'ADN du bactériophage T2 et celle de l'ARN nouvellement synthétisé après l'infection phagique sont semblables.

Ainsi est validée l'hypothèse proposée en 1947 par André Boivin et Roger Vendrely, de l'Institut de chimie biologique de la faculté de médecine de Strasbourg, pour rendre compte de la synthèse des protéines, décrite dans une brève communication publiée en français dans la revue *Experientia* [12].

« Dans le noyau de chaque cellule d'un être vivant existerait un centre directeur, identique pour toutes les cellules de cet être, et représenté par l'ensemble des gènes désoxyribonucléiques dépositaires des caractères généraux de l'espèce. Dans le cytoplasme des diverses cellules se rencontreraient des centres directeurs secondaires, constitués par des acides ribo-

nucléiques, ... [qui] tiendraient sous leur contrôle immédiat l'équipement enzymatique répondant à chaque type cellulaire et déterminant, en dernière analyse, l'ensemble des caractères de ce type. »

Dans leur long article de revue publié en 1961 [13], Jacob et Monod présentent une synthèse de l'ensemble de leurs travaux qui fondent le concept de l'existence de deux types de gènes, les uns opérateurs, les autres régulateurs. Ils définissent aussi le messenger par cinq caractéristiques qu'il doit présenter : être un ribopolynucléotide ; avoir un poids moléculaire qui varie d'un messenger à l'autre ; avoir une composition en base qui reflète celle de l'ADN qui l'a produit ; être au moins temporairement associé aux ribosomes ; son taux de renouvellement doit être très élevé. Toutes sont bien des caractéristiques universelles des ARNm sauf la dernière. De fait, l'instabilité de l'ARNm qui aura été largement mise à profit dans la démarche expérimentale de la recherche de l'ARNm, ne s'étend pas à l'ensemble des ARNm : chez les eucaryotes, certains ARNm sont particulièrement stables. Notons que chez les bactéries, l'instabilité était un impératif logique de la régulation de l'expression de la synthèse protéique dérivée des gènes qui devait cesser assez rapidement sous l'action du répresseur.

Deux mois après cette publication, en août 1961, le congrès international de biochimie se tient à Moscou. En marge du bouillonnement intellectuel autour des avancées portant sur le messenger, Marshall Nirenberg et son étudiant en stage postdoctoral, Heinrich Matthaei, décrivent leurs expériences qui démontrent qu'un homopolymère d'ARN synthétique (un polyuracil) stimule *in vitro* la synthèse d'un homopeptide (un polymère de phénylalanine) [14] ; le déchiffrement du code génétique, « la pierre de rosette du vivant » [15], est lancé. Corollaire, la fonction des ARNm est découverte : ces ARN très minoritaires dans la cellule par rapport à l'ARN ribosomique portent l'information dont le décodage conduit directement à la synthèse des protéines.

Des historiens des sciences se sont interrogés sur l'absence de prix Nobel décerné pour la découverte de l'ARNm. Dans son ouvrage *Les secrets du gène*, François Gros note « en 1965 tombait l'annonce du prix Nobel attribué à Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff pour leur découverte de l'ARNm et l'ensemble de leurs travaux portant sur la régulation

génique ». La citation du prix Nobel ne fait cependant pas mention de l'ARNm ; le prix leur est attribué pour « leurs découvertes concernant le contrôle génétique de la synthèse des enzymes et des virus ». Le court document associé mentionne que les lauréats « ont prouvé comment l'information génétique est convertie durant la formation de la protéine au moyen d'un messenger dont on sait aujourd'hui qu'il s'agit d'un ARN ». On retiendra donc que si le concept de messenger est bien attribué aux trois lauréats, l'identification de sa nature moléculaire n'a pas été récompensée par l'attribution d'un prix Nobel. Il est très vraisemblable que le vaste bouillonnement des échanges scientifiques, pourtant exemplaire dans leur richesse, et le nombre d'acteurs impliqués auront contribué à cette situation qui continue d'interroger. Quoi qu'il en soit, François Gros aura été au cœur de cette aventure scientifique internationale. Co-découvreur de l'ARNm, il en poursuivra l'étude pendant des années, tant sous l'angle de sa synthèse à partir de l'ADN que sous celui de son rôle dans la synthèse des protéines.

2. A l'Institut Pasteur et au Collège de France

En 1963, François Gros devient directeur du service de physiologie microbienne de l'Institut de biologie physico-chimique de Paris (1963–1968). En 1967, il est élu professeur de biologie moléculaire à la faculté des sciences de Paris et il animera une équipe de recherche quai Saint-Bernard jusqu'en 1972 (1968–1972). Deux événements vont alors profondément modifier sa vie professionnelle. Jacques Monod, devenu directeur général de l'Institut Pasteur renonce à diriger un laboratoire de recherche et en conséquence à occuper le laboratoire du tout nouveau bâtiment de biologie moléculaire qui lui était destiné. Il propose à François Gros de développer un service de biochimie dans ces locaux. La plus grande partie de son équipe de recherche du quai Saint-Bernard le suivra à l'Institut Pasteur. Élu professeur au Collège de France en 1973, titulaire de la chaire « biochimie cellulaire », il va aussi prendre la direction d'un laboratoire de recherche sur ce site.

La biologie moléculaire dont la naissance a été entourée d'immenses succès va entrer pendant plus d'une dizaine d'années (1961–1975), dans une période plus analytique. François Gros poursuit, notamment avec l'un de nous (PK), l'analyse des ARNm exprimés après induction du prophage lambda. Il

se penche aussi sur les mécanismes de leur expression chez les procaryotes, notamment sur le facteur « HU », avec Josette Rouvière-Yaniv, et leur traduction en protéines. C'est ainsi qu'il s'intéressera au rôle des ARN de transfert avec Moshe Yaniv, et aux facteurs d'initiation de la traduction avec Michel Revel et Marianne Grunberg-Manago. C'est dans son laboratoire de l'Institut Pasteur qu'il mettra le pied à l'étrier de l'un d'entre nous (PK) pour aider à percer le « plafond de verre » de l'isolement des gènes ; s'en suivra le clonage du premier ADN complémentaire ou « ADNc », copie ADN d'un ARN messenger eucaryote, avec son épouse Danièle Gros en 1975 [16]. C'était une étape significative dans l'émergence du génie génétique et de la génétique moléculaire des eucaryotes, qui allait à partir de là couronner la biologie moléculaire qui lui avait donné naissance.

Puis, selon les mots de François Gros « il fallut bien se jeter à l'eau et aborder de front la biologie des eucaryotes » [1]. Il s'intéresse alors à la différenciation neuronale dans son laboratoire du Collège de France et, à l'Institut Pasteur, prend pour modèle d'étude la différenciation musculaire, choix qui s'avéra particulièrement judicieux.

Plusieurs biologistes avaient en effet montré que la cellule embryonnaire précurseur du tissu musculaire, le myoblaste, est une cellule mononucléée qui peut fusionner *in vitro* et se différencier en une structure plurinucléée, contractile, un myotube, puis une myofibre, et ceci en l'absence de toute innervation. De plus, des lignées de myoblastes de rongeurs avaient été générées, en particulier par David Yaffe à l'Institut Weissmann, dès la fin des années 1960 [17]. Parce qu'elles opèrent cette conversion en culture, l'étude des mécanismes de régulation génique qui la sous-tendent devenait possible. Leur élucidation fut facilitée par le développement du génie génétique à partir des années 1972, qui, quelques années plus tard, permit l'identification des gènes impliqués. Une moisson d'informations sans équivalent dans d'autres systèmes de différenciation cellulaire s'en suivra. Margaret Buckingham, une chercheuse qui rejoindra le laboratoire de François Gros en 1972, mettra à profit l'identification de ces gènes pour étudier comment la détermination de chaque type de muscle se met en place durant le développement embryonnaire [18, 19]. Ses découvertes seront récompensées par la médaille d'or du CNRS qui lui sera attribuée en 2013.

3. En parallèle de la science et au-delà

En 1975, Jacques Monod, se sachant atteint d'une grave maladie, demande à François Gros de lui succéder à la direction de l'Institut Pasteur. Il dirigera l'Institut Pasteur de 1976 à 1981.

En 1977, François Gros est élu à l'Académie des sciences, en qualité de correspondant puis devient membre de l'Académie en 1979.

Cette même année, à la demande du Président de la République Valéry Giscard d'Estaing, François Gros, François Jacob et Pierre Royer lui remettent un important rapport intitulé *Sciences de la vie et société*. Il a pour but « d'étudier les conséquences que les découvertes de la biologie moderne sont susceptibles d'entraîner sur l'organisation et le fonctionnement de la société ». Ce rapport, dont bien des aspects demeurent d'actualité, trace les perspectives d'innovation auxquelles pourrait conduire le développement du génie génétique, y inclus celles de possibles thérapies géniques. François Mitterrand s'en saisira. De 1981 à 1985, François Gros sera conseiller auprès des Premiers ministres Pierre Mauroy puis Laurent Fabius. Il sera l'initiateur du grand colloque national consacré à la recherche scientifique dont les recommandations ont inspiré la Loi d'orientation scientifique de 1983.

Pendant dix ans de 1991 à 2000, François Gros sera secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences. En 1997, il propose la création du comité pour les Pays en développement (COPED), qui vise au développement scientifique de ces pays. Au début exclusivement tourné vers l'Afrique, il élargira ensuite ses activités à d'autres pays.

François Gros s'est encore engagé très directement dans le soutien de la recherche qui vise à traiter les patients atteints de maladies musculaires héréditaires. Il saura convaincre Bernard Barataud, président de l'association française de lutte contre les myopathies (AFM), de doter cette dernière d'un conseil scientifique, et ne cessera de lui apporter l'éclairage de son expertise scientifique.

François Gros est l'auteur de près d'une dizaine de livres qui relatent les avancées de la biologie moléculaire et les espoirs que suscite le génie génétique, tout en attirant l'attention sur les problèmes éthiques potentiels de certaines de leurs applications.

Il a enseigné vingt-trois ans comme professeur au Collège de France (1973–1996). Ses cours étaient

réputés pour leur limpidité, comme d'ailleurs toutes ses prises de parole quel que soit le public auquel il s'adressait.

Doté d'une puissance de travail considérable, d'une mémoire hors du commun et d'un sens aigu de la synthèse, il était d'une curiosité intellectuelle sans limite. Jamais son engagement dans les nouvelles technologies et les approches réductionnistes alors associées ne lui ont fait perdre une vision plus transversale et globale de la biologie, celle d'un véritable naturaliste. Margaret Buckingham décrit avec enthousiasme les réunions de laboratoire hebdomadaires :

« Dans la grande salle de réunion du sixième étage, c'étaient cafés, montagnes de croissants, et une richesse inouïe d'échanges scientifiques. Ils avaient tous traits à la régulation de l'expression des gènes et la synthèse protéique, mais les modèles expérimentaux étudiés allaient du bactériophage lambda et de la bactérie *Escherichia coli* à la différenciation myogénique, en passant par les ARN de transfert et la structure de la chromatine des virus. »

Certains auront reconnu, entre autres, les recherches menées par Moshé Yaniv et Margaret Buckingham. C'est sans doute pourquoi de nombreux stagiaires étrangers venus dans son laboratoire pour un an, y sont restés bien plus longtemps pour ensuite, avec son appui, s'implanter en France.

Homme d'une immense gentillesse, François Gros affichait un sourire bienveillant et une bonne humeur constante. Il glissait volontiers, toujours avec finesse, quelques remarques inattendues ; son sens de l'humour était teinté d'autodérision.

Au plus profond de lui-même, François Gros était un humaniste, animé par une rigueur morale et un sens de l'engagement sans faille. Fidèle dans ses relations, il était infatigable dans l'écoute. Il ironisait de lui-même sur sa quasi-incapacité de dire « non » lorsqu'on lui demandait un service. Envers ses collaborateurs, sa générosité était sans limite : il était toujours prêt à rechercher des solutions pour les aider à traverser des situations personnelles difficiles. Attentif aux talents de ses jeunes collègues, chercheuses et chercheurs, il leur permettait non seulement de prendre rapidement leur indépendance mais il les soutenait dans le développement de leur propre laboratoire. Générosité et sens du service, comme nous l'avons vu à travers son action en direction des

pays en voie de développement ou auprès de l'AFM, contribuant ainsi à la réussite de leur projet. Sens du service public, comme il l'a maintes fois démontré dans son exceptionnelle carrière, et que l'État français, en l'honorant en de nombreuses occasions, a reconnu à sa juste valeur.

Comme l'un de nous l'a écrit à son propos [20],

« Une grande intelligence ne suffit pas à faire de la grande science, et la grande science ne suffit pas à faire un grand homme ou une grande femme de science. La personnalité marque la trajectoire scientifique et façonne une stature, qui dépasse la science elle-même, ou plutôt la porte à son plus haut et véritable niveau. François Gros en est un exemple saisissant. »

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.

Remerciements

Ce texte s'appuie sur des discussions avec Margaret Buckingham et Michel Morange à qui les auteurs adressent leurs très sincères remerciements.

Références

- [1] F. Gros, *Mémoires scientifiques — Un demi-siècle de biologie*, Editions Odile Jacob, Paris, 2003, ISBN : 2-7381-2039-0.
- [2] A. B. Pardee, F. Jacob, J. Monod, « The genetic control and cytoplasmic expression of 'inducibility' in the synthesis of β -galactosidase by *E. Coli* », *J. Mol. Biol.* **1** (1959), p. 165-178.
- [3] M. Riley, A. B. Pardee, F. Jacob, J. Monod, « On the expression of a structural gene », *J. Mol. Biol.* **2** (1960), p. 216-225.
- [4] F. Gros, *Les secrets du gène*, Editions Odile Jacob, Paris, 1986, ISBN : 2-0200-9325-1.
- [5] S. Naono, F. Gros, « Effects of an analogue of a nucleic base on the biosynthesis of bacterial proteins. Changes in the globular composition of proteins », *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **250** (1960), p. 3527-3529, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k750m/f595.item>.
- [6] S. Naono, F. Gros, « Synthesis of a phosphatase modified in the presence of a pyrimidine analog by *E. Coli* », *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **250** (1960), p. 3889-3891, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k750m/f973.item>.
- [7] F. Jacob, *La Statue intérieure*, Editions Odile Jacob, Paris, 1986, ISBN : 2-7381-3409-2.
- [8] E. Volkin, L. Astrachan, « Phosphorus incorporation in *Escherichia coli* ribonucleic acid after infection of bacteriophage T₂ », *Virology* **2** (1956), p. 149-161.
- [9] S. Brenner, F. Jacob, M. Meselson, « An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis », *Nature* **190** (1961), p. 576-581.
- [10] F. Gros, H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Risebrough, J. D. Watson, « Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli* », *Nature* **190** (1961), p. 581-585.
- [11] B. D. Hall, S. Spiegelman, « Sequence complementarity of T₂-DNA and T₂-specific RNA », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **47** (1961), p. 137-163.
- [12] A. Boivin, R. Vendrely, « Sur le rôle possible de deux acides nucléiques dans la cellule vivante », *Experientia* **3** (1947), p. 32-34.
- [13] F. Jacob, J. Monod, « Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins », *J. Mol. Biol.* **3** (1961), p. 318-356.
- [14] M. W. Nirenberg, J. H. Matthaei, « The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **47** (1961), p. 1588-1602.
- [15] T. C. Caskey, P. Leder, « The RNA code : nature's Rosetta Stone », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111** (2014), p. 5758-5759.
- [16] F. Rougeon, P. Kourilsky, B. Mach, « Insertion of a rabbit beta-globin gene sequence into an *E. coli* plasmid », *Nucleic Acids Res.* **2** (1975), p. 2365-2378.
- [17] D. Yaffe, « Retention of differentiation potentialities during prolonged cultivation of myogenic cells », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **61** (1968), p. 477-483.
- [18] R. G. Kelly, N. A. Brown, M. E. Buckingham, « The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm », *Dev. Cell* **1** (2001), p. 435-440.
- [19] D. Montarras, J. Morgan, C. Collins, F. Relaix, S. Zaffran, A. Cumanò, T. Partridge, M. E. Buckingham, « Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration », *Science* **309** (2005), p. 2064-2067.
- [20] P. Kourilsky, « GROS François (1925–2022) », *Encyclopædia Universalis*. En ligne au <https://www.universalis.fr/encyclopedie/francois-gros/> (consulté le 20/11/2023).



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 apparait 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'accompagna 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.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

François Gros: from antibiotics to messenger RNA

Moshe Yaniv[®],^a

^a Department of Developmental and Stem Cell Biology, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15, France
E-mail: moshe.yaniv@pasteur.fr

Abstract. François Gros was a prominent French Molecular Biologist who made a major contribution to the discovery of messenger RNA in 1961. He pursued outstanding research on bacterial mRNA and its translation into proteins followed by pioneering work on muscle differentiation. I was lucky to be among his graduate students and owe much of my success in science to him. In this short text I will describe how the initial post-war studies of François guided him to discover the existence of short-lived RNA in bacteria, the messenger RNA containing the information for protein synthesis. I will also recount the influence he had on his students and their carrier in science.

Keywords. François Gros, messenger RNA, translation, myogenesis.

Published online: 19 December 2023, *Issue date:* 29 March 2024

1. Introduction

I was extremely lucky and honoured to be accepted as a PhD student by François 59 years ago. He took the risk to accept a chemistry graduate from Israel with very little background in molecular biology or genetics. The laboratory was located in the Institut de Biologie-Physico Chimie (IBPC) in the Latin Quarter, spread over five floors, very crowded, very international with wonderful science and sense of camaraderie. We had close contact with the laboratories of Monod and Jacob and used to go over to the Institut Pasteur almost twice a week for seminars.

François already had many responsibilities at the national level and his office was open for visitors looking for advice and help from around France and beyond. Still he insisted on doing experiments himself, labelling phage T4 infected cells in the cellar and being interrupted by Genevieve, his loyal secretary, who called him to respond to an urgent phone call. In the meantime, the infected bacteria would lyse and the experiment had to be repeated.

I was lucky to meet my future wife in the laboratory, Josette Rouvière, and we shared long days and evenings working hard in the laboratory. The Latin

Quarter had an advantage, we could go to see a movie while the ultracentrifuge was running for two hours to isolate ribosomes or other subcellular fractions.

The Institute was close to the barricades erected by the students in May 1968; we were in the laboratory when the CRS charged the barricades and we opened the door of the Institute to let in young students escaping the police as well as photographers who used our dark room to develop their films and print some pictures. When we called François, he strongly approved our action. Later, Jacques Monod came to help protect the students seeking refuge at the Institute.

Early on during my PhD, François was always available for discussions, encouraged my initiatives and introduced me to the international scientific community. He succeeded in defending my candidature for a CNRS position that I received during my second year of graduate work, an unattainable dream for current day students. François sent me to participate in prestigious scientific meetings and helped me secure short term EMBO fellowships to travel to Fred Sanger's laboratory in Cambridge UK, to sequence two of the first tRNA species.

Since that time, François was my guide and inspiration in science.

Later when we came back from our postdoctoral training in Stanford, he gave Josette and me space and support to start our own groups at the Institut Pasteur where he moved his lab in 1972. This was a launching pad to becoming an independent head of a unit in the Molecular Biology Department at the Institut Pasteur.

His support and encouragements never ceased during all the years we have been together at the Pasteur Institute and at the Academy. A long-standing friendship developed between François and Daniele and Josette and me. We miss François.

2. From antibiotics to mRNA and beyond

In this short text, I would like to demonstrate briefly how François moved from his initial study of the mode of action of antibiotics to discover mRNA.

François joined the Service de Biochimie, as it was called at the time, headed by Professor Michel Macheboeuf in the Pasteur Institute in 1945. A subject “à la mode” after the war was the research on the mode of action of the newly discovered antibiotics and this was the field in which he embarked at the Pasteur laboratory. I will mention several of his early publications from this period. Typical for these early post war years, the publications are in French [1–3].

Studying the action of streptomycin, François and others realized that this antibiotic precipitated nucleic acids in the test tube and that this could explain its antibacterial action. Quite a prediction, many years before the observation by X-ray crystallography that it binds to three RNA helices of the small ribosomal subunit, interferes with the correct recognition of the incoming aminoacyl tRNA and thus inhibits the synthesis of the bacterial proteins.

After completion of a PhD and the premature death of M. Macheboeuf, François joined the laboratory of Jacques Monod for a short period before leaving for a postdoctoral training in the United States. Quite an experience with Sol Spiegelman in Urbana, Illinois and Rollin Hotchkiss at the Rockefeller Institute. With Spiegelman, he started to study the effect of nucleic acid analogues on enzymatic adaptation in yeast.

Coming back to the Institut Pasteur, in the service now directed by Jacques Monod, François pursued

the study of the effect of nucleic acid analogues on the synthesis of proteins. Together with Alain Bus-sard and Shiro Naono, he observed that on the addition of fluorouracil, an analogue of uracil, the induction of an active enzyme, beta-galactosidase, is partially inhibited due to the production of an inactive enzyme.

This provided an indication that RNA may be the template for the synthesis of proteins [4–6]. However, it was still unclear which RNA. In fact, for a number of years it had been observed that the ribosomes are the site of synthesis of proteins in mammalian cells. One hypothesis postulated that the ribosomal RNA is varying among the ribosomal particles and that it may be the template for the biosynthesis of specific proteins.

At the end of the fifties, it remained to establish what is the template for protein synthesis and to prove the mRNA hypothesis that emerged during the genetic studies that preceded the conception of the Operon Theory by Monod and Jacob.

Two distinct experimental approaches were taken. François Gros travelled to Harvard to join forces with scientists in James Watson’s laboratory to attempt to label *E. coli* cultures with radioactive phosphate and follow the fate of the label by ultracentrifugation on sucrose gradients. François Jacob together with Sydney Brenner travelled to Caltech to use density isotope labelling to follow the fate of newly synthesized RNA after T4 infection of *E. coli* cells. Both series of experiments confirmed the existence of rapidly labelled unstable RNA and were published back to back in Nature in June 1961 [7, 8]. At the same time the Operon paper appeared in the Journal of Molecular Biology. The discovery of messenger RNA in bacteria was followed by the generalization of this class of RNA to all living cells [9]. Furthermore, it was followed by an intense competition to establish and decipher the genetic code, the match between the nucleotide triplets in the mRNA, the codon, and the corresponding amino acid in the protein.

These were certainly the great years of the nascent molecular biology and François was a major actor in this revolution.

3. Transcription and mRNA translation

Following the pioneering studies on mRNA, François was invited to join the IBPC in the Latin Quarter,

where I joined his laboratory in 1964. François began to study the regulation of the synthesis of specific mRNAs, typically the RNA produced during phage Lambda development, those of the lactose operon during induction of beta-galactosidase or during phage T4 infection [10–12]. At this time, Klaus Scherrer in François' laboratory started to study the synthesis of globin mRNA, its precursors and mature RNA in the duck and he will recount these studies in his contribution.

It was certainly the curiosity of François and the desire to expand our understanding of living organisms beyond microorganisms that drove François to initiate studies of RNA synthesis in a model of cell differentiation in which myoblasts undergo the transition to myotubes [13]. Margaret Buckingham will discuss this period in François' trajectory that resulted in his laboratory becoming one of the world leaders in the emerging field of molecular and cell biology.

The existence of mRNA also raised questions about the mechanisms involved in protein synthesis. Upon the suggestion of François, I embarked on the study of *E. coli* temperature sensitive mutants that were defective in protein synthesis at the non-permissive temperature.

I could show that the mutations occurred in genes encoding the enzymes responsible for linking specific amino acids to their cognate tRNA that recognizes the triplet codons on the mRNA [14]. I went on to study the properties of Valyl-tRNA synthetase, the enzyme that links the specific amino acid to its cognate tRNA. I isolated the corresponding three Valine tRNAs and established their primary sequence during several visits to the laboratory of Fred Sanger in Cambridge, UK. Together with Alain Favre, we introduced an intramolecular cross-link following UV irradiation of the Valyl-tRNA and together with Jacques Ninio we built a model that predicted half of the 3D structure of tRNAs [15, 16] as solved later by X-ray crystallography.

Michel Revel in the laboratory isolated the bacterial protein factors that are essential for the positioning of the ribosome at the first codon of the mRNA and for the initiation step of the synthesis of the protein [17, 18].

4. How my science was influenced by François

I continued to study the world of tRNA with Paul Berg at Stanford where I demonstrated the role of the anticodon in its recognition by the cognate aminoacyl synthetase [19].

When we came back from Stanford, Josette and I became part of the service de Biochimie that he directed upon his return to the Pasteur Institute. With the endorsement of François and his support, I started to study small DNA tumour viruses, Polyomavirus and SV40, with a focus on the structure and replication of their genomes and their transcription in the nucleus. I was certainly influenced by the step François had taken in studying the muscle system and his great interest in the structure of chromatin and chromosomal proteins. We could show that the circular viral DNA is associated with nuclear histones as minichromosomes, that newly replicated viral DNA is rapidly assembled into nucleosomes [20] and that the transcription control region is free of nucleosomes [21]. This became a general mark of transcription control regions in eukaryotes. Furthermore, we showed in collaboration with Daniel Blangy, that mutants of Polyomavirus, adapted to grow in embryonic carcinoma cells, harbour mutations and rearrangements in their enhancer sequences included in the nucleosome free region [22, 23]. Josette studied bacterial chromosomal proteins and discovered the HU protein, a small conserved DNA-binding protein that condenses the bacterial DNA [24]. Upon the departure of François Cuzin to Nice, I became the head of the DNA Tumour Viruses Unit, three floors below in the building, but kept close contact with François and his floor.

Several years later I moved to another building at the Institut Pasteur, François was more involved in government work but we still saw each other frequently and discussed science as usual. Like François, we became more and more interested in transcription and cell differentiation, isolating transcription factors that are essential for Polyomavirus and SV40 transcription or for hepatic cell differentiation, in collaboration with Mary Weiss [25–27]. Finally, we came back to chromatin by studying chromatin remodelling complexes essential for opening the chromatin during transcription [28]. Several of the genes encoding for transcription factors or chromatin remodeler subunits were identified as

oncogenes or tumour suppressor genes bringing us closer to the study of cancer [29, 30]. Similarly, two of the liver specific transcription factors were discovered as human disease genes associated with diabetes and kidney polycystic disease bringing us closer to human diseases [31]. Finally, the arrival at the Pasteur of our regretted colleague Gérard Orth, sponsored by François as the director, opened a long-standing collaboration between both our laboratories on the study of the genome of the papilloma group of viruses and on their transcription and replication.

5. Conclusions

In conclusion, this short summary of the first part of the path of François from antibiotics to mRNA and protein synthesis illustrates the constant desire of François to always move forward and investigate new biological horizons, which he succeeded in doing.

He knew how to instil passion for science, for hard work, curiosity and dedication in his collaborators. He encouraged our maturation and development into independent successful scientists, open to the world around us and motivated to improve human well-being. We are grateful to François for the chance to be close to him during so many years. I always admired the enormous knowledge of François, his curiosity and his incomparable memory. I also envied his unlimited capacity to conduct top science, while, in parallel, being involved in advancing science in France and in developing countries, helping friends and colleagues, with his door always open for advice. I admired his capacity to find time to write monographs about the advances of molecular biology and the importance of science for society. He kept his interest and full knowledge of innovations in science many years after closing his laboratory, following the entire field of life sciences.

We miss him.

Declaration of interests

The authors do not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could benefit from this article, and have declared no affiliations other than their research organizations.

References

- [1] F. Gros, M. Macheboeuf, "Biochemical research on the mode of action of penicillin on bacteria", *Bull. Acad. Natl. Med.* **132** (1948), p. 80-82.
- [2] F. Gros, M. Macheboeuf, "Biochemical research on antibiotics; streptomycin", *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* **142** (1948), p. 736.
- [3] F. Gros, B. Rybak, "Action of penicillin and streptomycin on the catabolism of ribonucleic acid", *Helv. Chim. Acta* **31** (1948), p. 1855-1863.
- [4] E. C. Neidhardt, F. Gros, "Metabolic instability of the ribonucleic acid synthesized by *Escherichia coli* in the presence of chloromycetin", *Biochim. Biophys. Acta* **25** (1957), p. 513-520.
- [5] A. Bussard, S. Naono, F. Gros, J. Monod, "Effects of an analog of uracil on the properties of an enzymatic protein synthesized in its presence", *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **250** (1960), p. 4049-4051, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k750m/f1137.item>.
- [6] S. Naono, F. Gros, "Synthesis of a phosphatase modified in the presence of a pyrimidine analog by *E. coli*", *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **250** (1960), p. 3889-3891, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k750m/f973.item>.
- [7] F. Gros, H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Risebrough, J. D. Watson, "Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia Coli*", *Nature* **190** (1961), p. 581-585.
- [8] S. Brenner, F. Jacob, M. Meselson, "An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis", *Nature* **190** (1961), p. 576-581.
- [9] P. A. Marks, C. Willson, J. Kruh, F. Gros, "Unstable ribonucleic acid in mammalian blood cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **8** (1962), p. 9-14.
- [10] S. Naono, F. Gros, "On the mechanism of transcription of the lambda genome during induction of lysogenic bacteria", *J. Mol. Biol.* **25** (1967), p. 517-536.
- [11] P. Kourilsky, L. Marcaud, P. Sheldrick, D. Luzzati, F. Gros, "Studies of the messenger RNA of bacteriophage lambda, I. Various species synthesized early after induction of the prophage", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **61** (1968), p. 1013-1020.
- [12] J. Rouvière, J. Wyngaarden, J. Cantoni, F. Gros, A. Kepes, "Effect of T4 infection on messenger RNA synthesis in *Escherichia coli*", *Biochim. Biophys. Acta* **166** (1968), p. 94-114.
- [13] D. Caput, D. Luzzati, F. Gros, "Characterization of messenger RNA from embryonic muscle", *Biochimie* **54** (1972), p. 187-194.
- [14] M. Yaniv, M. Kohiyama, F. Jacob, F. Gros, "On the properties of valyl-sRNA synthetase in various thermosensitive *Escherichia coli* mutants", *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. Sci. Nat.* **260** (1965), p. 6734-6737, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k4021n/f795.item>.
- [15] M. Yaniv, A. Favre, B. G. Barrell, "Structure of transfer RNA. Evidence for interaction between two non-adjacent nucleotide residues in tRNA from *Escherichia coli*", *Nature* **223** (1969), p. 1331-1333.
- [16] J. Ninio, A. Favre, M. Yaniv, "Molecular model for transfer RNA", *Nature* **223** (1969), p. 1333-1335.
- [17] M. Revel, J. C. Lelong, G. Brawerman, F. Gros, "Function of three protein factors and ribosomal subunits in the initiation

- of protein synthesis in *E. coli*", *Nature* **219** (1968), p. 1016-1021.
- [18] G. Brawerman, M. Revel, W. Salser, F. Gros, "Initiation factor requirements for the in vitro synthesis of T4 lysozyme", *Nature* **223** (1969), p. 957-958.
- [19] M. Yaniv, W. R. Folk, P. Berg, L. Soll, "A single mutational modification of a tryptophan-specific transfer RNA permits aminoacylation by glutamine and translation of the codon UAG", *J. Mol. Biol.* **86** (1974), p. 245-260.
- [20] C. Crémisi, A. Chestier, M. Yaniv, "Preferential association of newly synthesized histones with replicating SV40 DNA", *Cell* **12** (1977), p. 947-951.
- [21] S. Saragosti, G. Moyné, M. Yaniv, "Absence of nucleosomes in a fraction of SV40 chromatin between the origin of replication and the region coding for the late leader RNA", *Cell* **20** (1980), p. 65-73.
- [22] P. Herbomel, S. Saragosti, D. Blangy, M. Yaniv, "Fine structure of the origin-proximal DNAase I-hypersensitive region in wild-type and EC mutant polyoma", *Cell* **25** (1981), p. 651-658.
- [23] P. Herbomel, B. Bourachot, M. Yaniv, "Two distinct enhancers with different cell specificities coexist in the regulatory region of polyoma", *Cell* **39** (1984), p. 653-662.
- [24] J. Rouvière-Yaniv, M. Yaniv, J. E. Germond, "*E. coli* DNA binding protein HU forms nucleosomelike structure with circular double-stranded DNA", *Cell* **17** (1979), p. 265-274.
- [25] M. H. Kryszyk, J. Piette, M. Yaniv, "Induction of a factor that binds to the polyoma virus A enhancer on differentiation of embryonal carcinoma cells", *Nature* **328** (1987), p. 254-256.
- [26] M. O. Ott, L. Sperling, P. Herbomel, M. Yaniv, M. C. Weiss, "Tissue-specific expression is conferred by a sequence from the 5' end of the rat albumin gene", *EMBO J.* **3** (1984), p. 2505-2510.
- [27] S. Cereghini, M. Raymondjean, A. G. Carranca, P. Herbomel, M. Yaniv, "Factors involved in control of tissue-specific expression of albumin gene", *Cell* **50** (1987), p. 627-638.
- [28] C. Muchardt, M. Yaniv, "A human homologue of *Saccharomyces cerevisiae* SNF2/SWI2 and *Drosophila* brm genes potentiates transcriptional activation by the glucocorticoid receptor", *EMBO J.* **12** (1993), p. 4279-4290.
- [29] C. M. Pfarr, F. Mechta, G. Spyrou, D. Lallemand, S. Carillo, M. Yaniv, "Mouse JunD negatively regulates fibroblast growth and antagonizes transformation by ras", *Cell* **76** (1994), p. 747-760.
- [30] A. Klochendler-Yeivin, L. Fiette, J. Barra, C. Muchardt, C. Babinet, M. Yaniv, "The murine SNF5/INI1 chromatin remodeling factor is essential for embryonic development and tumor suppression", *EMBO Rep.* **1** (2000), p. 500-506.
- [31] M. Pontoglio, J. Barra, M. Hadchouel, A. Doyen, C. Kress, J. P. Bach, C. Babinet, M. Yaniv, "Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome", *Cell* **84** (1996), p. 575-585.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

Sixty years of life with François Gros

Klaus Scherrer^a

^a Jacques Monod Institute, CNRS, Paris, France

E-mail: klaus.scherrer31@gmail.com

Abstract. This is meant to be a personal account of my relationship with François Gros who, as the director of the laboratory where I had my first team became a close and fatherly friend. Over 60 years we had permanent interactions, whether close or far away. And I wish to revive here some of our relation at the grassroots, as well as the folklore in and around his laboratory. He was not only an excellent scientist but also a Statesman of Science and beyond. Myself a minor figure in his big endeavors, this aspect of his life I just observed from below but with much empathy. All along he considered our experimental data and ideas realistic while they were rejected as iconoclastic by the many others. Being taken seriously as a researcher, I did not participate in his professional networks because I never fit the necessary profile in terms of scientific consensus. But his friendship was a major and basic element in my scientific and personal life; I hope my report hereafter does justice to his personality and immense merits.

Keywords. François Gros, 60 years collaboration, Personal account, Friendship.

Note. This article follows a symposium held on 25 April 2023 at the Institut Pasteur in tribute to François Gros.

Published online: 21 December 2023, Issue date: 29 March 2024

Our collaboration started in 1963 when I came to Paris, after a postdoc at MIT, invited to start a team working on animal cells in François' laboratory at the Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC), at that time fully devoted to bacterial genetics and the phage systems of *E. coli*. In the years to come our relationship evolved slowly, from the "boss" and guide in science to a fatherly friend. Thus, I was also able to follow—indirectly—many of his social undertakings: at the CNRS—which he had helped to found—then the 1968 revolution in his laboratory and the streets, furthermore in 1981 his participation in the Mauroy government. Later on, in 2016, we had organized around him a working team attempting to attract the interest of the candidates of the 2017 French Presidential Election for a strong program in fundamental research, a necessary basis for innovation. When he was in Paris, we met regularly in his cozy office at the Academy of Sciences followed by a short lunch in a nearby *bistro*; on special occasions we also met at Danièle's or our home table.

The first time I met François was at a Gordon conference in 1962. Swimming in a New Hampshire lake I met Ekke Bautz, a German scientist; we found that both of us spoke "Shwezerduetsh" (Swiss), he being from Konstanz, the historical German city south of the Rhine River close my Swiss hometown of Schaffhausen. Shortly after, a young French lady joined us on a solitary rock, mid-lake, closely followed by an MIT professor, "Cy" Levinthal, with whom I collaborated in Jim Darnell's laboratory. When presented to *Madame Françoise Gros*, I asked her—shyly—if she might introduce me to her husband François Gros, the famous scientist from the Institut Pasteur. By chance he already had read my paper—just published in 1962 in *BBRC*—about the discovery of "giant RNA", longer than any RNA then known. And right away he offered me a job in his laboratory—in Paris! France! Immediately I decided to accept, giving up jobs proposed by Alfred Gierer in Tübingen and Wilhelm Bernhard in Villejuif. And I introduced to him my spouse Jutta from

Berlin, studying Russian intellectual history with the protopope of the Russian Orthodox Church of Boston who was also a professor at Harvard; she was enchanted to return to a big city and not a German “village”—like Tübingen.

François was about to set up his laboratory at IBPC. Thus my work started at the Institut Pasteur in his home laboratory directed by André Lwoff—a very “Russian Kniaz”. There, I had the chance to be with François Jacob at the regular lab meetings, and also with Jacques Monod, whom I met once in his office in the company of Agnès Ullman, a refugee scientist from Hungary. Hearing that I was looking for a flat, she proposed that I take over the room where she had stayed with her husband in the apartment of another Françoise. Situated at the passage de la Visitation, on one side it looked over the lush gardens of the Banque de France and on the other side (ours) into a ventilation shaft.

Fortunately, we could soon move to a 25m² former servants’ flat on 33 avenue de Breteuil, where the fancy front apartments were occupied by American postdocs—some from Pasteur. There we received François for the first time, for a Swiss fondue. On arrival he said: “Oh — comme j’aime cela !” It took 30 years before he would admit that he hated fondue: his memory of people and facts was phenomenal!

Pasteur turned soon into the IBPC, the Institute still shielding the spirits of J. Perrin, P. Joliot and *Madame* M. Curie, as well as their former collaborators. Being an architect’s son, I found the red brick building on the rue Pierre (still without Marie) Curie quite curious looking, having lots of small terraces and gardens shielded visually from each other. In a satellite block, François’ group occupied various floors of a staircase, to which our labs were attached. The elegant entry salon, with fancy green fauteuils and a sofa, soon had to be converted into the place for liquid scintillation counters.

Top and bottom floors were still occupied by the department of “Physiologie Animale”. On most sunny afternoons the elderly animal caretaker used to carry a folding chair into a cozy green patio, on which an older lady would rest for hours, right next to the (empty) dog cages. She was the owner of the unused labs I had spotted; François managed to get those labs along with the dog cages—to be soon occupied by my ducks. Genetically pure (obligation for phage genetics!) Pekin ducks imported se-

cretly from Prof. Benoit’s huge animal farm in Orsay. He was on fighting terms with all of Jacques Monod’s microbial genetics clan, having claimed that DNA of brown ducks injected into eggs of white Pekin produced hybrid phenotypes—considered impossible at that time! Poor Benoit, he lived too early; a fate that I later had to appreciate myself—for current science, my iconoclastic ideas came ever 10 years too early.

Indeed, already in Jim’s lab I had come across a particular type of giant RNA which was AU-rich and not GC-rich as the more abundant preribosomal RNA. In view of this base composition and its processing properties, I soon suggested calling it “messenger-like RNA” (not “DNA-like”, as it was asymmetrical in base composition). To get me started, François handed me over some frozen duck blood cells brought by Irving London from Boston, suggesting that I prepare its DNA and determine its base composition and capacity to sustain transcription by the first purified RNA polymerase, gotten straight from Jerry Hurwitz’ laboratory. I found, fortunately, that the astounding incapacity of DNA from (transcriptionally silent) erythrocytes, compared to that from active erythroblast, was due to a contaminant I could eliminate by Bentonite. And I could convince François to go back to “my” giant RNA.

Thus we started to study in detail the more than 10 kb-long RNA that I had observed at MIT. First with Irving London and soon with Lise Marcaud from the Shapira lab, we did pulse-chase experiments on the nucleated duck erythroblasts which, because they were not dividing, produced little pre-rRNA—in contrast to the human HeLa cells. They allowed us therefore to determine the base composition of giant non-ribosomal RNA. This was not straightforward to do, but at least it was possible; thanks to the living ducks surviving the “united front” of *E. coli*, in contrast to the gentle human HeLa cells (a local colleague: “Cultiver des cellules humaines — en suspension ? Impossible, mon cher !”); provided you took a shower after having chased the huge beasts through their living quarters.

And almost every second noon I chewed a juicy “Jambon de Campagne” sandwich at *Chez Père Guimard*, in company of another collaborator of François, the vice-director of the Institut du Radium, François Zajdela, who discovered the function of the nucleoli as the site of ribosomal biosynthesis. He

taught basic cytology to the chemist while getting back some molecular biology. Coming from austere ETH (the Swiss Institute of Technology), I was sort of an odd fellow. “Vous êtes suisse ? Mon pauvre — c’est pas drôle la Suisse!”—was the comment from a still handsome elderly lady who had been “la compagne” of some of the founding princes of IBPC. Having experienced efficient ETH and rich MIT, what a charming folklore at the Fondation Edmond de Rothschild! Into which, like a spearhead, François tried to introduce some modern science and lab technology, as did Marianne Grunberg-Manago in the IBPC main building.

We were not rich, far from Pasteur and Jacques Monod’s USA funding, in spite of François’ immense prestige and capacity to pile up huge laboratory debts. And the equipment found at IBPC was quite “historic”. Next to bronze heads of some gentlemen, obviously to be highly respected, all kinds of curious brass-lined instruments were around: early-century balances, early microscopes, etc. The quality definition of our water-distiller was to yield “not more than 10 mg/L of residues”! Under the severe looks of Geneviève, François’ ever loyal and eternal technician/secretary and chef de cabinet, I pushed François’ notorious “aimabilité” to accept buying all sorts of expensive equipment, for instance a water distiller in quartz. Indeed, *E. coli*, bacterial and even yeast genetics had been cheaper.

To put a timer on Shiro Naono’s exclusively drop-counting fraction collector, I transformed with some copper wires an old 15 cm high old brass alarm clock, to collect my 1 meter high Sepharose-200 columns in a “heroic” approach to separate DNA/RNA hybrids. Besides Shiro, with Josette Rouviere, Donald Hayes and his wife Françoise, Georges Balassa, Denise Luzatti, Lise with Liselotte Voegelin (soon-to-be Mrs. John Richardson) and myself, we all had to cope with competition from US-based colleagues and visiting “friends”, some from Pasadena (who sometimes copied our experiments—at higher speed!)

All of us profited of François’ unending kindness, experience and critical advice. But making him spend his time on us and the lab management, we kept him from exploring experimentally his own discovery of the mRNA, and to publish a book about it. Lots of people had soon joined, and at some point up to 16 young researchers—female and male—were in

the “Gros” Laboratory—impossible to name them all. But I still see Dick Soffer pipetting acid on his writing desk, on top of books and papers, royally ignoring desperate François standing behind him, in the hope to save such a precious and expensive desk. Michel Revel was there, who had been with Howard Hiatt at Harvard doing experiments close to those we did in Jim Darnell’s lab—with less success. After a short flirt with “our” animal cell RNA, he rationally turned to the more fashionable bacterial initiation factors (keeping part of my bench!) And one day Francisco Lara, the father of Brazilian molecular biology, arrived carrying along from Sao Paulo a hundred plastic boxes with thousands of crawling worms, which I had to turn into RNA and DNA.

With all this, François still succeeded from time to time to do an experiment by himself. I admired him operating on the basis of a dynamic infrastructure, while I was totally unsuccessful to keep up my Swiss-type static lab organization, which systematically evaporated every night (Lise locked up the material for the next day’s experiments in her “garderobe”). Lots of excellent papers were produced and the lab’s postdocs, enriched by their experiences, returned to their home labs and homelands, where they more and more got important positions in research and scientific statesmanship. Of course the lambda system and *E. coli* RNA polymerase were then all and everything, whereas our studies of animal cell molecular biology were still battling on to establish some of its fundamentals.

François’ genuine interest for this coming field, as well as—more distant—that of François Jacob and Jacques Monod, and his lucidity and trust allowed us to publish work still considered as iconoclastic. “Haro—this is against the Operon Model!” was then a frequent argument. But in the red-brick tower of the rue Pierre Curie, every solid experiment and reasoning was acceptable and defended, helped by the “Pasteuriens”, the very fathers of the model. Thus, our experiments in favor of the first concept of pre-messenger RNA were published with the help of Jacques Monod, more than 12 years before the discovery of gene fragmentation into introns and exons, which made splicing and the necessity of RNA processing understandable even to a 10-years-old child.

By 1966 in a finally liberated part of the animal house, we succeeded in cultivating—in

suspension!—Hela cells (but often recovered *E. Coli!*). And François asked me—presumably since my father was an architect—to outline initial plans for the new “Gros Laboratoire à la halle aux vins”, to be established within the new, giant faculty situated place Jussieu. But then I got the proposition of Eduard Kellenberger to return to Switzerland and to work at the Swiss Cancer Institute in Lausanne (ISREC). François encouraged me to accept this offer, which led to a 7-year round-trip excursion, before I was invited by François Jacob and Raymond Dedonder (respectively, President and Director of the Institut de Biologie Moleculaire (IBM) which, finally, became the Institut Jacques Monod (IJM), to come back to France. In Lausanne I was joined by Tereza Imaizumi, an MD from Brazil, whom I first had met in Sao Paulo; later on François became her thesis adviser for a French PhD. She became my closest collaborator and later we married and had our daughter Ayalla-Mariko. Taking over the “Gros laboratoire” at Jussieu, we liberated François to assume the direction of the Institut Pasteur.

At Lausanne we had pushed forward the pre-rRNA and pre-mRNA stories. Tereza could give first proof for globin-gene sequences among the giant RNA, thanks to the newly developed cDNA technology. Having found its processing to smaller molecules, we proposed by 1973 the term “pre-mRNA” in a paper, edited by François and submitted by André Lwoff to *PNAS*. Few then supported the model of pre-mRNA and its processing into mRNA. But among them was Jim Watson: in the first edition of his textbook he put our electron-microscope pictures of giant RNA; later he stated: “... it’s called “Hn-RNA”, but should be called “pre-mRNA”, because that’s what it is!” François Gros often visited Lausanne to lecture and discuss. And François Jacob attending the meetings at CERN around Eduard Kellenberger, to found EMBO (which was financed initially by the Swiss government) also came regularly to Lausanne.

The Swiss excursion prevented me from participating in the May 1968 revolution. I only saw one Monday Liz Hansen, the Danish technician who had made the Swiss move with me, arriving all black and blue from head to feet, coming back from Paris. She had sausages instead of fingers on her hands, the result of a solid beating up along with her boyfriend in the streets around the IBPC. But I was often enough

in Paris to sense what was going on, visiting my first spouse Jutta staying in our *pied à terre* which I naively had acquired. Most impressive to me in the 1968 revolution was a sudden outspoken relation and close comradeship between the lab members, whose prior absence I had often noted and regretted; some liked it and some not—I never found out François’ feelings on that.

“Soyez réalistes — demandez l’impossible !”, written on the walls of Jussieu in Mai 1968, is also the most valid concept that leads to real progress in science. The concept of “science utile”, currently adopted by the French government, means exploring already established fields, following international trends in research which boost data production and supports carriers. Discoveries and innovation are the result of fundamental, not programmed, research. Such strategy explains the fact that, in the last 50 years, most Nobel Prizes in biology have gone to scientists in the USA, the UK, Switzerland and Germany rather than to France. And most scientific media and biotechnology became dominated by the Anglo-Saxon world.

Taking over François’ lab at Jussieu in 1973 gave us the means to explore not only the giant RNA story but also the messenger ribonucleoproteins (mRNPs), research started already in Lausanne. It was evident to me that trans-acting factors had to control not only transcription, but also RNA processing, transport and cytoplasmic regulation of mRNA. Selective repression seemed to prevail in the cytoplasmic regulation of the expression of individual mRNAs, which we found in the “ribosome-free” silent mRNPs.

Among those trans-acting factors attached to mRNA, we observed in 1970 with Nicole Granboulan uniquely structured 20S particles which later, after extensive biochemical analysis, we termed “prosome”. In an un-academic procedure and narrow interpretation of their function (but with the mediatic help of *Nature*), they now sail mostly under the term of “20S-proteasomes”, a term given several years later. The power in science of famous but naive intellectuals is ever overwhelming! The most interesting fact about the prosome-proteasome system is, indeed, their double function in regulation of protein synthesis and, as well, in selective proteolysis via the ubiquitin pathway; the latter involves the 26S proteasome complex built onto the 20S particle. But the role of the prosomes on all RNA-levels, from

chromatin to cytoplasmic mRNA, is largely ignored due to the exclusive interest in proteolysis.

What a chance to have experienced François' lab in the sixties, and all the excitement in close connection with the Pasteuriens, in real partnership with our colleagues, and often friends abroad, in particular from the USA. François also supported and attended regularly the Arolla workshops, devoted to eukaryotic molecular biology, that we had organised from our basis in Lausanne after 1973 (still surviving as an EMBO workshop!). Situated high in the mountains, it was a melting pot for researchers from the USA, Eastern and Western Europe and Asia, bringing together students and Nobel Prize winners. Sadly, much of the investments and dreams of that time have never been realized. In all these years, François' advice and support helped us go on, although at reduced levels of ambition, given the absence of sufficient financial support in France.

Carried to the highest levels of national responsibilities, spending time and effort to help his people and others at all levels, accessible to his friends and dependents, thus paying the price of his full loyalty, François never lost touch with actual science, remaining brilliant in intellectual analysis. And we all may be thankful also to Danièle who, in all these years, was the very boat that kept François afloat, and generously never refused friends to come on board when necessary.

The only point where I had a recurrent dispute over the years with François concerned "Le Système". I often said to him: "why not suggest changing this and that?" And inevitably he would say: "Ils ne vont jamais accepter !" But if logically, in the beginning the "ils" were above—right up to de Gaulle—curiously, "they" were suddenly below him; and still "ils" would not admit much change. And François would shake his head on my arguments, sometimes in anger and sometimes in friendly commiseration. Having learned over my years in France that revolutions are created by conservatives opposing organic evolution, I never accepted resignation where science is concerned. I also had to pay the price of my convictions, in particular the exclusion from the inner "family" and the professional networks. Indeed, defending unpopular concepts in science I was excluded from scientific commissions—but also rewards. Even François Jacob could not get me the *Prix fin de carrière* against the corporate system at Pas-

teur itself. Observing my frustration, François Gros suggested proposing me for *la Légion d'Honneur*; but for me only scientific recognition really mattered.

One most important change François brought about when in charge in France concerns the integration of basic science and technology, organizing the "Assises de la Recherche" in 1982. At the time of the rue Pierre Curie, the French intellectual dogma was that to work with industry was some sort of betrayal, whereas at the ETH, we were taught to eventually have to pay back to society the privilege to carry on fundamental research. Times have changed, but still in the eighties I heard one of the then "jeunes loups" at the Institut Pasteur saying in the presence of François: "... mais c'est dégeulasse de travailler avec l'industrie !" That later this brilliant fellow became a leader of French biotechnology, and that the ivory tower complex was defeated, is largely the work of François, together with Philippe Lazar. But the fundamental change of "le système" may have to wait until another politician leader, having the scope of François, may spring up in France, to render it again able to compete internationally, at the highest levels of fundamental research—the basis of innovation.

The 2017 presidential election approaching, we organized around François a small team meant to alert the candidates to the necessity of a strong program in fundamental research as the basis of innovation ensuring economic strength. Indeed, as candidates Lionel Jospin as well as Ségolène Royal had made this the first point of their political program. Our group included Isabelle Ledoux, Joseph Zyss, Reiner Veitia, Jean-Antoine Lapesant and myself; 2 members from Pasteur had left, considering our endeavor naïve. We wrote several articles and opinions of various lengths; unfortunately, our attempts to have them published by the press failed. But it was another enchanting period of collaboration with François.

François was a major personality in French and international science, as a researcher and statesman of science. I was just a minor figure in his world; sometimes I designed myself as "un clown à la cour de François le Magnifique". Thus the story told here is not of major importance; just an honest tale at the grassroots of our relation. It may amuse some of those old-timers who still survive, but also revive old

battles, in and about pioneer research at the frontiers of science. Well, I may have gone too far, talking too much about too many things; but I still have the feeling of never being able to say enough. One may just remain in admiration facing such a personality and, if I may be allowed to say, a friend as François Gros, and be thankful to fate for having been able to meet him and enjoy his concern and cordial friendship.

Declaration of interests

The authors do not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could benefit from this article, and have declared no affiliations other than their research organizations.

Acknowledgements

My sincere gratitude goes to Roger Karess who not only corrected but edited this report. I also wish to thank the team at the Institut Pasteur that organized the homage to François Gros and invited me to participate.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

Messenger RNA in differentiating muscle cells—my experience in François Gros' lab in the 1970s and 80s

Margaret Buckingham^{®, a}

^a Department of Developmental and Stem Cell Biology, CNRS UMR 3738, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75015 Paris, France
E-mail: margaret.buckingham@pasteur.fr

Abstract. I joined François Gros' laboratory as a postdoc at the end of 1971 and continued working with him as a research scientist until 1987, when I became an independent group leader at the Institut Pasteur. In the early 1970s, it was the beginning of research in his lab on muscle cell differentiation, as a model eukaryotic system for studying mRNAs and gene regulation. In this article, I recount our work on myogenesis and mention the other research themes in his lab and the people concerned. I remained in close contact with François and pay tribute to him as a major figure in French science and as my personal mentor who provided me with constant support.

Keywords. François Gros, RNA, Myogenesis.

Note. This article follows a symposium held on 25 April 2023 at the Institut Pasteur in tribute to François Gros.

Published online: 21 December 2023, *Issue date:* 29 March 2024

1. My arrival in France

I joined the laboratory of François Gros as a postdoc in October, 1971. Having just completed a D. Phil. (Ph.D.) on histone modifications with M. Ord in the Biochemistry department of Oxford University, I wanted to work on messenger RNA (mRNA), the discovery of which had inspired us as students. I heard François, who had played an important role in this discovery, speak at a FEBS meeting in Montreux and with some trepidation had asked him if there would be a possibility of working in his lab. With his habitual kindness, he encouraged me to come. Alas, subsequently, there was no reply from François to my letter(s). Finally after a phone call, Geneviève Antolini, who was already his efficient assistant, activated a formal letter of acceptance and, with a postdoctoral fellowship from the Royal Society, I came to Paris with my husband Richard who joined the lab of Marianne Grunberg-Manago at the Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC).

François had left the IBPC in 1968 and had his laboratory in the science faculty of the University of Paris where he was professor of the new discipline of molecular biology. The lab was located in a wing of the huge new concrete complex at Jussieu which housed the faculty. The site was not a very welcoming environment and François' lab at that time was also not a very convivial place for a newly arrived postdoc. It was difficult to find out who was doing what in the absence of joint group meetings. François proposed that I work with Daniel Caput, a Ph.D. student. The Ph.D. cursus involved a thèse de troisième cycle and then a thèse d'État, which could last for many years, unlike the three-year Ph.D. that I had just completed in the UK. François Gros, like others who had characterised mRNA in bacterial systems, wanted to explore mRNA function and regulation in eukaryotes. Through his close contacts with the Weizmann Institute, he knew of David Yaffé's work on muscle cells. Myoblasts can be separated from large multinucleated muscle fibres and will proliferate in culture

at low density. When the culture becomes confluent, they will fuse together, accumulate muscle proteins and form fibres, thus providing a model system for the *in vitro* study of cell differentiation. When I arrived, François had recently decided to adopt this model. Daniel had begun work on muscle primary cultures and Denise Luzzati, in a separate effort, was studying rat L6 and L8 muscle cell lines isolated by D. Yaffé.

2. François Gros' lab in the Institut Pasteur

In 1972, François moved most of his lab to the Institut Pasteur. In retrospect, this move cast a shadow over the lab during my first year as a postdoc, because of uncertainty about who would move with him. Jacques Monod had just been appointed Director of the Institute and had decided, with admirable realism, that the effort required to re-establish the failing financial situation was incompatible with directing his own research. He therefore proposed to François to return as Director of the Laboratory of Biochemistry, located on the 6th floor of the new Molecular Biology building, now called the Monod building. This floor had been planned for Monod's laboratory and included a large office, with elegant light wood fittings. François Jacob, and other previous members (J.-P. Changeux, H. Buc, M. Schwartz, etc.) of the Monod team had laboratories located on other floors, constituting the molecular biology department of the Institut Pasteur. It was a stimulating scientific environment with exciting internal and external seminars. In François' lab, we now had memorable weekly meetings when the different groups would present their work. This ranged from transcriptional regulation of phage lambda (P Kourilsky, finishing his thèse d'État), of the SV40 virus (M. Yaniv, just returned from a postdoc with Paul Berg) to mRNA translation (J. Thibault, J.-C. Lelong, D. Lazar), and to muscle cell differentiation worked on initially in the small group constituted by D. Caput and myself. François presided and would ask questions and construct possible theories, leading to lively discussion. His scientific insights were valuable and his encouragement precious. These were convivial occasions with coffee and croissants from the best pâtisserie in the nearby rue de Vaugirard. I remember that François, who spoke and wrote elegantly, did not like Anglicisms even in scientific French and would

construct a phrase to avoid such pollution, for example a whole sentence for "Southern blot", a technique developed by Ed. Southern for characterising DNA. François' mastery of English included erudite words; he explained that as a student he had decided it was essential to know English and therefore memorised several pages of the dictionary every day. Among his many attributes he had a remarkable memory! A few years later M. Yaniv became director of his own research unit in the building and P. Kourilsky left for a postdoc with B. Mach in Switzerland. After François Gros' election to the chair of cellular biochemistry at the Collège de France in 1973, he established a second laboratory there with a focus on neural differentiation. Some of his collaborators, including those working on mRNA translation in Pasteur, moved to the Collège to help establish this new laboratory. M. Crépin formed a research group in the Pasteur lab, working on the initiation of mRNA transcription, with an interest in the MMTV virus. M. Jacquet joined François' laboratory in Pasteur, with a group working on the function of chromatin in the transcriptional regulation of eukaryotic cells, thus complementing the interest of J. Yaniv in the bacterial chromosomal protein HU. D. Caput left the lab when he had finished his thesis and joined the pharmaceutical company of Sanofi.

3. The expansion of research on the muscle model of cell differentiation

Gradually François recruited more researchers working on muscle differentiation, notably Bob Whalen, a postdoc who had worked with Paul Doty in Harvard. Bob and I shared a small office with another American postdoc, John Merlie, who worked with J.-P. Changeux, in collaboration with François, on the synthesis of the acetylcholine receptor in muscle cell cultures. We had fun discussing everything from science to politics. The office was opposite François' secretariat and it was impressive how many people, from the most eminent to the most humble, came to seek his advice. Bob Whalen carried out important research on muscle protein isoforms, notably actins and myosin heavy and light chains. He, like me, was able to form a research group in François' lab, with postdocs such as Gill Butler-Browne and Shin-ichi Takeda, as well as Lev Ovchinnikov from A. Spirin's institute in the then Soviet Union. We

both benefitted from very good people who had applied to work with François, in my case Sataro Goto who had worked on muscle cell hybrids with Nils Ringertz, and then Adrian Minty. Woodring (Woody) Wright was another remarkable American postdoc who came to work with François, developing his original idea of using heterokaryons, rather than hybrid cells, to look at the dominance of the muscle phenotype on other cell backgrounds. Woody was a fervent collector of “junk” from the pavements and flea markets of Paris which accumulated in his small lab space, viewed by François with amused tolerance. Another muscle researcher, recruited later by François, was Marc Fiszman who had developed a model system for regulating muscle cell behaviour, using thermosensitive retroviral infection in chick cell cultures. Domenico Libri, Didier Montarras and Vincent Mouly carried out research with him on muscle cell differentiation and on the muscle isoforms of tropomyosin.

4. Professional women in research

From the beginning of my time in Pasteur, thanks to François, I benefitted from the collaboration of Arlette Cohen who worked with me for 30 years, first as a technician and latterly as a research engineer. In addition to valuable practical help at the bench, she also was my mentor for Parisian fashion—disapproving of my Scottish clothes—, and has remained a close friend. She is François’ second cousin. His wife, Danièle, also worked as a technician in the lab, first with P. Kourilsky, then with M. Crépin and later with M. Jacquet and then Marc Fiszman. She said, laughingly, that this was the only way to see more of François and to have some contact with his professional life. He did indeed work non-stop. For him, French holidays provided a peaceful time to concentrate on writing—reports and also books, mainly about the major advances of molecular biology and also his own experiences in the development of this new discipline. I remember an occasion when the lift stopped on the 6th floor and three small boys rushed out down the corridor, escaping their child minder, with cries of “maman”. They did not go the other way towards François’ office, having been taught that their father should not be disturbed. This said, although François did not spend much time playing with them, he was clearly a

benevolent father. In Parisian bourgeois society, that a daughter should work as a technician or as a scientist was totally acceptable. Educated women were encouraged to pursue their career as well as having a family. This was in contrast to other countries at that time where this was frowned upon. I remember when my first son was born in 1980, François sent me congratulations and a large bunch of flowers!

5. Early experiments on mRNAs during muscle cell differentiation

My research as a postdoc, initiated with Daniel Caput, involved pulse labelling RNA as muscle cells differentiated. Our experiments at that time were rather reminiscent of those carried out by François using *E. coli* in Jim Watson’s lab in Harvard [1], when he was sent there as a biochemist to explore unstable RNA (mRNA) by Jacques Monod. Daniel had decided to make use of a source of muscle from foetal calves, available from the Vaugirard slaughter house, not far from Pasteur, which still existed in the first half of the 1970s. The advantage of course was the quantity of the material even if the stage of development was not precisely controlled. Many eukaryotic mRNAs contain poly(A) at the three prime end, and we could isolate them from bulk ribosomal RNA using poly(U)-sepharose columns. We also fractionated cytoplasmic extracts on sucrose gradients to separate the heavier polysomal fraction from the so-called ribonucleoprotein (RNP) fraction nearer the top of the gradient. These kinds of experiments led us to describe increased mRNA stability in cultures where proliferation was lower and cell fusion to form myotubes had been initiated. With Sataro Goto we explored a possible role of the length of poly(A) tails on mRNA stability. We also noted that certain mRNAs could be chased from the RNP compartment into polysomes [2]. An echo of these results came 38 years later when we showed that adult muscle satellite cells sequester the transcript of the myogenic determination gene *myf5* in RNP particles prior to their activation and differentiation when the mRNA is translated [3]. At the time we did not have a way of identifying individual mRNAs. A major step forward came with the availability of systems—wheat germ or reticulocyte lysates—for *in vitro* translation of mRNA populations, followed by identification of

radioactively labelled protein products. Separation of denatured proteins by two-dimensional gel electrophoresis, made it possible to distinguish different isoforms of the contractile proteins and thus plot the appearance of mRNAs encoding muscle isoforms as cells differentiated [4]. This work was carried out with Philippe Daubas, my first Ph.D. student, who later returned to my lab with a CNRS position, after postdoctoral experience elsewhere. By the end of the 1970s, the synthesis of complementary DNA (cDNA) sequences, obtained by reverse transcription of mRNA populations, made it possible to perform experiments of differential hybridisation. Nabeel Affara, a postdoc in François' lab, working with a teratocarcinoma derived myoblast cell line isolated by members of François Jacob's lab, documented changes in mRNA complexity with a newly transcribed group of mRNAs now present in polysomes, as these cells formed muscle fibres [5].

6. The advent of specific cDNA probes for single mRNAs—myogenesis *in vivo*

After the development of DNA reverse transcription and its application to RNA, a major technological breakthrough came with the cloning of cDNAs. When introduced into bacteria in a plasmid vector, characterisation of the bacterial colonies permitted the isolation of single cDNA sequences which could then be used as molecular probes for specific mRNA sequences. Such DNA cloning of potentially pathological sequences was a subject of concern and in 1974 a moratorium was introduced by the scientific community. This was lifted in 1975 after an important conference at Asilomar in California had laid down security guidelines for such experimentation [6]. In my group, we began to clone cDNAs of mRNAs for muscle actins and myosins. This was not easy, partly because the technology was new and partly because we had to follow strict security. The experiments took place in a P2 facility in the second basement (not accessible with the usual lift) and all the equipment and solutions used had to be autoclaved before being taken back to the lab. Experiments had to receive prior approval from a scientific committee set up by the Ministry of Research. We decided to use mouse skeletal muscle as a source of mRNA. Cloned probes would make it possible to look at

skeletal muscle formation *in vivo* as well as in cultured cells and the mouse is a suitable animal model. We adopted the mouse C2 muscle cell line, isolated by David Yaffé, as our *in vitro* mammalian system. The first muscle mRNA to be cloned, by Adrian Minty, was a muscle α -actin sequence [7]. The similarities between actin isoforms meant that the coding sequences cross-hybridised, but fortunately the 3' non-coding sequences of these and other mRNAs are distinct. With cloned cDNA probes, we could now look, by hybridisation to Northern blots, at specific mRNAs during C2 cell differentiation. This approach, backed up by two-dimensional gel analysis of the products of *in vitro* mRNA translation, gave precise information about the presence of contractile protein mRNAs, showing, for example, the accumulation of the mRNA for the embryonic myosin isoform, MLC1emb, at the onset of cell fusion, before that of the fast isoforms MLC1F and MLC3F [8]. *In vivo*, in fetal mouse skeletal muscle, two α -actin type sequences co-accumulate, coding the cardiac isoform of the adult heart as well as the predominant isoform of adult skeletal muscle [9]. In the C2 muscle cell line, cardiac actin mRNA is also expressed as soon as the cells begin to differentiate. This co-expression of actin genes is also seen in developing heart muscle. Expression of the same isoforms in the two types of striated muscle applies also to myosins, for example, the so-called MLC1emb isoform of developing skeletal muscle is also present in the atria of the adult heart (MLC1A) [10]. Instead of co-expression, sequential expression of developmental and adult isoforms is also a strategy, as documented for the myosin heavy chain mRNAs by André Weydert in my group [11]. Interestingly this is reflected in the organisation of the corresponding genes. Using inter-specific mouse lines for genetic mapping, in collaboration with J.-L. Guenet in Pasteur, we could show that actin and myosin light chain genes are dispersed in the genome [12], while sequentially expressed myosin heavy chain genes are present in the same locus [13].

7. Characterisation of muscle genes

In addition to characterising modes of expression, cDNA probes also made it possible to isolate genes and examine their structure. Thus Benoit Robert, who had joined my group as a Ph.D. (thèse d'État)

student, after working with M. Jacquet, and had cloned the first myosin cDNAs, isolated the locus that encompasses exons encoding the fast myosin MLC1 and MLC3 proteins. He showed how these are generated by the use of distinct promoters with differential splicing [14], thus providing one of the first examples of this phenomenon which leads to the generation of isoforms of many contractile proteins. On my first visit to Japan, when I spoke in place of P. Kourilsky at an international conference, I had learned that Yo-ichi Nabeshima was working on the same gene in chicken. I visited his rather obscure lab in Nigata and, after the obligatory polite exchanges with his professor, we had an exciting time comparing results which showed the same gene structure. We agreed to try to synchronise publication of our papers which were accepted by *Cell* and *Nature*. Y. Nabeshima subsequently discovered the myogenic regulatory factor, Myogenin, and became a leading Japanese scientist, with a professorship in Kyoto University. My second Ph.D. student, Serge Alonso and a British postdoc, Ian Garner, continued the work on actin coding sequences and their evolution [15]. As a result of a genetic analysis of actin genes, a mutation in the cardiac actin locus of *BALB/c* mice led to new insights into an upstream regulatory region of the cardiac actin gene [16]. Later, we isolated distinct skeletal and cardiac muscle enhancer sequences located at the 5'-end of the gene [17]. In the 1980s, initial studies on the transcriptional regulation of muscle genes depended on transcriptional "run on" experiments in the C2 cell line and then transfection of differentiating cultured cells with reporter plasmids controlled by candidate regulatory sequences. *In vivo* experiments with transgenes only came later. In addition to Ian, two other able British postdocs joined my group in the 1980s, Roger Cox who did "run on" experiments [18] and also worked on MHC genes and Paul Barton, who was briefly a permanent Inserm researcher, working on myosin light chain genes, notably coding for MLC1emb [19].

8. Transcription factors that activate myogenesis

Little by little we obtained clues about the regulation of myogenesis. Characterisation of the muscle

cell *in vitro* system and of the onset of muscle gene expression when cells begin to differentiate was a necessary first step. However, the ultimate aim was to understand how this is regulated, how a differentiated tissue phenotype is acquired during development. One approach was to identify sequences that control muscle gene expression and systematically progress upstream from there. Another was to identify potential candidate upstream regulators by a shot in the dark approach. During the formation of skeletal muscle in the fruit fly *Drosophila*, a muscle specific homeobox factor had been described as an upstream regulator of myogenesis. With Benoit Robert, we therefore decided to look for the mammalian homologue and cloned a sequence for what we called Hox7 [20]. This, and its homologue Hox8, are now known as Msx1 and Msx2. Msx1 is expressed at a low level in some myogenic progenitors in the mouse embryo, however these factors are mainly important in patterning the limb mesenchyme and at other non-myogenic sites during development. Benoit subsequently explored their functions in his own lab. A major breakthrough came in 1987 when Hal Weintraub and colleagues identified a cDNA sequence present in muscle cells, which, when transfected into fibroblasts, would convert them to myogenesis. They described the bHLH transcription factor encoded by this sequence as myogenic determination factor MyoD1 [21]. This approach would not have worked for most tissue types where more than one "pioneer" transcription factor is required for tissue differentiation. In the case of skeletal muscle, other factors are also implicated in the activation of muscle genes, however MyoD plays an over-riding role. We now know that there are four members of the MyoD family. They are specific to skeletal muscle cells and all have the capacity, when overexpressed, to force many cell types into myogenesis. Myogenin and Mrf4, as well as MyoD, are implicated in muscle cell differentiation, whereas MyoD and Myf5 (with Mrf4 in the early embryo) expressed in myoblasts act as myogenic determination factors before muscle tissue forms. Towards the end of the 1980s, David Sassoon, an American postdoc, joined my lab and established the newly developed technique of *in situ* hybridisation on tissue sections to analyse gene expression during embryonic development. At that time, we had a bet with Hal Weintraub who was convinced that MyoD would be expressed first at the

onset of myogenesis in the mouse embryo. David showed that this was not the case and that the gene for another member of the family, Myogenin, was expressed earlier [22]. Using this technique, David and Gary Lyons, another American postdoc in my group, mapped out the temporal-spatial expression of muscle genes during cardiac and skeletal muscle development (ex. [23]). At that time this was a new technical approach, and we organised an EMBO course on *in situ* hybridisation in 1990.

9. Subsequent research in my lab

In my own laboratory, we subsequently showed that *Myf5* is expressed prior to the first formation of skeletal muscle [24] and much of our subsequent work focussed on the function and regulation of the gene for this myogenic determination factor (ex. [25]). We also studied the role of *Pax3* (ex. [26]), a transcription factor which is not specific to myogenic progenitor cells, but which orchestrates the entry of cells into the myogenic programme. It controls cell fate choices in the mesodermal structure of the somite, myogenic progenitor cell proliferation and migration from the somites to the limbs, and directly activates sequences regulating the transcription of *myf5*. Most of our research on the regulatory hierarchy that controls the onset of myogenesis concerned the embryo, but we also, with Didier Montarras, worked with muscle stem cells in the adult, so called satellite cells which are responsible for muscle regeneration [27] and which are governed by a similar genetic hierarchy. As a result of our interest in the expression of myosin genes, initiated in François' lab, and due to an insertion site effect on a myosin transgene, we discovered the second heart field [28]. This is an important source of cardiac progenitors which we showed constituted a second myocardial cell lineage [29]. Cardiogenesis, as well as myogenesis, became a major theme of my lab. From the 1980s, as a result of the tools of molecular biology and later of molecular genetics also, it became possible to examine gene expression, regulation and function during the development of the organism. It was an exciting time. More recently the centre of interest has shifted to stem cell biology, with less emphasis on the developmental aspect which underlies stem cell behaviour and more on adult tissue regeneration, with the potential for therapeutic applications.

10. External recognition and scientific meetings with François

Thanks to François' support, I had obtained a permanent position in the CNRS in 1975. There was less competition then in the small community of molecular biologists and the recommendation of a "grand patron" counted a lot. I had acquired an international reputation and had also been successful in gaining grants, notably at that time financial support from the American Muscular Dystrophy Association (MDA), which benefitted his lab. Recognition of my scientific contribution also owed a lot to François. He introduced young scientists from his lab to the French community and would on occasion drive us to meetings in Paris. To be a passenger in François' car was not without risk. I remember an occasion when he was driving round the Etoile and had entered the inside lane nearest the Arc de Triomphe. He was so concentrated on a scientific discussion that he did not move towards an outside lane to exit and we continued going round and round until an alarmed passenger reminded him of our destination! From 1982, he did not co-sign many of my publications and before that he encouraged me to present my work at international meetings, such as the big FEBS meeting in Paris in 1975. I remember that David Yaffé, also speaking in the session on cell differentiation, noticed my nervousness and offered me a piece of chocolate, his remedy for stress before speaking. David played a major role in the development of the field of myogenesis, organising EMBO workshops that continue today. He organised a first EMBO workshop on the subject at the Shores kibbutz in Israel in 1975 and then again in 1980. I attended both meetings with François. At that time, we were a small number of researchers in the world working on muscle cell differentiation. Clashes of opinion at the meetings were frequent between the Americans Irv Konigsberg and Howard Holtzer, both strong personalities, who, together with David Yaffé, were the great men of muscle cell culture, primary cultures from chick in the case of the former and mouse cell lines for David. Molecular regulation, which interested François, was in its infancy. His quiet interventions at the meeting had a calming effect on the cell biologists! In general, François was always courteous and very rarely expressed anger. After the 1980 meeting in Shores, I had planned to

stay in Jerusalem to explore the old city. I remember François' concern at leaving me—expecting my first child in a few months' time—, in a rather down at heel hotel run by Palestinians beside the Jaffa gate. Later, in 1988, we organised an EMBO meeting on the island of Bendor near Bandol in the South of France. By that time the community working on myogenesis was bigger and the focus of interest was muscle gene regulation. During my time in François' lab, other memorable meetings that we attended were organised by his colleague and friend Marianne Grunberg-Manago in the then Soviet Union, as part of Russian-French scientific collaboration, and also on the Greek island of Spetsai where regular summer schools were held with leading international figures giving lectures on molecular biology. I remember Francis Crick sitting at the back of the lecture theatre in the school asking lethal questions in a piping voice “But my dear boy, what about...”. The Spetsai summer schools continue today.

In 1987, I was made laboratory head in Pasteur with an independent research Unit. I had decided it was time to move on and was thinking of applying for my own group in CNRS centres in the Paris region. When I discussed this with François he was reluctant that I leave. François Jacob had just decided to give part of his space on the 4th floor to his expupil Jean-François Nicolas and advised that I be allocated half of the 6th floor. François generously decided to follow this advice. The Scientific Council of Pasteur agreed and I thus became officially independent while benefitting from the continuing proximity of my 6th floor colleagues.

11. François Gros' responsibilities in French science, in addition to those as lab director

In 1975, Jacques Monod became fatally ill and asked François to take over as director of the Institut Pasteur. He occupied the director's offices on the other side of the Pasteur campus and was less present in the lab. However, he continued to attend lab meetings and would come to the 6th floor at the end of the day when we could discuss science with him. During this period, he wrote an important report with François Jacob and Pierre Royer, commissioned by the French president V. Giscard d'Estaing, on the impact that the new discoveries of molecular biology

were likely to have on the community. After the election of François Mitterrand as president, François was appointed scientific advisor to the prime ministers, Pierre Mauroy and then Laurent Fabius, a post that he occupied from 1981 to 1985. During this period, he played an important political role in the organisation of scientific research in France and recognition of the scientific and medical implications of molecular biology and emergent biotechnologies. In addition to his work for the government, in the context of muscle research, François raised awareness of the importance of this with the directors of the French AFM (Association Française contre les Myopathies) and became the first president of their scientific council from 1986. The AFM continues to provide precious financial support to research labs in France today. Despite all the demands on his time during the 1980s, François still came to the lab regularly, while the group leaders ensured its functioning and maintained the scientific life that François had instituted.

The end of the 1980s was a difficult time for François because of the propagation of the AIDS virus and the disastrous contamination of blood banks. The government was blamed for not taking action sooner and François, as scientific advisor, was also accused in the subsequent legal proceedings. Many scientific colleagues around the world wrote letters in his support and indeed little was known about the virus at the time. In the end, François was cleared of any mis-doing. In 1991, he was elected Secretary of the French Académie des Sciences of which he had been a member since 1979. Together with the President, two “Secretaries”, one for biological sciences and one for physical sciences, run the Academy. It is an important position and his election demonstrated the esteem in which he was held by his fellow scientists in all disciplines. He now had his main office in the Academy and occupied the position until 2000, continuing to be active in the Academy until the end of his life. He continued as head of his lab in Pasteur and also as professor at the Collège de France, until he reached retirement age (70) in 1995. He still came to the lab on the 6th floor of the Monod building and enjoyed hearing about the experiments that were ongoing. He also always remained very supportive of those who had worked with him. I greatly benefitted from his thoughtful interest in my research, his kindness and the valuable advice and practical assistance

that he generously gave. For example, my election to the Académie des Sciences in 2005 owed much to his discrete support. At the end of his life, he still maintained his interest in research and indeed, even after the Covid-19 epidemic had meant that he could no longer go to the Academy and communication was limited to phone calls, he wanted to hear about new scientific results.

Declaration of interests

The author does not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could benefit from this article, and has declared no affiliations other than her research institution.

References

- [1] F. Gros, H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Risebrough, J. D. Watson, "Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*", *Nature* **190** (1961), p. 581-585.
- [2] M. E. Buckingham, D. Caput, A. Cohen, R. G. Whalen, F. Gros, "The synthesis and stability of cytoplasmic messenger RNA during myoblast differentiation in culture", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **71** (1974), p. 1466-1470.
- [3] C. G. Crist, D. Montarras, M. Buckingham, "Muscle satellite cells are primed for myogenesis but maintain quiescence with sequestration of *Myf5* mRNA targeted by microRNA-31 in mRNP granules", *Cell Stem Cell* **11** (2012), p. 118-126.
- [4] P. Daubas, D. Caput, M. Buckingham, F. Gros, "A comparison between the synthesis of contractile proteins and the accumulation of their translatable mRNAs during calf myoblast differentiation", *Dev. Biol.* **84** (1981), p. 133-143.
- [5] N. A. Affara, B. Robert, M. Jacquet, M. E. Buckingham, F. Gros, "Changes in gene expression during myogenic differentiation. I. Regulation of messenger RNA sequences expressed during myotube formation", *J. Mol. Biol.* **140** (1980), p. 441-458.
- [6] P. Berg, D. Baltimore, S. Brenner, R. O. Roblin, M. F. Singer, "Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72** (1975), p. 1981-1984.
- [7] A. J. Minty, M. Caravatti, B. Robert, A. Cohen, P. Daubas, A. Weydert, F. Gros, M. E. Buckingham, "Mouse actin messenger RNAs. Construction and characterization of a recombinant plasmid molecule containing a complementary DNA transcript of mouse alpha-actin mRNA", *J. Biol. Chem.* **256** (1981), p. 1008-1014.
- [8] M. Caravatti, A. Minty, B. Robert, D. Montarras, A. Weydert, A. Cohen, P. Daubas, M. Buckingham, "Regulation of muscle gene expression. The accumulation of messenger RNAs coding for muscle-specific proteins during myogenesis in a mouse cell line", *J. Mol. Biol.* **160** (1982), p. 59-76.
- [9] A. J. Minty, S. Alonso, M. Caravatti, M. E. Buckingham, "A fetal skeletal muscle actin mRNA in the mouse and its identity with cardiac actin mRNA", *Cell* **30** (1982), p. 185-192.
- [10] P. J. Barton, B. Robert, M. Y. Fiszman, D. P. Leader, M. E. Buckingham, "The same myosin alkali light chain gene is expressed in adult cardiac atria and in fetal skeletal muscle", *J. Muscle Res. Cell Motil.* **6** (1985), p. 461-475.
- [11] A. Weydert, P. Barton, A. J. Harris, C. Pinset, M. Buckingham, "Developmental pattern of mouse skeletal myosin heavy chain gene transcripts in vivo and in vitro", *Cell* **49** (1987), p. 121-129.
- [12] B. Robert, P. Barton, A. Minty, P. Daubas, A. Weydert, F. Bonhomme, J. Catalan, D. Chazottes, J. L. Guénet, M. Buckingham, "Investigation of genetic linkage between myosin and actin genes using an interspecific mouse back-cross", *Nature* **314** (1985), p. 181-183.
- [13] A. Weydert, P. Daubas, I. Lazaridis, P. Barton, I. Garner, D. P. Leader, F. Bonhomme, J. Catalan, D. Simon, J. L. Guénet, F. Gros, M. E. Buckingham, "Genes for skeletal muscle myosin heavy chains are clustered and are not located on the same mouse chromosome as a cardiac myosin heavy chain gene", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82** (1985), p. 7183-7187.
- [14] B. Robert, P. Daubas, M. A. Akimenko, A. Cohen, I. Garner, J. L. Guenet, M. Buckingham, "A single locus in the mouse encodes both myosin light chains 1 and 3, a second locus corresponds to a related pseudogene", *Cell* **39** (1984), p. 129-140.
- [15] S. Alonso, A. Minty, Y. Bourlet, M. Buckingham, "Comparison of three actin-coding sequences in the mouse; evolutionary relationships between the actin genes of warm-blooded vertebrates", *J. Mol. Evol.* **23** (1986), p. 11-22.
- [16] I. Garner, A. J. Minty, S. Alonso, P. J. Barton, M. E. Buckingham, "A 5' duplication of the alpha-cardiac actin gene in BALB/c mice is associated with abnormal levels of alpha-cardiac and alpha-skeletal actin mRNAs in adult cardiac tissue", *EMBO J.* **5** (1986), p. 2559-2567.
- [17] C. Biben, J. Hadchouel, S. Tajbakhsh, M. Buckingham, "Developmental and tissue-specific regulation of the murine cardiac actin gene in vivo depends on distinct skeletal and cardiac muscle-specific enhancer elements in addition to the proximal promoter", *Dev. Biol.* **173** (1996), p. 200-212.
- [18] R. D. Cox, I. Garner, M. E. Buckingham, "Transcriptional regulation of actin and myosin genes during differentiation of a mouse muscle cell line", *Differentiation* **43** (1990), p. 183-191.
- [19] P. J. Barton, B. Robert, A. Cohen, I. Garner, D. Sassoon, A. Weydert, M. E. Buckingham, "Structure and sequence of the myosin alkali light chain gene expressed in adult cardiac atria and fetal striated muscle", *J. Biol. Chem.* **263** (1988), p. 12669-12676.
- [20] B. Robert, D. Sassoon, B. Jacq, W. Gehring, M. Buckingham, "Hox-7, a mouse homeobox gene with a novel pattern of expression during embryogenesis", *EMBO J.* **8** (1989), p. 91-100.
- [21] R. L. Davis, H. Weintraub, A. B. Lassar, "Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts", *Cell* **51** (1987), p. 987-1000.
- [22] D. Sassoon, G. Lyons, W. E. Wright, V. Lin, A. Lassar, H. Weintraub, M. Buckingham, "Expression of two myogenic regulatory factors myogenin and MyoD1 during mouse embryogenesis", *Nature* **341** (1989), p. 303-307.
- [23] G. E. Lyons, M. Ontell, R. Cox, D. Sassoon, M. Buckingham, "The expression of myosin genes in developing skeletal mus-

- cle in the mouse embryo”, *J. Cell Biol.* **111** (1990), p. 1465-1476.
- [24] M. O. Ott, E. Bober, G. Lyons, H. Arnold, M. Buckingham, “Early expression of the myogenic regulatory gene, *myf-5*, in precursor cells of skeletal muscle in the mouse embryo”, *Development* **111** (1991), p. 1097-1107.
- [25] S. Tajbakhsh, D. Rocancourt, M. Buckingham, “Muscle progenitor cells failing to respond to positional cues adopt non-myogenic fates in *myf-5* null mice”, *Nature* **384** (1996), p. 266-270.
- [26] F. Relaix, D. Rocancourt, A. Mansouri, M. Buckingham, “A Pax3/Pax7-dependent population of skeletal muscle progenitor cells”, *Nature* **435** (2005), p. 948-953.
- [27] D. Montarras, J. Morgan, C. Collins, F. Relaix, S. Zaffran, A. Cumano, T. Partridge, M. Buckingham, “Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration”, *Science* **309** (2005), p. 2064-2067.
- [28] R. G. Kelly, N. A. Brown, M. E. Buckingham, “The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm”, *Dev. Cell* **1** (2001), p. 435-440.
- [29] S. M. Meilhac, M. Esner, R. G. Kelly, J.-F. Nicolas, M. E. Buckingham, “The clonal origin of myocardial cells in different regions of the embryonic mouse heart”, *Dev. Cell* **6** (2004), p. 685-698.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

On learning molecular biology in François Gros' lab in the late 1970s and early 1980s

Adrian Minty^a

^a Sanofi Recherche, Toulouse, France (retired)
E-mail: adrianjohnminty@gmail.com

Abstract. Although reflection is obviously crucial in molecular biology, experimentation is nonetheless the basis of most major advances. I was lucky to begin my research career at a particularly interesting time, and privileged to have spent a number of years in François Gros' laboratory at the Institut Pasteur. His influence, and that of his lab, were crucial in shaping my early career.

Keywords. mRNA, Molecular biology, Gene cloning, Gene expression.

Published online: 21 December 2023, Issue date: 29 March 2024

1. On the discovery of mRNA and my interest in it

The idea of an unstable messenger RNA taking information from the genome to the sites of protein synthesis now seems to us to be obvious. To see that this was not the case at the time of the experiments of François Gros and colleagues in 1961 [1], readers are encouraged to have a look at the second edition of the book *Nucleus and Cytoplasm*, published by Professor Henry Harris of the University of Oxford in 1970 [2]. In this book, Professor Harris re-examines in detail the critical experiments of Gros *et al.* [1] and others, and continues to conclude that it is, in fact, ribosomal RNA which is the messenger!

When I was completing my biochemistry degree at Cambridge in 1974, the subject of mRNA was still a hot one, and I was lucky to do an undergraduate project on RNA translation in reticulocyte lysates with Tim Hunt and Richard Jackson. This persuaded me to continue in the field of mRNA for my PhD, at the Beatson Institute in Glasgow, and subsequently in my postdoc with François at the Institut Pasteur.

2. On RNA populations in animal cells and gene number

Now that RNA could be isolated, our work at the Beatson Institute, and parallel studies by Nabeel Affara in François' lab in Pasteur, by John Bishop's lab in Edinburgh, Eric Davidson's lab in LA and others, was to attempt to devise experimental ways of studying RNA populations in animal cells. We used the newly discovered reverse transcriptase enzyme to make copies of all polyadenylated mRNAs. In highly miniaturised experimental "containers" with microlitre volumes, we mixed the RNA and radioactively labelled DNA copies and then studied the formation of RNA–DNA duplexes over times up to one week.

The results of these experiments allowed us to estimate the number of genes expressed in an animal cell, and the number of these genes in common with a second cell type. Given all the uncertainties in the calculations, the results were surprisingly consistent from one study to another, with most animal cells and tissues expressing between 10,000 and 20,000 genes [3]. This is in the same range as the figure deduced twenty years later for the number of human genes by genome sequencing [4].

3. On non-polyadenylated mRNA

In 1978, incited by my friend Nabeel Affara, I moved to the Institut Pasteur to work with François. I still remember one of my early exchanges with François, who was a very good letter writer, which took place while I was still in Glasgow. He expressed the hope that an “excellent articulation” would be established between us. I like to think that this was the case!

At the Institut Pasteur, I continued the study of mRNA. In all the previously mentioned studies on mRNA, we had experimentally defined mRNA as being polyadenylated, since either oligo(dT)-cellulose or poly(U)-Sephadex chromatography were used to isolate it. However, a significant fraction of mRNA (defined by its translation in a reticulocyte lysate) did not bind to oligo(dT) or poly(U). We therefore attempted to see if this fraction encoded different proteins, and thus represented a different type of messenger RNA.

Analysing translation products of highly purified poly(A)⁺ and poly(A)⁻ preparations on two-dimensional gel electrophoresis, we showed that the two populations encoded similar proteins, but in very different abundancies [5]. One protein class which was almost entirely poly(A)⁻ was that encoding the histones. Our studies showed that, apart from the histones, poly(A)-mRNA does not encode another, particular, subset of mRNAs. This work, and the critical 2D-gel figure, were cited in the Molecular Cell Biology book by Darnell *et al.* [6]. Few other studies have been done since on this question, but those that have been performed support our conclusion [7].

4. On the advent of gene cloning

The previous studies on mRNA populations represented the last in the “pre-cloning era”. The advent of recombinant DNA technology was to revolutionise our experimental approaches in molecular biology, and François’ laboratory was no exception (see his chapter on *Le “boum” du génie génétique* [8]). A gene cloning project was set up in Margaret Buckingham’s group, and I took the responsibility for cloning the actin genes of the mouse. I still remember crossing the rue du Dr. Roux to discuss with François Rougeon, one of the world specialists in gene cloning, who warned me that this might

be complicated because the actin mRNAs were less abundant than the globin mRNA and the other mRNAs that had been cloned up to then! Consequently, we subjected the RNA to sucrose-gradient separation to enrich for the actin mRNA(s) before cloning!

Gene cloning was something of a challenge for someone who had not previously done experimental work with bacterial plasmids, nor indeed with bacteria! Nonetheless, the abundance of actin mRNAs (particularly in the size-purified RNA!) meant that a hundred or so recombinant bacteria were largely sufficient to isolate several different actin cDNAs, including two different muscle actin cDNAs [9]. This work enabled us to characterise, for the first time, the expression of both skeletal muscle and cardiac actins in skeletal muscle [10].

5. On the retro-transcription of polyadenylated mRNA and integration of DNA copies in the genome

One of the first subjects to be addressed with the newly cloned actin cDNAs, was the number of actin genes in mammalian genomes. We found that in mouse DNA, in addition to the six actin genes expected from protein sequencing work, there was also a family of weakly-related sequences, some of which had recently been amplified in the genome [11]. Although these had not been sequenced, the length of these actin-like genes in genomic DNA led us to predict that they could represent intron-less pseudogenes, generated by reverse transcription of actin mRNAs and insertion in the genome. This process has since been confirmed, with the sequencing of over 8000 retropseudogenes in the human genome [12].

It is somewhat surprising that studies on mRNA-copy reintegration into the genome were largely ignored during the recent debate on the possibility of Covid-19 RNA vaccine reintegration in the genome. Alex Whiting, writing in 2020 [13], quoted Professor Michel Goldman of the Université Libre de Bruxelles as saying “mRNA vaccines do not alter your DNA. A concern that some have had about mRNA vaccines is that they could change people’s DNA. But that idea is ‘completely false’ and has ‘no scientific basis.’”

It would seem, in fact, that it is stating the impossibility of re-integration into the genome which is completely false [14]. When we combat conspiracy

theories on the potential dangers of RNA vaccines, this should not involve ignoring any potentially contradictory facts!

6. On the nature gene regulatory sequences

The “grail” of molecular biologists in the 1980s was the identification of the sequences regulating gene expression in mammalian cells. In pursuit of this, I was to continue the work on actin genes in the laboratory of Larry Kedes at Stanford University. Apart from the 9000 km that separated Paris from Palo Alto, the main difference between the two labs was that the Kedes lab worked on human actin genes rather than mouse actin genes. After some months of rather painstaking experimental work identifying the transcription start site for the human cardiac actin gene, I was to have some luck.

This was the time in 1984 when Apple was launching the first Apple Macintosh, and a special offer was made to workers at Stanford. It was thus on my own Macintosh, using a very rudimentary DNA comparison programme, that the “CCArichGG” regulatory sequence was identified at my house in Mountain View [15]. These CCArGG DNA sequences have since been shown to be more widespread than we originally anticipated, and to have more diverse roles. Indeed, the molecular mechanisms of the binding of transcription factors to these sequences are still in the process of being elucidated thirty-seven years later [16]. I feel extremely lucky to have been able to participate, thanks to François’ help, in this very exciting period of research.

Declaration of interests

The authors do not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could benefit from this article, and have declared no affiliations other than their research organizations.

Acknowledgements

It will be clear from the above, that the early years of my research career were greatly shaped by my time in François Gros’ lab. I will always be grateful to François for allowing me to come and work in his lab, for allowing me to choose my research subjects and

for offering me so often some of his precious time and advice. Among the other people who helped me a lot during my time at Pasteur, I would also like to thank Nabeel Affara, who persuaded me to come to Paris, and Margaret Buckingham with whom I was to work on the gene cloning project. Last, but very decidedly not least, it was also working in François’ lab that I was to meet my wife Catherine, and it was there too that I acquired the nationality of a country that has now been mine for the last forty-five years!

References

- [1] F. Gros, H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Riesbrough, J. D. Watson, “Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*?”, *Nature* **190** (1961), p. 581-585.
- [2] H. Harris, *Nucleus and Cytoplasm*, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford, 1970.
- [3] A. J. Minty, G. D. Birnie, “Messenger RNA populations in eukaryotic cells—evidence from recent nucleic acid hybridization experiments bearing on the extent and control of differential gene expression”, in *Biochemistry of Cellular Regulation* (M. A. Buckingham, ed.), Development and Differentiation, vol. III, CRC Press, Boca Raton, FL, 1981, p. 43-82.
- [4] E. S. Lander *et al.*, “Initial sequencing and analysis of the human genome”, *Nature* **409** (2001), p. 860-921.
- [5] A. J. Minty, F. Gros, “Coding potential of non-polyadenylated messenger RNA in mouse Friend cells”, *J. Mol. Biol.* **139** (1980), p. 61-83.
- [6] J. E. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, *Molecular Cell Biology*, Scientific American, New York, 1986.
- [7] L. Yang, M. O. Duff, B. R. Graveley, G. C. Carmichael, L.-L. Chen, “Genomewide characterisation of non-polyadenylated RNAs”, *Genome Biol.* **12** (2011), article no. R16.
- [8] F. Gros, *Les Secrets du Gène*, Editions Odile Jacob, Paris, 1986.
- [9] A. J. Minty, M. Caravatti, B. Robert, A. Cohen, P. Daubas, A. Weydert, F. Gros, M. E. Buckingham, “Mouse actin messenger RNAs. Construction and characterization of a recombinant plasmid molecule containing a complementary DNA transcript of mouse alpha-actin mRNA”, *J. Biol. Chem.* **256** (1981), p. 1008-1014.
- [10] A. J. Minty, S. Alonso, M. Caravatti, M. E. Buckingham, “A fetal skeletal actin mRNA in the mouse and its identity with cardiac actin mRNA”, *Cell* **30** (1982), p. 185-192.
- [11] A. J. Minty, S. Alonso, J. L. Guenet, M. E. Buckingham, “Number and organization of actin-related sequences in the mouse genome”, *J. Mol. Biol.* **167** (1983), p. 77-101.
- [12] Z. Zhang, P. M. Harrison, M. Gerstein, “Millions of years of evolution preserved: a comprehensive catalog of processed pseudogenes in the human genome”, *Genome Res.* **13** (2003), p. 2541-2558.
- [13] A. Whiting, “Five things you need to know about: mRNA vaccine safety”, in *Horizon (The EU Research & Innovation Magazine)*, European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, Brussels, 2020.
- [14] T. Domazet-Lošo, “mRNA vaccines: Why is the biology of retroposition ignored?”, *Genes* **13** (2022), p. 719-754.

- [15] A. Minty, L. Kedes, "Upstream regions of the human cardiac actin gene that modulate its transcription in muscle cells: presence of an evolutionarily conserved repeated motif", *Mol. Cell Biol.* **6** (1986), p. 2125-2136.
- [16] S. Kappel, F. Rumpler, G. Theissen, "Cracking the floral quartet code: How do multimers of MIKC^C type MADS-Domain transcription factors recognize their target genes?", *Int. J. Mol. Sci.* **24** (2023), article no. 8253.



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

François Gros : Une personnalité de premier plan, un homme secret

Benoît Robert ^a

^a Chercheur invité, Institut Pasteur, France

Courriel : benoit.robert@pasteur.fr

Résumé. J'ai rejoint le laboratoire de François Gros en 1975, pour étudier les mécanismes de l'expression génétique chez les eucaryotes. Malgré la carence en outils performants, qu'allait apporter le génie génétique, j'ai obtenu des résultats publiables et pu soutenir une thèse de 3^e cycle. Après cela, j'ai rejoint le groupe de Margaret Buckingham, qui s'autonomisait dans le laboratoire de François. J'ai continué à avoir des rencontres régulières avec François, personnalité de premier plan mais homme secret, qui ne se livrait pas volontiers. J'ai eu le privilège, au cours des 45 ans et plus où je l'ai côtoyé, d'avoir quelques aperçus de ce qui l'avait marqué, l'avait formé, lui importait vraiment. Ça été une expérience riche et très précieuse.

Mots-clés. François Gros, Personnalité de premier plan, Homme secret, Premières expériences de recherche.

Publication en ligne : 16 janvier 2024, Publication du numéro : 29 mars 2024

A côté de nombreux rapports au gouvernement et à bien d'autres instances, François a écrit plus d'un livre de vulgarisation au cours de sa longue carrière. Il en puisait la matière dans sa culture scientifique encyclopédique et ses innombrables relations dans le milieu de la science — et au-delà. Ceci lui permettait de resituer les grandes avancées de la biologie contemporaine dans leur contexte humain. Aucun n'est plus révélateur de sa personnalité que le dernier qu'il a publié, *De la pénicilline à la génomique*, sous-titré : Portraits et Rencontres. Non que le principe en soit différent des précédents : c'est toujours une histoire de la science construite par des hommes, qu'il a vécue. Mais parfois, au détour d'une page, il esquisse des traits de son propre portrait. Peut-être est-ce dû au fait que lorsque le livre fut publié, François avait passé 90 ans et se sentait autorisé à baisser un peu la garde. Ainsi (p. 50), quand il avoue son admiration pour l'acteur Harold Lloyd et le décrit avec beaucoup de justesse comme « un personnage sérieux à l'extrême, dénué de tout sens pratique

et horriblement maladroit ». François se trouvait-il quelque affinité avec le grand Harold? Ou lorsque Jacques Attali lui avoue (p. 162) qu'il n'a pas « l'esprit de consensus », au contraire de lui, François, (et que, d'un point d'interrogation, François feint de s'en étonner). Qui pourrait oublier les talents de diplomate de François?

J'ai rejoint le laboratoire de François en 1975. Jean-Michel Louarn, mon professeur de génétique à l'Université de Toulouse, d'où je venais, m'avait recommandé à lui. Je l'ai rencontré à la fin d'un de ses cours au Collège de France et me suis présenté à lui. Il m'a dit, avec un fin sourire qui démentait ses propos : « On m'a dit beaucoup de mal de vous! » Et il m'a donné rendez-vous à son laboratoire, à l'Institut Pasteur, pour le 24 avril suivant. Quand je suis arrivé, il y régnait une grande effervescence. Tout le laboratoire était réuni dans le bureau de François, pour sabler le champagne! Geneviève Antolini, sa secrétaire, me prit par le bras et me confia que c'était l'anniversaire de ses 50 ans, avant de m'entraîner dans la

fête. Quelle entrée en matière! Après cet accueil plus que chaleureux, je fus présenté à Michel Jacquet, de retour des USA, qui cherchait un étudiant et m'accueillit dans son groupe naissant. Ainsi, le 1^{er} juillet, je commençai mon travail de thèse dans le laboratoire de François.

Malgré ces commencements joyeux, je peux avouer que les débuts furent difficiles. Comme l'écrit Michel Morange à propos de François Jacob, « le passage aux eucaryotes était prématuré... Les 10 premières années de transition des procaryotes aux eucaryotes furent difficiles » [1]. Ces difficultés qui frappaient François Jacob affectaient également François Gros. Je ne crois pas que cette transition était prématurée. Manquait surtout une réflexion profonde sur les outils qui étaient nécessaires à sa réalisation, et qu'allait apporter quelques années plus tard le génie génétique. Fautes d'outils, on s'en remettait à des stratégies désespérées qui avait peu de chance d'aboutir. Il me fut confié le projet de transcrire la chromatine isolée de cellules en culture, transformées par le virus du polyome, par une polymérase exogène, et de détecter parmi les produits de transcription des séquences virales. C'était un projet à quitte ou double : le succès aurait conduit à la gloire; mais si on échouait, on n'avait rien appris et il ne restait qu'à recommencer... jusqu'au succès. De plus, j'étais très isolé sur ce sujet. C'était une thématique nouvelle et marginale dans le laboratoire de François, qui se consacrait essentiellement à l'étude de la myogenèse, et dans une moindre mesure, à l'analyse des propriétés du ribosome. Malgré tout, je réussis un jour à détecter au compteur à scintillation un faible signal au-dessus du bruit de fond, ce qui me permit de publier les résultats [2] et de soutenir une thèse de 3^e cycle [3].

Mais on ne restait jamais longtemps isolé dans le laboratoire de François, tant s'y succédaient de nombreux postdocs de toutes nationalités. Arriva bientôt du Beatson Institute à Glasgow un étonnant postdoc à l'abord chaleureux, Nabeel Affara. C'était un jeune chercheur court et rond, extraverti, originaire du Moyen-Orient par filiation mais écossais de culture, et communiste militant (ce qui devait conduire à des frictions idéologiques). Il venait pour développer des projets de cinétique d'hybridation de l'ARNm à son ADNc dans des cellules de différentes natures, dans divers états de différenciation. Cette méthodologie ingénieuse fournissait des informations glo-

bales sur l'expression génétique dans ces cellules, et obligeait à des analyses rigoureuses — toutes démarches exaltantes grâce auxquelles je commençai à renouer avec une réflexion scientifique bien ancrée. Nabeel ne tarda pas à m'entraîner dans son sillage. Il avait une capacité unique pour mobiliser des cohortes de jeunes chercheurs dans la chambre froide où, pendant de longues heures, couverts d'anoraks plus ou moins protecteurs, nous grattions d'énormes boîtes de Pétri pleines de cellules à confluence; après centrifugation préparative, on isolait des polysomes que Nabeel qualifiait avec exubérance « d'extraordinaires », qui étaient la récompense de la célérité de notre travail collectif. Plusieurs publications parurent sur le sujet dans des journaux de grande notoriété [4]; je fus co-auteur de certaines [5, 6]. Grâce à Nabeel, j'acquis un assez fort accent écossais, que je prisais fort et gardais quelques temps, ainsi qu'un vocabulaire anglais vernaculaire, à manier prudemment, mais que j'utilisais sans beaucoup de discernement.

Ce mouvement pris fin à la fin de 1978, avec le départ de Nabeel pour Glasgow et de Michel Jacquet pour l'université de Paris XI à Orsay. Simultanément, Margaret Buckingham commençait à rassembler autour d'elle une escouade de jeunes chercheurs, dont j'étais, dans la perspective d'isoler par les techniques du génie génétique désormais accessibles des ADNc et des gènes du programme myogénique. En même temps, le département ouvrait, dans les soubassements de son bâtiment, un laboratoire P2 tout à fait fonctionnel, et installait en face un ordinateur Data General (le premier de cet Institut), grâce auquel nous allions bientôt pouvoir assembler les contigs issus de nos travaux de séquençage. Début mai 1980, Adrian Minty (un postdoc de François) et moi-même réalisons la première synthèse d'un ADNc à partir d'ARN de cellules myogéniques [7], ce qui ouvrait la voie à des décennies de travaux sur la myogenèse. Mais déjà, Margaret prenait son autonomie; François Gros, inquiet de voir la biologie se réduire à une technologie (« nous n'allons pas devenir les tâcherons du génie génétique », m'a-t-il déclaré, un jour que je lui présentais avec un enthousiasme excessif les données de séquence que je venais d'acquérir), ne s'impliquerait pas dans ce travail de génétique moléculaire, et insensiblement, nos rapports se raréfiaient. En même temps, lui qui avait toujours été extrêmement occupé (assumant la

direction de son unité et celle de l'Institut Pasteur en même temps que sa chaire au Collège de France) prenait maintenant un rôle de conseiller auprès de François Mitterrand puis de son Premier ministre, et disposait de peu de temps pour des discussions à bâtons rompus. Nous gardâmes des rapports de confiance, d'estime et d'amitié. Mais je cessai de pratiquer la science au quotidien avec lui.

J'ai retrouvé François beaucoup plus tard, près de ma retraite, quand mon laboratoire ferma et que je fus logé dans le « quartier des retraités » à l'Institut Pasteur, en même temps que Didier Montarras, mon camarade de recherche de longue date chez François. Il se trouva que François disposait d'un bureau face au mien. Il y venait assez peu, préférant l'Académie des sciences, mais quand il passait, il manquait rarement de nous inviter à déjeuner, Didier et moi. C'était toujours le même rituel, depuis que je le connaissais : il sortait son petit carnet noir, avachi, écorné, retirait ses lunettes pour mieux voir et nous proposait une date. Nous avons fait ainsi le tour des restaurants agréables du quartier. Là, François parlait sans réserve de sa vie, de ses expériences passées ou récentes. Ainsi, il nous livra qu'il avait, enfant, contracté la fièvre typhoïde, et ce que cela signifiait dans les années 30, avant l'apparition des antibiotiques, ces antibiotiques auxquels il allait consacrer les premières années de sa carrière. Un jour de grande chaleur, il retira sa veste et nous confia que « dans le monde d'où il venait », un homme demandait l'autorisation de le faire s'il y avait des femmes à sa table. Ainsi, à petites touches, il nous révélait le monde quasi-proustien dans lequel s'étaient déroulées sa jeunesse, puis sa vie adulte. Il s'étonnait de nos réserves sur les progrès médicaux qu'allaient apporter les cellules souches. Non que lui fût d'un enthousiasme sans frein; ceci n'était pas dans son tempérament. Mais il attendait de nous, « les

jeunes », des stratégies audacieuses qui auraient dépassé celles qu'il élaborait lui-même.

Ce fut une période d'échanges riches et profonds, certainement la plus libre de mes relations avec François.

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] M. Morange, « François Jacob 17 June 1920 – 19 April 2013 », *Biogr. Mem. Fell. R. Soc.* **63** (2017), p. 345-361.
- [2] M. Jacquet, S. B. Levy, B. Robert, F. Gros, « Chromatin transcription. I. Quantitative determination of gene-specific RNA by use of bacterial plasmids containing the eukaryotic DNA sequence of viral DNA », *Gene* **1** (1977), p. 373-383.
- [3] B. Robert, *Étude de la Restriction et de la Spécificité de Transcription dans des Cellules de Mammifères*, Thèse de 3e cycle, Université Paris XI, 1978.
- [4] N. A. Affara, M. Jacquet, H. Jakob, F. Jacob, F. Gros, « Comparison of polysomal polyadenylated RNA from embryonal carcinoma and committed myogenic and erythropoietic cell lines », *Cell* **12** (1977), p. 509-520.
- [5] M. Jacquet, N. A. Affara, B. Robert, H. Jakob, F. Jacob, F. Gros, « Complexity of nuclear and polysomal polyadenylated RNA in a pluripotent embryonal carcinoma cell line », *Biochemistry* **17** (1978), n° 1, p. 69-79.
- [6] N. A. Affara, B. Robert, M. Jacquet, M. E. Buckingham, F. Gros, « Changes in gene expression during myogenic differentiation. I. Regulation of messenger RNA sequences expressed during myotube formation », *J. Mol. Biol.* **140** (1980), p. 441-458.
- [7] A. J. Minty, M. Caravatti, B. Robert, A. Cohen, P. Daubas, A. Weydert, F. Gros, M. E. Buckingham, « Mouse actin messenger RNAs. Construction and characterization of a recombinant plasmid molecule containing a complementary DNA transcript of mouse alpha-actin mRNA », *J. Biol. Chem.* **256** (1981), n° 2, p. 1008-1014.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

Memories of Professor François Gros

Shin'ichi Takeda ^a

^a National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry,
Japan
E-mail: takeda@ncnp.go.jp

Abstract. I joined the laboratory of Professor Francois Gros in 1987 and worked there as a postdoc with Robert Whalen until 1992. I recount the research we carried out and mention that of the other scientists also working on skeletal muscle on the 6th floor of the Molecular Biology Department of the Institut Pasteur at that time. I then present my subsequent research when I returned to Japan. I pay tribute to the influence of Professor Gros and to his support in establishing Japanese/French meetings on muscle biology and muscular dystrophy. I also invoke personal memories of Robert Whalen and Margaret Buckingham and remember the occasions when I returned to Paris to honour François Gros.

Keywords. François Gros, Memories, Muscle biology, Muscular dystrophy.

Published online: 19 December 2023, Issue date: 29 March 2024

From the beginning of August 1987 to the end of August 1992, I was with Professor François Gros at the Institut Pasteur (IP) in Paris as a postdoctoral fellow. My study abroad was made possible through the recommendations of Professor Nobuo Yanagisawa, of the Third Department of Internal Medicine (Neurology) at Shinshu University, School of Medicine, the late Professor Setsuro Ebashi, and the late Professor Yoshiaki Nonomura of the Department of Pharmacology at the University of Tokyo, School of Medicine, who taught me during my graduate school days.

1. On the 6th floor of the Molecular Biology Building in IP

I wonder what muscle biology looked like at the Institut Pasteur when I studied there. Professor François Gros, a disciple of Nobel Prize winner Dr. Jacques Monod, contributed to the discovery of mRNA in the 1960s, then in the 1970s he became interested in higher-order biological functions and decided to focus his research on muscle development and differentiation. He set up a laboratory, Unité de Biochimie, on the 6th floor of the Molecular Biology

Building in IP. Professor F. Gros served as the director general of the Pasteur Institute in the early 1980s, and in the late 1980s he served as a special scientific advisor to President François Mitterrand. When I was in IP, there were three principal researchers on the 6th floor of the building. One was Dr. Margaret Buckingham, who was already independent and had her own laboratory. While also a professor at the Collège de France with a laboratory there, Professor F. Gros worked with two principal investigators, Dr. Robert G. Whalen and Dr. Marc Fiszman. At that time, Margaret focused on the development and differentiation of skeletal muscle and mainly dealt with myosin light chain (MLC) genes, Robert (Bob) dealt with postnatal muscle development and myosin heavy chain (MyHC) genes, and Marc focused on the relationship between muscle differentiation and splicing, especially of Tropomyosin genes. Therefore, there was considerable complementary between the scientific interests of the groups sharing the 6th floor.

The biggest advances in skeletal muscle biology that occurred during my five-year stay were the discovery of muscle regulatory factors (MRFs), centered on the MyoD gene, and the discovery of dys-

trophin, which is the cause of Duchenne muscular dystrophy (DMD). The former subject was pursued on the 6th floor of the Molecular Biology Building, which was recognized as one of the centers of research on the expression and role of these factors. MRFs consist of four transcription factors (MyoD, Myogenin, Myf5, and Mrf4), and Myogenin was in part discovered through collaborative research with Dr. Woodring Wright [1], working on the 6th floor. An *in situ* hybridization study on the expression of MRFs was published in *Nature* by Dr. David Sassoon, Margaret's postdoctoral fellow [2], and Shahragim Tajbakhsh, another postdoc in her lab, created a Myf5 null mouse [3]. Heterozygous Myf5 mice, in which the *lacZ* reporter gene has been inserted, are frequently used in muscle development research to this day. Members of the laboratory of Dr. Thomas Braun, who created the Myf5 null mouse one step ahead of Shahragim, Dr. Giulio Cossu, who succeeded in identifying mesoangioblast/pericyte stem cells, and Dr. Stefano Schiaffino, who created the MyHC monoclonal antibodies that are still used around the world, often visited Margaret or stayed in her lab for longer periods of time.

2. Unité de Biochimie directed by Dr. François Gros

Under these favorable circumstances, I was able to participate in Bob's research group with the support of Professor François Gros. Bob achieved a number of groundbreaking results from the late 1970s to the 1980s. These included the discovery of an embryonic myosin heavy chain [4], and the discovery of the expression of a skeletal muscle-type myosin light chain in the fetal heart [5]. Then, he found sequential expression of embryonic, neonatal, and adult types of myosin heavy chains during developmental stages of rat skeletal muscle [6]. Furthermore, innervation, thought to be a key regulatory mechanism controlling the expression of these isozymes, was investigated in his lab, by using denervation procedures. He observed that denervation does not interfere with the expression of the adult type of myosin heavy chain [7]. I will never forget that Professor François Gros gave a detailed summary of these studies upon the retirement of Dr. Gillian Butler-Browne, who was a co-researcher on many of them. As a postdoctoral fellow under Dr. Robert G. Whalen, I worked hard on

cloning the mouse MyHC IIB gene promoter and elucidating its transcriptional regulatory mechanism, and published several papers [8–10]. Subsequent research did not sufficiently clarify the transcriptional regulatory mechanism of MyHC IIB gene, but in recent years we have been able to shed some light on it through research on mice living on the space station. It involves a group of transcription factors called Maf. There are three types of Maf expressed in skeletal muscle, and when we created triple knockout mice in which all of them were knocked out, the expression of MyHC IIB disappeared, which revealed the regulatory mechanism from the transcriptional factor side for the first time [11]. Meanwhile, Bob then ventured into a completely new field of biology. This was an important attempt to create a vaccine by injecting into skeletal muscle, as a plasmid, a part of the genes that make up the virus [12]. The 2023 Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to two researchers who developed an mRNA vaccine against the new type of coronavirus, but, although there is a difference between DNA and RNA, Bob's attempt largely preceded their work. Therefore, I think it deserves more recognition. The insight of Professor François Gros in realising the potential of Bob as a young researcher is also to be praised.

3. What I have done after I went back to Japan

I returned to Japan in 1992 and worked at the National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, NCNP, in Kodaira City, Tokyo. What kind of work have I been able to accomplish at the National Institute of Neuroscience since then? It is broadly divided into four fields. The first was research to develop treatments for muscular dystrophy, which I began after returning to Japan [13, 14]. I have also focused my efforts on researching the pathology of muscular dystrophy, with the development of a mouse model of muscular dystrophy using a gene knockout approach [15, 16]. As a further development, we were able to establish a colony of muscular dystrophy dogs, which are medium-sized and have a more severe form of the disease, thus providing a good animal model [17]. The third category of my research was in muscle cell biology, which can be seen as a direct consequence of the research on skeletal muscle differentiation conducted at IP. In 2007,

we published an expression analysis study using microarrays on muscle satellite cells, which are one of the tissue stem cells of skeletal muscle [18]. Furthermore, in 2010, we showed that PDGFR α -positive mesenchymal progenitors exist in the mesenchyme of skeletal muscle, and that they not only positively control muscle regeneration but also are the origin of adipogenic cells and fibrosis [19]. Based on these studies, we are currently conducting research to induce muscle lineage stem cells using iPS cells and apply them to regenerative medicine, but this research has a long way to go. Finally, I gradually began researching signal transduction in skeletal muscle. We were able to demonstrate that neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and nitric oxide play an important role not only in muscle atrophy [20], but also in muscle hypertrophy [21]. In particular, the latter research has uncovered the calcium signal transduction mechanism centered on the sarcoplasmic reticulum (SR), making it possible to reconsider the pathology of muscular dystrophy from the perspective of the calcium control mechanism [22].

4. The influence of Professor François Gros on me

After returning to Japan, I began therapeutic research for muscular dystrophy, but in carrying out this translational research, I needed to study not only basic and clinical medicine, but also biochemistry, cell biology, molecular genetics, and molecular biology. An integrated understanding was necessary. At that time, unlike Japan, where research tends to be carried out vertically in each field, France, where cross-disciplinary exchanges are encouraged in a free atmosphere, was an unforgettable experience for me, especially in the IP environment. I recall that there was a visit from Japan to Professor François Gros' laboratory in the context of fostering a Center of Excellence (a nationally representative research facility like IP), which later became one of the pillars of scientific research policy in Japan. Therefore, I came up with the idea of holding a workshop to connect Japan and France, and on March 20, 1995, I was able to hold an initial research meeting. The key participants in the meeting at IP (Figure 1) were Dr. Robert G. Whalen, who was the head of the team at IP, and Dr. Gillian Butler-Browne, who was about to move from IP to the Institut de Myologie (IdM). On the

| <i>Association Thérapie Génique Franco-Japonaise</i> | |
|--|--|
| Institut Pasteur 25, rue du Docteur Roux 75724 Paris cedex 15, France | |
| Monday, March 20, 1995 Salle de Presse, Centre d'Information Scientifique | |
| Programme | |
| 9:30 AM | Meet at entrance to Pasteur Institute |
| 9:45 AM | Welcome and General Remarks Robert WHALEN |
| 10:00 AM | <i>Cellular Therapy and Human Myoblast Immortalization</i> Dr. Gillian BUTLER-BROWNE Chargée de Recherche, INSERM, Paris |
| 10:30 AM | Discussion |
| 10:45 AM | <i>Adenovirus and Gene Therapy</i> Dr. Shin'ichi TAKEDA National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo |
| 11:15 AM | Discussion Comments: Dr. Thierry DIAGANA Pasteur Institute, Paris |
| 11:30 AM | <i>Plasmid DNA and Use for Gene Transfer Studies</i> Dr. Robert WHALEN Directeur de Recherche, CNRS, Paris |
| 12:00 PM | Discussion and Summary |
| 12:30 PM | Lunch: Restaurant Hardel 8, avenue du Maine, 75015 Paris Tel: 45.44.39.41 |
| 2:15 PM | Visit to the Museum of Pasteur Institute: Scientific Museum and Apartments of Louis Pasteur |
| 3:00 PM | Free Time |

Figure 1. A circular of the scientific meeting at the Institut Pasteur on 20/03/1995. This meeting was the precursor to a series of 12 consecutive Japan-France international workshops for muscular dystrophy.

Japanese side, Dr. Hideo Sugita, President of NCNP (who unfortunately passed away in November 2019) agreed with the project and organised support for the travel and event expenses, together with Dr. Tadayuki Ishihara, who was the vice director of Higashi Saitama National Hospital (and later served as director of Hakone National Hospital). Needless to say, we had the support of Professor François Gros. The day the research meeting was held, the sarin gas attack on the Tokyo subway occurred, making it an unforgettable day. As a result of this initial meeting, we were subsequently able to hold an international Japan-France workshop on muscle biology and muscular dystrophy between the two countries.

To date, we have been able to hold this workshop 12 times, and there are several reasons for this. One was the "joy of being exposed to science", which al-

lowed us to bring together and present remarkable scientific results. Japan has a long history of biochemistry and cell biology, while France excelled in the fields of molecular biology and molecular genetics, which must have been a source of reciprocal inspiration. Next, it was also important that the workshop provided an opportunity for mutual exchange among researchers. Furthermore, the success of the first workshop held in Tokyo in 1996, followed by the second held in Paris the following year 1997, was a major factor in the decision to continue. On the French side, Dr. Michel Fardeau, Dr. Fernando Tomé, Dr. Pascal Guicheney, Dr. Marc Fiszman, Dr. Thomas Voit, Dr. Gillian Butler-Browne, and Dr. Gisèle Bonne from IdM, and on the Japanese side, the late Dr. Sugita, Dr. Eijiro Ozawa, the late Dr. Kiichi Arahata, Dr. Ikuya Nonaka, Professor Makiko Osawa, and Dr. Ichizo Nishino were major participants in this effort. It was only possible to continue the international workshop to this day due to the great contributions of these researchers and clinicians.

5. Personal memories

I would like to express my gratitude to these two benefactors. The first person is Dr. Robert G. Whalen, who was the head of the IP team. When I was working on transcriptional regulation of the murine MyHC IIB gene, he said to me, "You have directly treated patients with muscular dystrophy as a clinician, and at the University of Tokyo, you studied the biochemistry of muscle proteins. If you could acquire the approach of molecular biology of skeletal muscle at the genetic level, then you would be a unique person in this field of research." He continued to give me research opportunities. I've never met a person as talented as him. When I left IP, I will never forget the tears in his eyes as he bid me farewell.

The second person was Dr. Margaret Buckingham, who was on the same floor but in the laboratory next door and later became a member of the French Academy of Sciences. Margaret created an opportunity for me to get a position in Japan. In 1990, an international symposium entitled "Muscle Development, Maintenance, and Contraction; Recent Developments" was held in Japan, sponsored by the Uehara Memorial Life Science Foundation. Margaret was invited and gave an excellent lecture; she

mentioned to many Japanese researchers that a researcher named Shin'ichi Takeda was studying at IP. I believe that this introduction was passed on to the professors at the National Institute of Neuroscience NCNP, including Dr. Yo-ichi Nabeshima, who was Margaret's colleague, and led to my return to Japan.

Finally, it is with great regret that I lost Professor François Gros on February 18, 2022. I thank him very much for receiving me in his laboratory in IP and supporting my stay in France (his letter of recommendation was required in order to obtain a residence permission in France), and for his letter of recommendation to the National Institute of Neuroscience NCNP, when I returned home. I am also grateful to him for giving me the opportunity to hold the workshop between France and Japan, and having the opportunity to speak at his 90th birthday celebration held at IP in April 2015. On April 24, 2023, a farewell meeting and celebration in his memory was held at IP and the French Academy of Sciences, which I was able to attend, after which I would like to once again offer my sincere prayers for his soul.

Declaration of interests

The authors do not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could benefit from this article, and have declared no affiliations other than their research organizations.

References

- [1] W. E. Wright, D. A. Sassoon, V. K. Lin, "Myogenin, a factor regulating myogenesis, has a domain homologous to MyoD", *Cell* **56** (1989), no. 4, p. 607-617.
- [2] D. Sassoon, G. Lyons, W. E. Wright, V. Lin, A. Lassar, H. Weintraub, M. Buckingham, "Expression of two myogenic regulatory factors myogenin and MyoD1 during mouse embryogenesis", *Nature* **341** (1989), no. 6240, p. 303-307.
- [3] S. Tajbakhsh, D. Rocancourt, M. Buckingham, "Muscle progenitor cells failing to respond to positional cues adopt non-myogenic fates in myf-5 null mice", *Nature* **384** (1996), no. 6606, p. 266-270.
- [4] R. G. Whalen, K. Schwartz, P. Bouveret, S. M. Sell, F. Gros, "Contractile protein isozymes in muscle development: identification of an embryonic form of myosin heavy chain.", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76** (1979), no. 10, p. 5197-5201.
- [5] R. G. Whalen, S. M. Sell, "Myosin from fetal hearts contains the skeletal muscle embryonic light chain", *Nature* **286** (1980), no. 5774, p. 731-733.
- [6] R. G. Whalen, S. M. Sell, G. S. Butler-Browne, K. Schwartz, P. Bouveret, I. Pinset-Härstöm, "Three myosin heavy-chain

- isozymes appear sequentially in rat muscle development”, *Nature* **292** (1981), no. 5826, p. 805-809.
- [7] G. S. Butler-Browne, L. B. Bugaisky, S. Cuénoud, K. Schwartz, R. G. Whalen, “Denervation of newborn rat muscle does not block the appearance of adult fast myosin heavy chain”, *Nature* **299** (1982), no. 5886, p. 830-833.
- [8] S. Takeda, D. L. North, M. M. Lakich, S. D. Russell, L. S. Kahng, R. G. Whalen, “Evolutionarily conserved promoter motifs and enhancer organization in the mouse gene encoding the IIB myosin heavy chain isoform expressed in adult fast skeletal muscle”, *C.R. Acad. Sci. III* **315** (1992), no. 12, p. 467-472.
- [9] S. Takeda, D. L. North, M. M. Lakich, S. D. Russell, R. G. Whalen, “A possible regulatory role for conserved promoter motifs in an adult-specific muscle myosin gene from mouse”, *J. Biol. Chem.* **267** (1992), no. 24, p. 16957-16967.
- [10] S. Takeda, D. L. North, T. Diagana, Y. Miyagoe, M. M. Lakich, R. G. Whalen, “Myogenic regulatory factors can activate TATA-containing promoter elements via an E-box independent mechanism”, *J. Biol. Chem.* **270** (1995), no. 26, p. 15664-15670.
- [11] S. Sadaki, R. Fujita, T. Hayashi, A. Nakamura, Y. Okamura, S. Fuseya, M. Hamada, E. Warabi, A. Kuno, A. Ishii, M. Muratani, R. Okada, D. Shiba, T. Kudo, S. Takeda, S. Takahashi, “Large Maf transcription factor family is a major regulator of fast type IIB myofiber determination”, *Cell Rep.* **42** (2023), no. 4, article no. 112289.
- [12] M. L. Michel, H. L. Davis, M. Schleef, M. Mancini, P. Tiollais, R. G. Whalen, “DNA-mediated immunization to the hepatitis B surface antigen in mice: aspects of the humoral response mimic hepatitis B viral infection in humans.”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (1995), no. 12, p. 5307-5311.
- [13] T. Yokota, Q. L. Lu, T. Partridge, M. Kobayashi, A. Nakamura, S. Takeda, E. Hoffman, “Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in Duchenne dystrophy dogs”, *Ann. Neurol.* **65** (2009), no. 6, p. 667-676.
- [14] H. Komaki, T. Nagata, T. Saito, S. Masuda, E. Takeshita, M. Sasaki, H. Tachimori, H. Nakamura, Y. Aoki, S. Takeda, “Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy.”, *Sci. Transl. Med.* **10** (2018), no. 437, article no. eaan0713.
- [15] Y. Miyagoe, K. Hanaoka, I. Nonaka, M. Hayasaka, Y. Nabeshima, K. Arahata, Y. Nabeshima, S. Takeda, “Laminin alpha2 chain-null mutant mice by targeted disruption of the Lama2 gene: a new model of merosin (laminin 2)-deficient congenital muscular dystrophy”, *FEBS Lett.* **415** (1997), no. 1, p. 33-39.
- [16] S. Kameya, Y. Miyagoe, I. Nonaka, T. Ikemoto, M. Endo, K. Hanaoka, Y. Nabeshima, S. Takeda, “alpha1-syntrophin gene disruption results in the absence of neuronal-type nitric-oxide synthase at the sarcolemma but does not induce muscle degeneration”, *J. Biol. Chem.* **274** (1999), no. 4, p. 2193-2200.
- [17] N. Urasawa, M. R. Wada, N. Machida, K. Yuasa, Y. Shimatsu, Y. Wakao, S. Yuasa, T. Sano, I. Nonaka, A. Nakamura, S. Takeda, “Selective vacuolar degeneration in dystrophin-deficient canine Purkinje fibers despite preservation of dystrophin-associated proteins with overexpression of Dp71”, *Circulation* **117** (2008), no. 19, p. 2437-2448.
- [18] S. Fukada, A. Uezumi, M. Ikemoto, S. Masuda, M. Segawa, N. Tanimura, H. Yamamoto, Y. Miyagoe-Suzuki, S. Takeda, “Molecular signature of quiescent satellite cells in adult skeletal muscle”, *Stem Cells* **25** (2007), no. 10, p. 2448-2459.
- [19] A. Uezumi, S. Fukada, N. Yamamoto, S. Takeda, K. Tsuchida, “Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle”, *Nat. Cell Biol.* **12** (2010), no. 2, p. 143-152.
- [20] N. Suzuki, N. Motohashi, A. Uezumi, S. Fukada, T. Yoshimura, Y. Itoyama, M. Aoki, Y. Miyagoe-Suzuki, S. Takeda, “NO production results in suspension-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal NOS”, *J. Clin. Invest.* **117** (2007), no. 9, p. 2468-2476.
- [21] N. Ito, U. T. Ruegg, A. Kudo, Y. Miyagoe-Suzuki, S. Takeda, “Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy”, *Nat. Med.* **19** (2013), no. 1, p. 101-106.
- [22] K. Nogami, Y. Maruyama, F. Sakai-Takemura, N. Motohashi, A. Elhussieny, M. Imamura, S. Miyashita, M. Ogawa, S. Noguchi, Y. Tamura, J. I. Kira, Y. Aoki, S. Takeda, Y. Miyagoe-Suzuki, “Pharmacological activation of SERCA ameliorates dystrophic phenotypes in dystrophin-deficient mdx mice”, *Hum. Mol. Genet.* **30** (2021), no. 11, p. 1006-1019.



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

Un bout de chemin avec François

Didier Montarras ^a

^a Directeur de Recherche invité, Institut Pasteur, France

Courriel : didier.montarras@pasteur.fr

Résumé. C'est à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de François Gros, que j'ai eu la chance de découvrir le monde de la recherche. Une chance à plus d'un titre, par la nature du sujet tout d'abord, la myogenèse, qui s'est prêtée particulièrement bien à des approches cellulaires et génétiques du développement et de la différenciation chez les vertébrés. Une chance aussi parce que responsable du choix de cette thématique, le patron du laboratoire, François Gros, avait construit autour de lui un espace où chercheuses et chercheurs ont pu développer leurs projets en grande confiance et liberté.

Mots-clés. Hommage, François Gros, Myogenèse.

Publication en ligne : 19 décembre 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

C'est à l'été 1976 que j'ai franchi pour la première fois la grille de l'Institut Pasteur. Je venais d'être accepté dans le DEA de virologie générale. J'avais en tête d'en savoir plus sur les rétrovirus, surtout les rétrovirus oncogènes ; petit génome, juste de quoi se répliquer, l'enveloppe, la capsid, la polymérase, la transcriptase inverse et un pouvoir oncogène puissant qui devait résider dans un gène oncogène, pas bien grand. Le tableau avait été dressé par Marc Girard, notre professeur de virologie à l'université Paris VII. Séduit par le talent du prof et le modèle, je suis convaincu. Maintenant il faut que je trouve le laboratoire d'accueil pour mon DEA. Je rencontre le professeur Marc Girard, il m'encourage mais son labo n'est pas vraiment intéressé par la question des rétrovirus. Je parle aussi à mon professeur de sciences naturelles du lycée, madame Jeannette Manigault. Elle m'envoie vers son mari, ancien pasteurien maintenant installé à l'université. Celui-ci suggère un chercheur, le mari d'une de ses étudiantes, de retour des Etats-Unis où il a travaillé sur les rétrovirus aviaires. Je le rencontre, nous nous entendons et prévoyons de nous retrouver en septembre. Il travaille à Villejuif mais prévoit de migrer à l'Institut Pasteur pour re-

joindre le laboratoire du Pr François Gros. Voilà comment je vais me retrouver en janvier 77 dans le laboratoire de François Gros.

Mon patron de paille, le Dr Marc Fiszman, souhaite me voir creuser l'observation qu'il a faite au cours de son travail postdoctoral : l'infection de myoblastes en culture par le virus du sarcome de Rous (RSV) inhibe leur différenciation. Le Pr François Gros a déjà réorienté son laboratoire pasteurien dans le domaine de la myogenèse depuis plusieurs années ; il s'agit de la genèse des muscles du squelette, où des cellules précurseurs des muscles, les myoblastes, vont cesser de proliférer et fusionner entre elles pour former des fibres musculaires, des myotubes, qui sont le siège de l'activation d'une batterie de gènes spécifiques du tissu musculaire. Il s'agit ainsi d'un modèle très riche pour l'étude de la régulation de l'expression génique chez les vertébrés qui peut être abordée par les moyens de la culture cellulaire. Il y a dans le laboratoire de François Gros plusieurs groupes qui abordent cette question à partir de modèles murins et bovins. Il y aura donc un nouveau groupe avec un modèle aviaire, rétrovirus oblige.

François Gros est un homme très occupé, maintenant directeur de l'Institut, à la suite de la disparition de Jacques Monod. Je n'en mène pas large de me retrouver face à lui. Je ne sais plus très bien ce que nous nous sommes dit, mais j'ai le souvenir d'un échange rassurant. C'est un trait de la personnalité de François que je vais retrouver au fil des années, sa capacité d'analyse et de synthèse dans l'échange, sans jamais mettre son interlocuteur en situation d'infériorité. La mise sous le contrôle d'un oncogène de tout un programme de différenciation s'inscrit bien dans la thématique de son laboratoire. Il ne me dit trop rien sur les oncogènes, sûrement plus préoccupé par la myogenèse et la régulation de l'expression des gènes musculaires.

Le rétrovirus de choix pour notre étude est le virus du sarcome de Rous qui est autonome pour la réplique et la transformation cellulaire et pour lequel des mutants de transformation thermosensibles (*ts*) ont été isolés ; la transformation est abolie lorsque les cellules sont transférées de 37 °C à 41 °C. Je vais infecter à tour de bras des myoblastes de poulet et de caille en culture par des mutants *ts* du RSV et confirmer et étendre l'observation du blocage de la différenciation. François résumera très bien la situation non sans une pointe d'humour par cette phrase : « Alors on chauffe et ça se différencie ».

Je vais établir que le blocage de la différenciation se situe au niveau transcriptionnel et n'apparaît pas comme le fait d'un oncogène particulier (*src*, *erb*, *myc*) mais plutôt comme la conséquence de l'activité commune à ces oncogènes de promouvoir la prolifération aux dépens de la différenciation.

Après ma thèse de 3^e cycle (1979) puis ma thèse d'État (1983), mon intérêt pour les oncogènes rétroviraux est toujours entier même si mon travail du côté de la myogenèse s'est révélé plus productif si l'on en juge par les publications. Pas de problème, François m'encourage et me soutient dans la recherche d'un stage postdoctoral dans un laboratoire de pointe dédié à l'oncogénèse rétrovirale, le laboratoire de M. Bishop et H. Varmus, à San Francisco. Fin 1983, je me retrouve chez M. Bishop pour rechercher la présence de proto-oncogènes de la famille des phosphotyrosine kinases dans le génome de la drosophile, organisme qui devrait permettre d'aborder la fonction des proto-oncogènes par les moyens de la génétique. L'explosion du clonage moléculaire et du séquençage a en effet permis de révéler que les oncogènes ré-

troviraux proviennent de gènes cellulaires, les proto-oncogènes, capturés par transduction par les rétrovirus. J'en trouverai un mais quitterai pour raisons familiales le laboratoire de M. Bishop après deux ans de criblage-clonage-séquençage sans avoir entrepris une quelconque analyse génétique de ce nouveau gène.

De retour à Paris, François m'accueille de nouveau dans son laboratoire, où en compagnie de Christian Pinset, nous allons pouvoir développer un petit groupe. L'hypothèse de l'existence d'un commutateur central (« master switch ») responsable de l'activation coordonnée des gènes musculaires — confortée par les travaux des laboratoires de Helen Blau [1] et de Charlie Emerson [2] — est alors celle qui retient le plus l'attention. La preuve définitive du bien-fondé de cette hypothèse est apportée par la découverte du facteur MyoD1 (Myogenic Determination factor 1) dans le laboratoire de Harold Weintraub [3]. La puissance de cet activateur de la transcription est telle que son expression provoque la conversion d'une cellule fibroblastique en myoblaste. Les travaux de Christian sur les cellules musculaires murines avaient établi l'existence de deux phénotypes, l'un permissif, caractérisé par la capacité de myoblastes à se différencier spontanément et l'autre, inductible, où la différenciation requiert une stimulation par les IGF (Insulin-like Growth Factor). Surprise alors, lorsque nous avons observé que l'expression de MyoD est absente des myoblastes inductibles [4]. Cela devait signifier l'existence d'un autre facteur responsable du maintien de l'identité myogénique des myoblastes inductibles. La réponse n'a pas tardé, avec l'identification d'un second facteur de la même famille que MyoD, Myf5, par le laboratoire de Hans Arnold et Thomas Braun [5]. Nous avons pu ainsi établir que Myf5 est bien présent dans les myoblastes inductibles où il doit pallier l'absence de MyoD. Les nombreuses études génétiques *in vivo* menées par plusieurs groupes ont ensuite établi que Myf5 et MyoD sont responsables de l'acquisition de l'identité myogénique au cours du développement embryonnaire et sont susceptibles de complémentarité. Les échanges avec François, au cours de cette période charnière, ont été stimulants et précieux. A son départ de l'Institut Pasteur au milieu des années 90, l'aide de François va encore une fois être essentielle et nous permettre de poursuivre nos travaux grâce à la création du Laboratoire de développement

cellulaire (groupe à 5 ans) que nous codirigerons, Christian et moi.

Ces presque vingt ans passés dans le laboratoire de François se sont traduits par de nombreux échanges, certainement pas quotidiens mais suffisamment fréquents pour mesurer comment il concevait son rôle de leader, attentif, proche mais discret ; en fait, il avait créé autour de ses chercheuses, chercheurs et de toute la troupe qui compose un laboratoire un espace permissif, un territoire de confiance où chacune, chacun peut mettre en œuvre ses projets. C'est une qualité rare chez un patron de son niveau avec qui dirigisme et autoritarisme sont si souvent de mise. Au fil des années, les liens persisteront même si nos rencontres seront moins fréquentes. Nous nous retrouvons alors, le plus souvent en compagnie de Benoît Robert, pour un déjeuner du côté de l'Académie ou de Pasteur. Ces déjeuners chaleureux m'ont permis de connaître François sous un autre jour où il adoptait souvent le ton de l'humour que l'on retrouve dans le chapitre *De Pasteur à Monod* de son livre *De la Pénicilline à la Génomique, Portraits et Rencontres*. Je regrette de ne pas encore avoir vu le film documentaire sur l'œuvre de Pasteur, de Jean Painlevé et Georges Rougier, tourné en 1947 où François, alors tout jeune chercheur, tient le rôle d'Emile Roux.

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] H. M. Blau, C. P. Chiu, C. Webster, « Cytoplasmic activation of human nuclear genes in stable heterokaryons », *Cell* **32** (1983), n° 4, p. 1171-1180, PMID : 6839359.
- [2] S. F. Konieczny, C. P. Emerson Jr., « 5-Azacytidine induction of stable mesodermal stem cell lineages from 10T1/2 cells : evidence for regulatory genes controlling determination », *Cell* **38** (1984), n° 3, p. 791-800, PMID : 6207933.
- [3] R. L. Davis, H. Weintraub, A. B. Lassar, « Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts », *Cell* **51** (1987), n° 6, p. 987-1000, PMID : 3690668.
- [4] D. Montarras, C. Pinset, J. Chelly, A. Kahn, F. Gros, « Expression of MyoD1 coincides with terminal differentiation in determined but inducible muscle cells », *EMBO J.* **8** (1989), p. 2203-2207, PMID : 2551676.
- [5] T. Braun, G. Buschhausen-Denker, E. Bober, E. Tannich, H. H. Arnold, « A novel human muscle factor related to but distinct from MyoD1 induces myogenic conversion in 10T1/2 fibroblasts », *EMBO J.* **3** (1989), p. 701-709, PMID : 6839359.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

Memories of a young student: the early days of splicing regulation with François Gros

Domenico Libri^{✉, a}

^a Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Montpellier, France

E-mail: domenico.libri@igmm.cnrs.fr

Abstract. I joined the laboratory of François Gros as a young student in the mid-1980s and worked on the characterization of the β -tropomyosin gene in chicken and the regulation of alternative splicing of its transcript, under the supervision of Marc Fiszman. In particular, I was interested in how secondary structures of the RNA influence the recognition of exons specifically used in muscle cells. I will recall a few memories on how interacting with François on this project shaped my perception of the scientific process and of the relationships between models and data. Later I worked on many aspects of RNA biology, from transcription to mRNP biogenesis and non-coding RNAs.

Keywords. Memories, Alternative splicing, Muscle differentiation, History of muscle protein genes.

Note. This article follows a symposium held on 25 April 2023 at the Institut Pasteur in tribute to François Gros.

Published online: 18 January 2024, Issue date: 29 March 2024

I joined François' laboratory in November 1984, coming from the University of Pisa, as part of the exchange program between the Scuola Normale of Pisa and the Ecole Normale Supérieure (ENS). This was after completing my third year of University, which today would be equivalent to a Master 1 degree. At the time, François was leading the Unit of Biochemistry at the Institut Pasteur and was also directing a laboratory at the Collège de France. The Unit of Biochemistry housed several research groups, primarily focused on the biochemistry of muscle, and later, muscle development: the groups of Marc Fiszman, Robert (Bob) Whalen and Margaret Buckingham, who a few years later became independent and founded her own unit in the same department. Initially, the three groups were interested in the biochemistry and expression of contractile proteins, with Bob and Margaret focusing more on myosins and their mRNAs, respectively, and Marc on tropomyosin. I had been accepted to work in Marc's group.

Marc had set up a nice cellular system whereby differentiation of chicken myoblasts infected by a thermosensitive mutant of the Rous sarcoma virus could be induced by shifting the culture temperature to 42 °C [1]. In Marc's group the expression of tropomyosin isoforms induced specifically during differentiation was studied biochemically.

But the molecular biology era had started with the isolation of cDNAs that could be used for characterizing the many different mRNAs coding for contractile proteins, for analyzing gene expression and—importantly—for the characterization of genes. Articles had been published by the group of Margaret on the structure of the myosin light chain genes [2, 3].

In Marc's lab my task was to isolate the gene coding for β -tropomyosin in chicken: we had a cDNA clone provided by David Helfman and in Marc's group the expression of the isoforms of chicken tropomyosin had been extensively studied during muscle development at the protein level. When we determined the structure of the gene we discovered

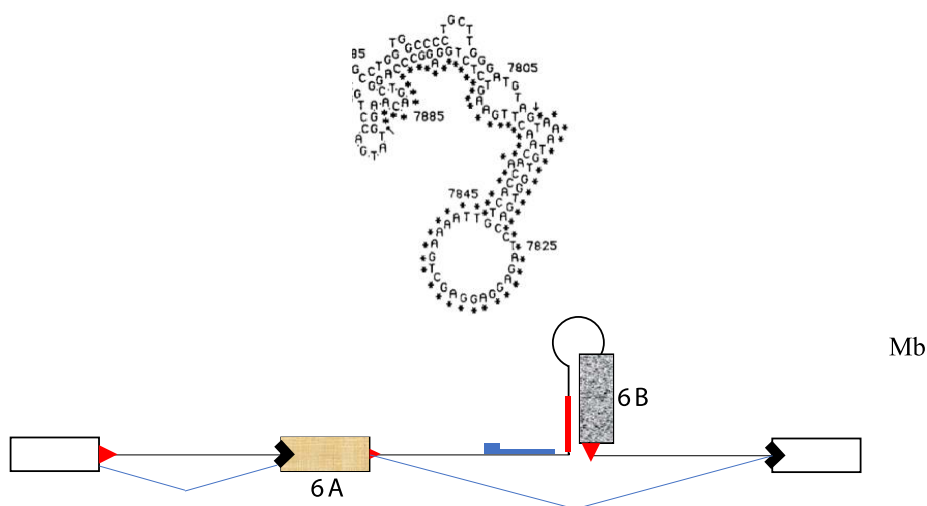


Figure 1. RNA secondary structure proposed to sequester exon 6B of the chicken tropomyosin gene to prevent its inclusion in undifferentiated cells (Mb). A scheme of the exonic organization of the gene in this region is shown in the bottom.

that it was alternatively spliced, with two couples of exons used in a mutually exclusive manner, exon 6A and 9B in myoblast, 6B and 9A in myotubes. The big question was then how the “right” exons are chosen.

At that time, the understanding of splicing regulation was in its early stages. The discovery that genes were composed of exons and introns had occurred less than a decade earlier [4, 5] and many examples of alternatively spliced genes were emerging, starting in the early and mid 80s [6].

While there was much speculation and research on how the choice of alternatively spliced exons was made, the underlying mechanisms remained largely unknown. This was the challenge we faced. One of my best souvenirs in François’ laboratory revolves around these studies, and reflects the great oversight he provided, even from a somewhat distant eye!

I had analyzed the sequence of the alternatively spliced region around exons 6A and 6B using the available tools of the time, such as early versions of the RNA folding algorithm created by Zuker [7], now called Mfold [8]. I had proposed a model suggesting that exon 6B could not be used in myoblasts because it was sequestered within a secondary structure of the primary transcript [9]. Upon differentiation, an alternative secondary structure would form around the other exon (6A), simultaneously freeing the muscle-

specific exon and sequestering the exon used in undifferentiated cells (Figure 1).

I was very proud of my model, the demonstration of which, in my naiveness, I had taken for granted. Around that time the group of Bernard Dujon had joined the Institute. I remember seeking the opinion of Alain Jacquier, an RNA expert in Bernard’s team and later on an inspirational friend. Alain was very skeptical about the possibility that such a structure would form in the cell, which of course left me in deep despair. I remember walking back to the lab, clutching my now seemingly useless model, and meeting François, who read the disappointment on my face. François was a very busy person, I was not even sure he knew who I was. But, of course, this encounter was a bit like the branch you grab when falling off a cliff, and I started to explain confusedly the reason of my despair. I certainly did not know that François had fallen into the “magic RNA potion” in his youth: “When Monod asked me what I would like to work on, now that I was in his lab... my decision was taken. I would, from then on become an RNA biochemist, an RNA man! Nothing concerning RNA and its role in protein synthesis should be foreign to me.” [10]. François invited me into his office and patiently listened to my story. When I was done, he thought for a couple of minutes,

and, of course, agreed with Alain (... falling down the cliff again). He said: “Domenico, ne tombez pas amoureux d’un modèle, tôt ou tard il vous décevra (don’t fall in love with a model, sooner or later it will disappoint you)”—I like to think he was wittily playing with the double meaning of the word “model”. But then he added: “... mais soyez persévérant pour le démontrer (but be perseverant in proving it”.

This was of course the net that saved my fall. Many mutations and compensatory mutations later, the model was partially proven [11], and secondary structures of the primary transcript are now believed to have important roles in alternative splicing [12–15].

I like to think of this anecdote as nicely summarizing François’ legacy. We should be dreamers, sometimes visionaries, persistent in pursuing demonstrative science, but never in love with models. I am certain that I interpret the thoughts of many colleagues and friends of that period in thanking François for building the great and supportive environment that made possible a very nice moment of science in the Unit of Biochemistry of the Institut Pasteur.

Declaration of interests

The authors do not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could benefit from this article, and have declared no affiliations other than their research organizations.

References

- [1] M. Y. Fiszman, P. Fuchs, “Temperature-sensitive expression of differentiation in transformed myoblasts”, *Nature* **254** (1975), no. 5499, p. 429-431.
- [2] B. Robert *et al.*, “A single locus in the mouse encodes both myosin light chains 1 and 3, a second locus corresponds to a related pseudogene”, *Cell* **39** (1984), no. 1, p. 129-140.
- [3] P. J. Barton *et al.*, “The myosin alkali light chains of mouse ventricular and slow skeletal muscle are indistinguishable and are encoded by the same gene”, *J. Biol. Chem.* **260** (1985), no. 14, p. 8578-8584.
- [4] S. M. Berget, C. Moore, P. A. Sharp, “Spliced segments at the 5’ terminus of adenovirus 2 late mRNA”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74** (1977), no. 8, p. 3171-3175.
- [5] L. T. Chow *et al.*, “An amazing sequence arrangement at the 5’ ends of adenovirus 2 messenger RNA”, *Cell* **12** (1977), no. 1, p. 1-8.
- [6] A. Andreadis, M. E. Gallego, B. Nadal-Ginard, “Generation of protein isoform diversity by alternative splicing: mechanistic and biological implications”, *Annu. Rev. Cell Biol.* **3** (1987), p. 207-242.
- [7] M. Zuker, P. Stiegler, “Optimal computer folding of large RNA sequences using thermodynamics and auxiliary information”, *Nucleic Acids Res.* **9** (1981), no. 1, p. 133-148.
- [8] D. H. Mathews, D. H. Turner, M. Zuker, “RNA secondary structure prediction”, *Curr. Protocols Nucleic Acid Chem.* **28** (2007), no. 1, p. 11.2.1-11.2.17.
- [9] D. Libri *et al.*, “A single gene codes for the beta subunits of smooth and skeletal muscle tropomyosin in the chicken”, *J. Biol. Chem.* **264** (1989), no. 5, p. 2935-2944.
- [10] F. Gros, “The mobility principle: how I became a molecular biologist”, *J. Biosci.* **31** (2006), no. 3, p. 303-308.
- [11] D. Libri, A. Piseri, M. Y. Fiszman, “Tissue-specific splicing in vivo of the beta-tropomyosin gene: dependence on an RNA secondary structure”, *Science* **252** (1991), p. 1842-1845.
- [12] P. J. Shepard, K. J. Hertel, “Conserved RNA secondary structures promote alternative splicing”, *RNA (New York, N.Y.)* **14** (2008), no. 8, p. 1463-1469.
- [13] B. Xu *et al.*, “Role of RNA secondary structures in regulating Dscam alternative splicing”, *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* **1862** (2019), no. 11–12, article no. 194381.
- [14] T. Saldi *et al.*, “Alternative RNA structures formed during transcription depend on elongation rate and modify RNA processing”, *Mol. Cell* **81** (2021), no. 8, p. 1789-1801, e5.
- [15] M. Apostolidi, V. Stamatopoulou, “Aberrant splicing in human cancer: an RNA structural code point of view”, *Front. Pharmacol.* **14** (2023), article no. 1137154.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

Our journey with François Gros

Gillian Butler-Browne^{®,a} and Vincent Mouly^{®,* ,a}

^a Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France

E-mail: vincent.mouly@upmc.fr (V. Mouly)

Abstract. Gillian Butler-Browne began working on muscle at the Institut Pasteur in the laboratory of François Gros in 1978. She characterized the expression profile of different myosin isoforms during both human and rodent development. Vincent Mouly joined this laboratory for his PhD in 1982, and defined the different populations of myoblasts appearing during development in birds and then in humans. Together, they demonstrated the impact of the limit in proliferation of the precursor cells on the regenerative capacity of human skeletal muscle, and their group developed models to evaluate the regenerative potential of skeletal muscle *in vitro*, measuring the telomeric erosion, and identified the involvement of a stress pathway in the proliferative arrest of muscle progenitors. A platform to produce human immortalized muscle cell lines was the successful result of this research, initiated with François Gros and W. E. Wright. The *in vivo* regenerative potential of human muscle cells was evaluated by injection into muscles of immunodeficient mice. Their group in collaboration with the clinical team of Professor Jean Lacau St-Guilly and Professor Sophie Perié completed a successful autologous myoblast transplantation clinical trial for Oculo-pharyngeal muscular dystrophy. This common scientific career was made possible thanks to the precious and always benevolent support of François Gros.

Keywords. Actin and myosin isoforms, Classes of myoblasts, Immortalization, Muscular dystrophies.

Published online: 19 December 2023, Issue date: 29 March 2024

Gillian Butler-Browne

I carried out my PhD as a travelling SRC/UK scholar studying the reconstitution of chromatin using various biophysical techniques. I was working with Dr. Stanley Bram at the Institut Pasteur to carry out X-ray diffraction on chromatin extracted from calf thymus. This entailed weekly visits to the local “abat-toir” (slaughterhouse). At the same time François Gros lab had chosen to isolate myoblasts from calf fetuses in order to make large-scale cultures to isolate RNA, and this is how I met the people from François Gros’ laboratory at the Institut Pasteur who instilled in me my interest for muscle biology.

François Gros then allowed me to learn the technique of culturing muscle cells while I was still finishing my PhD, and to join into the lab reunions in his office. In 1977, I was awarded a fellowship from the Royal Society in London to undertake a postdoctoral fellowship in François’ laboratory with the aim of studying with Bob Whalen the expression of isoforms of contractile proteins specific to the differentiated state. We used, or developed, several biochemical techniques to characterize the contractile proteins expressed during myogenic differentiation in primary rat and calf cultures, as well as in cell lines such as L6 [1]. The Institut Pasteur was a very nice place to work, bubbling with activity, great seminars and good discussions, François’ door was always open to discuss experiments, and he even came and pipetted sometimes next to us in the lab while we showed him our latest techniques and results.

* Corresponding author.

Using the 2D-electrophoresis we had developed in the lab, we identified three different isoforms of actin, two present in myoblasts and one specific for the differentiated myotubes. We also identified a new myosin light chain (MLC1emb) characteristic of embryonic muscles and cultured cells [2]. At this time, I also had my first child who spent many evenings sleeping in François' office while I set up my experiments. By using a combination of novel techniques developed in the laboratory, including peptide mapping and native gel electrophoresis, we also identified two new myosin heavy chains isoforms, embryonic and fetal/neonatal that were specific to early stages of muscle development and differentiated myotubes in culture [3]. The work I carried out in François' laboratory at the Institut Pasteur led me to define certain stages of embryonic skeletal muscle development in molecular terms, using rodents as a working model and myosin heavy chain as the main marker. I was thus able to define the order of expression of the different myosin heavy chain isoforms during development and their regulation by the nerve and by hormones [4]. François always gave us the freedom to follow our scientific projects as we felt best, the money always seemed to be available to carry out our projects, if not he pushed us in the right direction to look for financial support. We were also encouraged to present our data at international meetings, which was quite hard when you were presenting data which went against the dogma in the field. François had asked me to present my data at a Gordon conference and at a FASEB meeting, a great start to a career. The notion of developmental isoforms was not easy to get accepted, especially when you present this as a young postdoc at this sort of international meetings. It was during my postdoc that I also met some of the people that were to become very important to me. Ketty Schwartz, director of an INSERM Unité working on the heart, who will later become head of the research unit of the Myology Institute, came to work with us in the lab to learn the different techniques we had developed and apply it to the heart. She was a great scientist and friend and helped me many times during my career. François also introduced me to Michel Fardeau, a clinician internationally renowned in the field of neuromuscular disorders and future head of the Myology Institute in Paris, AFM (French association against myopathies) and particularly Bernard Barateau, who was then president of AFM. The dis-

cussions between us directed the rest of my scientific career. It was thanks to these discussions with François, Michel and Bernard that I applied all the knowledge and technology I had developed to study human muscle development and disease. It was also thanks to a lunch with Professor Mongi Ben Hamida, a distinguished clinician then Minister of Health of Tunisia, that I discovered Tunisia and the Neurology Institute where I made many trips, setting up the novel techniques of immunohistochemistry in his service. Some of the best muscle biologists seemed to have passed through François' lab and this gave us an amazing place to work.

Vincent Mouly

I joined the laboratory of François Gros, the famous 6th floor of the Monod Building in Pasteur, in 1982. My past education was not particularly brilliant: after failing medicine (I made substantial progress on saxophone at that time), I had enrolled in biology in Jussieu. I had spent 18 months in Pasteur Dakar in Senegal (as a surrogate to military services) and was looking for a lab to host me for my DEA (which was the equivalent of master 2 at that time). I visited several labs in virology (my field at that time) in Pasteur, including that of Marc Girard, and added at the last minute the 6th floor advised by Denise Paulin, who headed the DEA of microbiology. I first met Marc Fiszman, who was heading a team in François' laboratory, and still keep a vivid memory of my first steps on the 6th floor. Marc had a tiny office open on a tiny lab of two small rooms, packed with people. Marc was extremely nice, smoking his pipe and listening to FIP (the French jazz radio station), and my decision was immediately taken. There was still a pending problem: Marc was working on muscle cells in birds, with very little connection to virology! This was the time of the boost of oncogenes, and Marc had shown in a *Nature* paper in 1975 that temperature-sensitive expression of sarc, the oncogene of the RSV, could allow manipulation of muscle cell differentiation. There was the link! I joined the 6th floor to work with Marc and Didier Montarras, who was finishing his these d'État (much longer than the PhD) with Marc and taught me everything about oncogenes. I met soon after François, whose office was at the other end of the corridor, guarded by Geneviève Antolini and Annie Lassudrie-Duchêne. François had

just resigned from the direction of the Institut Pasteur to work as a scientific adviser to the prime minister. Needless to say, exchanges with him were as precious as sparse, and usually late in the day (or early in the night). I was very impressed, but surprisingly, I discovered an extremely humble human being who was eager to see what results I could get in the field of muscle development (I was not completely convinced that I would get anything worth it at that time...).

Even though the presence of François on the 6th floor was unpredictable, his spirit was always present, and there was a familial atmosphere in the lab. Most of the people working there did not count the amount of time they spent in the lab. This scientific community was extremely rich for a young student like me, with the group of Margaret Buckingham at the other end of the floor, that of Bob Whalen and Gillian Butler-Browne next to us, and the smaller groups of Michel Crépin and of Josette Rouvière-Yaniv. Different families coexisted on the 6th floor: Danièle, the wonderful wife of François, was working in our group, Catherine (also from our group) and Adrian Minty from Margaret's, Gillian Butler-Browne and Bob Whalen, Arlette Cohen, another wonderful woman, who was François' niece and worked with Margaret, to quote some examples. I quickly learned that the 6th floor was now my house, as it was for many others, and that François was the godfather and the guardian angel of this wonderful group of people. I realize now the incredible luck I had to cross François' path: most of the people I worked with in the next years, I met them while they were visiting François' lab, which was one of the main centers for research on muscle worldwide! And I had also the opportunity to be sent to international meetings where I could easily realize that my "scientific family" was a leader in the muscle field! Margaret and Bob were often keynote speakers, and always fighting with all the biggest labs working on muscle worldwide. This is how I met leading scientists in the muscle field, such as Helen Blau from Stanford University, Woody Wright from the University of Texas, South Western (who was to become a close friend), Bernardo Nadal-Ginard, a cardiologist from the Children's Hospital in Boston, or Hans-Henning Arnold from Hamburg, and so many others. These, along with Margaret, were pioneers in the newly emerging field of myogenic transcription factors. Belong-

ing to François' lab was the true valid passport to be accepted in that community, and to be invited to the beer sessions where the people I considered as world leaders were exchanging information! Of course, there was some pressure since the average scientific level on the 6th floor was very high, but that pressure never came from François, who was always encouraging and finding interests in every single piece of scientific information that was brought to him. As an example of that pressure, I still remember participating to what was presented to me as an informal meeting in Concarneau, where François asked me to present my PhD project (you did not say no to François). I realized that this was a common lab meeting between the 6th floor and the lab of Sydney Brenner, who was to become soon Nobel Prize. I also made my first oral short communication in Keystone at midnight, while still a young PhD student, presented by Steve Hauschka, from the University of Washington in Seattle, who pioneered the field of myoblasts during development which was the topic of my PhD [5]! Seminars were also impressive at the bottom of the Monod building, which also housed at that time François Jacob and Jean-Pierre Changeux (who later moved to the new Biotechnology building). Nicole le Douarin, who was heading the Institute of Development in Nogent, was visiting sometimes, and I was sent to her lab to bring my "expertise" (I certainly did not think I was an expert in anything at that time) in 2D-gels and western blots (they call that proteomics nowadays), which I used to study tropomyosin isoforms [6–8]. One day, a young (but older than me) Italian scientist visited Marc, and I had to explain to him what I was doing while he was waiting for Marc. I was petrified to realize that this was Giulio Cossu, from La Sapienza University in Roma, another main actor in the field of classes of myoblasts during development and one of our strongest competitors with Franck Stockdale, from Stanford University (whom I also met in Keystone). The people who had joined the 6th floor before me, or did after, also became close friends at that time (I remember Marc's next student after me, Domenico Libri, who later on played a major role in the RNA biology field, David Sassoon as a postdoc in Margaret's, and Gary Lyons, another postdoc who became a very close friend, and so many others), and we also had discussions with François' other lab in Collège de France.

The second difficulty after convincing the University that my PhD contained some elements of virology, was to find a date for the defense of my PhD! I wanted to have Nicole le Douarin as part of the jury and finding a common slot between Nicole and François took over a year (but that was worth it, and I offered Nicole a piece of cake (a somite) especially made by a friend and representing a chick embryo!) I will never thank enough François and Marc for allowing me to meet all these impressive scientists and to be able to join such a community.

Some changes in my personal life confirmed that François was really a gentleman. I had met Gillian Butler-Browne and we became partners in science and in life. Needless to say, this introduced some perturbations in the 6th floor atmosphere, but François (and Marc) was always supportive in these hard times, as he has always been since. The next step was what to do next. My personal situation was complicated (I already had two boys, and Gillian had two girls), and Marc offered me to stay after my PhD to work part-time on his projects and to develop mine during the rest of the time, with the blessing of François. I realize that if I got a position at CNRS in such a configuration, this was certainly due to the constant support of François and of Nicole le Douarin.

Our common path with François' support

We had developed interest for human muscle pathology, and François was then the head of the scientific board of AFM (the French muscular dystrophy association). He was deeply involved in this new role (on top of the numerous ones he was playing in French and international science) and introduced us into the AFM circle which we never left since. AFM had already supported the last year of my PhD, and we decided to engage into research on human muscle and dystrophies. Through François, Gillian had already met Michel Fardeau, deeply engaged into this field, and François encouraged us to go in that direction. I joined Gillian in her new location at the medical school in rue des Saints-Pères, where we started a small group on human muscle development and pathologies. This is when Woody Wright came back into the picture by encouraging us to work on telomeres in human skeletal muscle stem cells. Woody had been a brilliant postdoc in François' lab, before coming back to the aging field and creating

his own lab in Dallas (he made his PhD with Leonard Hayflick, a pioneer in the aging field). François never forgot us, and always supported us after our departure from the 6th floor. I remember he invited us to a meeting in the Mérieux property, and, as he often did, asking me at the last minute to present the telomere subject. I thought I had a good excuse: no slides (this was the time when slides were real slides, not PowerPoint). No problem, François told me, you will use filter pen and transparencies! Again, you don't say no to François, even though Jim Watson was there. He also introduced us into the field of stem cells through dedicated meetings and networks at the Académie des sciences (we even wrote a paper together on this topic [9]), where we met many collaborators with whom we set up the INSERM stem cell network (including Thierry Jaffredo whom I had met when he was in Nogent, Marina Cavazzana from Necker who was a pioneer in the field of cell therapy for blood diseases, Georges Uzan from Paul Brousse Hospital, Laure Coulombel from Gustave Roussy Hospital who initiated the *médecine/sciences* journal, and many others). I now realize that I started working on cellular senescence and immortalization when I started my PhD in François' lab, although Woody and I managed to publish overcoming of senescence in myoblasts only in 2007 [10] (a project we started when I visited him in Dallas in 1998). François was never very far from us, we visited him every now and then (not often enough) at the Académie, and he offered us to join a research unit in Pitié-Salpêtrière in 1998, a lab directed by Marie-Madeleine Portier, one of François' collaborator in Collège de France. She was retiring, and François thought Gillian could take over. Once again, François was offering us an opportunity to move forward in our career, and to set up our own lab next to the Myology Institute founded by Michel Fardeau and Ketty Schwartz, and where Marc Fisman had moved. This represented an important step in our scientific journey, since we now could dedicate all our efforts to human muscle pathologies and regeneration, with the constant support of AFM. We then joined the Myology Institute when Thomas Voigt took the head, and Gillian joined the scientific secretary of AFM while I joined the scientific board of AFM. François was still deeply involved in AFM and Téléthon, and I am convinced that he was involved in the invitation we had with AFM by the President at Elysée. Gillian Butler-Browne retired in August 2018 from being director of the newly created Centre

of Research in Myology situated within the Myology Institute in the GH Pitié-Salpêtrière. François came as an old friend to the meeting we organized for Gillian's retirement, when so many of the friends we had met through him came. Gillian is now an emeritus scientific director, while Vincent Mouly is still co-heading their group with Capucine Trollet, and is also involved in managing research bodies at Sorbonne University.

During all these years, from the family of the 6th floor to that of AFM and to the Institute of Myology, François always supported us with kindness. He opened many doors for us, and without him, we strongly doubt we could have even imagined what would be our scientific career. He was a fascinating human being, who combined extreme intelligence with human understanding of what other people could do. We consider meeting him was the best thing that ever happened in our life, both scientifically and personally. We learned so many lessons from him, including working hard, but also scientific and human integrity. He was a true scientific gentleman who pushed the limits of knowledge, imagination, and scientific honesty to an extent that few people have reached. Within his brilliant career, he helped so many people that it is hard to understand how he found time to still push these limits. And he did that with a humility that only extremely talented people can afford. Thank you François for all your help and support, for all the wonderful time we had with you, but mainly for being such an example to the following generations.

Declaration of interests

The authors do not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could

benefit from this article, and have declared no affiliations other than their research organizations.

References

- [1] R. G. Whalen., G. S. Butler-Browne, F. Gros, "Protein synthesis and actin heterogeneity in calf muscle cells in culture", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **73** (1976), p. 2018-2022.
- [2] R. G. Whalen, G. S. Butler-Browne, F. Gros, "Identification of a novel form of myosin light chain present in embryonic muscle tissue and cultured muscle cells", *J. Mol. Biol.* **126** (1978), p. 415-431.
- [3] R. G. Whalen, S. M. Sell, G. S. Butler-Browne, K. Schwartz, P. Bouveret, I. Pinset-Härström, "Three myosin heavy chain isozymes appear sequentially in rat muscle development", *Nature* **292** (1981), p. 805-809.
- [4] G. S. Butler-Browne, L. B. Bugaisky, S. Cuénoud, K. Schwartz, R. G. Whalen, "Denervation of newborn rat muscle does not block the appearance of adult fast myosin", *Nature* **299** (1982), p. 830-833.
- [5] V. Mouly, M. Toutant, M. Y. Fiszman, "Chick and quail limb bud myoblast, isolated at different times during muscle development, express stage-specific phenotypes when differentiated in culture", *Cell Differ.* **20** (1987), p. 17-25.
- [6] T. Meinel, D. Libri, V. Mouly, D. Gros, M. Y. Fiszman, M. Lemonnier, "Tissue specific transcriptional control of a and b tropomyosins in chicken development", *Dev. Biol.* **131** (1989), p. 430-438.
- [7] D. Libri, V. Mouly, M. Lemonnier, M. Y. Fiszman, "A non-muscle tropomyosin is encoded by the smooth/skeletal b-tropomyosin gene and its RNA is transcribed from an internal promoter", *J. Biol. Chem.* **265** (1990), p. 3471-3473.
- [8] M. Lemonnier, L. Balvay, V. Mouly, D. Libri, M. Y. Fiszman, "The chicken gene encoding the a isoform of tropomyosin of fast twitch muscle fibers: Organisation, expression and identification of the major proteins synthesized", *Gene* **107** (1991), p. 229-240.
- [9] F. Gros, D. Montarras, C. Pinset, V. Mouly, "Hétérogénéité myoblastique et filiation myogénique", *Médecine/Sciences* **6** (1990), p. 245-251.
- [10] C. H. Zhu, V. Mouly, R. N. Cooper, K. Mamchaoui, A. Bigot, J. Shay, J. Di Santo, G. S. Butler-Browne, W. E. Wright, "Cellular senescence in human myoblasts is overcome by hTERT and cdk-4: consequences in ageing muscle and therapeutic strategies for muscular dystrophies", *Aging Cell* **6** (2007), p. 515-523.



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

Le laboratoire de François Gros au Collège de France

Monique Lazar^a

^a Directeur de recherche honoraire au CNRS, France

Courriel : dominique.lazar@orange.fr

Résumé. J'ai été recrutée par François Gros comme étudiante dans son laboratoire à l'Institut de Biologie Physico-Chimique en 1965 et j'ai continué à travailler avec lui après ma thèse. En 1973, quand il a été nommé professeur titulaire de la chaire de Biochimie cellulaire au Collège de France, François a décidé d'y créer une équipe travaillant sur la différenciation des cellules nerveuses. Il m'a demandé de participer à cette nouvelle aventure scientifique. J'évoque ici les membres de son laboratoire ainsi que certains de leurs travaux scientifiques, notamment ceux concernant le cytosquelette des neurones.

Mots-clés. François Gros, Collège de France, Neurones, Cytosquelette.

Note. Cet article fait suite à un colloque organisé le 20 avril 2023 au Collège de France en hommage à François Gros.

Publication en ligne : 21 décembre 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

Le décret qui nomma « François Gros professeur titulaire de la chaire de Biochimie cellulaire à compter du 15 mai 1973 » nous fait faire un saut dans le temps de tout juste un demi-siècle.

Ce fut le début pour François Gros de plus de vingt ans d'enseignement — un enseignement dûment renouvelé chaque année selon le principe même du Collège de France et qui fut passionnant et très suivi — mais aussi, comme je vais le rappeler, le début d'un nouvel épisode de sa grande aventure scientifique.

François Gros s'était en effet converti depuis quelques années déjà à la biologie du développement et il s'était investi dans le domaine de la différenciation des cellules somatiques en lançant un grand programme d'étude des mécanismes de régulation génique de la myogenèse dans le laboratoire tout neuf que Jacques Monod, devenu directeur de Pasteur en 1971, lui avait proposé d'occuper à sa place.

Pendant un temps, François pensa que les locaux hérités de son prédécesseur au Collège de France, le professeur Jean Roche (titulaire de la chaire de biochimie générale et comparée) pourraient permettre de développer son équipe travaillant sur le

muscle. Très vite cependant l'idée lui vint que des recherches sur la différenciation neuronale pourraient constituer en quelque sorte le pendant au Collège de celles conduites sur la différenciation musculaire à Pasteur. La personne qui a pesé dans cette décision est Yoheved Berwald-Netter qui s'intéressait déjà à la neurogenèse, avait l'expertise d'un bon modèle en culture, le neuroblastome murin, et cherchait un laboratoire d'implantation. François Gros lui proposa de constituer son équipe dans les vastes locaux de sa chaire au Collège. Avec l'humour qu'on lui connaît, François disait que Yoheved eut la charge « d'essuyer les plâtres ». Il faut dire que les locaux étaient vastes mais vétustes — nous étions bien avant les grandes rénovations du Collège de France orchestrées par Jacques Glowinski — et en fait encore largement occupés par d'anciennes équipes de la chaire précédente. Mais François héritait aussi de l'aide précieuse d'une très gentille et efficace secrétaire, Sabine Samuel, et d'un atelier d'électromécanique avec plusieurs personnes expérimentées fort utiles lorsqu'on introduit de nouvelles méthodes dans un laboratoire. Yoheved Berwald-Netter installa rapidement une salle de culture cellulaire fonctionnelle et

s'entoura de ses premiers étudiants dont notamment Annette Koulakoff et Gilles Merlin. Elle orienta son programme vers l'étude des composants de la membrane cellulaire, en tant que sites privilégiés de communication interneuronale et neuro-musculaire.

Peu après Yoheved Berwald-Netter, François Gros invita à rejoindre son laboratoire du Collège plusieurs de ses élèves ou collaborateurs de ses anciennes équipes : Bernard Croizat, Francis Berthelot et Claude Jeantet les premiers, puis Lucienne Legault, Jean Thibault, moi-même et Marie-Madeleine Portier. Autour des thèmes de recherche qui se mirent en place bien d'autres rejoignirent le laboratoire que je ne peux malheureusement pas tous citer ici.

La neurobiologie était déjà présente dans les laboratoires du Collège de France : la neurophysiologie avec le Pr Yves Laporte, la neuropharmacologie avec Jacques Glowinski, la neuroendocrinologie avec Andrée Tixier-Vidal qui travaillait sur la différenciation des cellules antéhypophysaires et hypothalamiques en culture avec essentiellement des méthodes de microscopie électronique ou d'immunochimie. Mais c'est François Gros qui introduisit au Collège le projet alors tout à fait novateur d'étudier la différenciation terminale des cellules nerveuses avec les méthodes de la biologie moléculaire et de la biochimie. Un peu plus tard, le génie génétique et les anticorps monoclonaux bouleverseront toutes ces disciplines et on passera à l'ère de la neurobiologie moléculaire.

Pour l'heure, le modèle de lignées établies dérivées d'un neuroblastome de souris était très attractif car il permet de contourner l'extrême hétérogénéité du tissu nerveux qui rend difficiles les approches biochimiques. On peut en effet obtenir une masse homogène de neuroblastes, cellules rondes indifférenciées qui, après induction selon divers protocoles, cessent de se diviser et expriment un programme de différenciation vers le phénotype neuronal tel que l'émission de neurites — prolongements rappelant dendrites et axones —, la biosynthèse d'enzymes du métabolisme des neurotransmetteurs ou de protéines du cytosquelette neuronal, autant de « marqueurs » dont on peut analyser l'évolution et les mécanismes de contrôle de leur mise en place. Mais on peut faire aussi des comparaisons globales entre l'état blastique et l'état différencié au niveau des populations d'ARN messagers ou au niveau des protéines. Analyses de marqueurs spécifiques et ap-

proches globales ont été mises en œuvre avec succès au laboratoire. Cependant des modèles cellulaires non transformés furent aussi mis au point notamment dans l'équipe de Yoheved Berwald-Netter qui développa des cultures primaires quasi pures de cellules neuronales ou astrogliales.

Je voudrais maintenant souligner certains résultats importants des travaux qui ont été effectués dans les équipes que François Gros a accueillies et soutenues dans son laboratoire du Collège de France. Plusieurs concernent le cytosquelette des neurones.

Dans l'équipe de Claude Jeantet, reprise après 1981 par Philippe Denoulet, on s'intéressait aux tubulines alpha et beta, sous-unités protéiques assemblées en hétérodimères qui se polymérisent pour former des petits tubes creux en équilibre dynamique, les microtubules, essentiels à de multiples fonctions cellulaires. Après avoir développé de nouvelles méthodes très résolutive d'analyse de ces protéines, une forte hétérogénéité des tubulines neuronales a été mise en évidence, notamment dans le système nerveux central, et qui augmente au cours de l'ontogenèse; elle résulte à la fois de l'existence d'une famille multigénique et de nombreuses modifications post-traductionnelles [1]. Une nouvelle, et fonctionnellement importante, modification post-traductionnelle a été découverte, la polyglutamylation [2]. Elle consiste en l'ajout séquentiel d'un petit nombre de résidus de glutamate dans la région C-terminale des sous-unités de tubuline, ce qui augmente considérablement la variété chimique des hétérodimères. Cette modification oligomérique module, à la manière d'un potentiomètre moléculaire, l'interaction des microtubules avec les protéines associées qui spécifient leurs fonctions. Cette modification a été ultérieurement retrouvée chez d'autres protéines, comme celles impliquées dans l'assemblage des nucléosomes [3] et elle est catalysée par toute une famille d'enzymes également découverte dans l'équipe, notamment par les travaux de Bernard Eddé.

Une collaboration entre les équipes de Yoheved Berwald-Netter, Philippe Denoulet et Jamel Chelly a montré que la doublecortine — dont l'altération par mutation est responsable de graves malformations du cortex cérébral chez l'Homme — est une protéine qui s'associe aux microtubules, se trouve sélectivement localisée (comme l'a montré en particulier Annette Koulakoff) aux extrémités des prolongements

neuritiques et est impliquée dans la migration des neurones [4].

Marie-Madeleine Portier a pour sa part découvert une nouvelle protéine neuronale de la famille des filaments intermédiaires, exprimée principalement dans les neurones du système nerveux périphérique mais aussi dans les neurones du système nerveux central qui envoient leurs axones à l'extérieur de ce dernier. Elle a ainsi été appelée périphérine [5]. La signification fonctionnelle de l'extrême multiplicité des protéines de neurofilaments pose encore de nombreuses questions. La périphérine quant à elle semble être impliquée notamment dans la transmission de signaux entre les membranes plasmiques et nucléaires.

Enfin je rappelle aussi que l'équipe de Yoheved Berwald-Netter, au cours de ses travaux sur l'expression ontogénique des canaux sodiques voltage-sensibles des neurones, éléments essentiels de l'activité bioélectrique, a découvert un nouveau type de canal étonnamment présent dans des cellules non excitables, les astrocytes. Ce canal s'est avéré structurellement apparenté aux canaux des neurones mais en diverger dans des régions fonctionnellement importantes [6]. Des analyses par hybridation *in situ* ont montré que ce canal s'exprime fortement dans des régions du système nerveux impliquées dans l'homéostasie hydrominérale.

Il faut se souvenir qu'à peine trois ans après son élection au Collège de France, François Gros a eu la lourde charge, après la mort de Jacques Monod, de diriger l'Institut Pasteur. C'est dire que la force de travail que François Gros a développée pour assurer alors ses multiples charges est particulièrement admirable. J'aimerais à ce propos partager avec vous quelques témoignages qui disent toute l'attention bienveillante que François Gros a généreusement tenu à maintenir à l'égard des jeunes de son laboratoire du Collège. Il n'a jamais non plus manqué de s'intéresser aux travaux menés au laboratoire de biologie marine de Concarneau qui était alors rattaché à sa chaire et dirigé localement par Yves Le Gal.

Annette Koulakoff se souvient en effet que malgré son emploi du temps si rempli, François Gros ne manquait pas de discuter avec les étudiants de l'avancée de leurs travaux de recherche lors de ses passages au Collège mais aussi lors de rendez-vous qu'il leur donnait le samedi à l'Institut Pasteur.

À leur retour de postdoc, ils pouvaient compter sur le soutien qu'il apportait à leurs projets de recherche ainsi que sur ses recommandations à l'appui de leur candidature à des postes de chercheur. Il prenait la peine de faire des lettres de recommandation détaillées écrites à la main de sa belle écriture penchée et qui avaient bien sûr un grand poids.

Jean-Christophe Larcher, ancien doctorant dans l'équipe de Bernard Croizat puis postdoctorant dans celle de Philippe Denoulet, m'a écrit aussi ceci :

« L'un des souvenirs que je garde de ma relation personnelle avec François Gros concerne la version presque aboutie de ma thèse qu'il a pris soin de relire et corriger à la main, me priant seulement de l'excuser de ne pas avoir eu le temps de le faire pour le chapitre "Matériels et Méthodes"! J'ai précieusement conservé ce document qui a une importance très particulière à mes yeux. »

À ce souvenir Jean-Christophe ajoute que, bien avant que les universités aient imposé l'octroi d'une source de revenus aux doctorants, François Gros s'efforçait, et quasiment toujours avec succès, de trouver pour les doctorants ou postdoctorants une bourse, une allocation ou des vacances pour faire la jonction entre deux financements plus pérennes.

Domingos Henrique, un brillant chercheur portugais en biologie du développement, était encore doctorant lorsqu'il est arrivé en septembre 1987 dans le laboratoire de François Gros avec une bourse du gouvernement français pour une année universitaire. Il a travaillé dans l'équipe de Philippe Denoulet puis, vers la fin de son séjour, dans celle de Yoheved Berwald-Netter où il a aidé au clonage du fameux canal sodium glial dont je viens de vous parler. Il m'a écrit ceci :

« François Gros s'est toujours intéressé à ce que je faisais et il a eu la gentillesse, au moment de mon départ, de m'inviter à déjeuner au restaurant près de Pasteur où il a commenté pour moi la bonne cuisine française! J'ai terminé mon doctorat en 1991 à l'Institut Gulbenkian de l'université de Lisbonne, dont François Gros était conseiller scientifique. Il était l'un de mes examinateurs. J'avais dû lui rendre visite auparavant à Pasteur pour lui raconter en détail ce que j'avais fait pendant mon doctorat. Il m'a posé beaucoup

de questions très stimulantes et éclairantes. Ce fut une expérience formidable que de discuter de mon travail avec l'un des plus grands scientifiques du XX^e siècle. Je me sens toujours très privilégié d'avoir eu cette opportunité qui m'a permis aussi de faire la connaissance d'un groupe fantastique de scientifiques et d'amis que j'ai gardés toute ma vie. »

Un autre témoignage et non des moindres — car il est aussi un bel exemple de l'implication de François Gros dans les relations scientifiques internationales — m'a été envoyé par Yoheved Berwald-Netter :

« Parmi les chercheurs de mon équipe, dit-elle, un jeune normalien, Gilles Merlin, devait effectuer à l'issue de sa thèse un service militaire, à l'époque obligatoire. Il envisageait de le faire dans un pays d'Afrique francophone avec lequel la France avait un accord de coopération scientifique et technique. J'avais suggéré à Gilles qu'il serait préférable pour sa future carrière de l'effectuer à l'Institut Weizmann, mon "alma mater", comme j'aime à le dire. Gilles trouva l'idée très bonne mais malheureusement les accords nécessaires entre la France et Israël avaient été interrompus en 1967 suite à la guerre des Six Jours. En 1978 le climat politique avait changé et l'espoir d'un renouvellement des accords existait. Michel Revel, professeur à Weizmann où il développait un magnifique programme de recherche sur l'interféron, nous a assuré qu'il serait prêt à accueillir Gilles si le problème administratif était résolu et il nous a fourni les coordonnées de l'attaché scientifique à l'ambassade de France à Tel Aviv. De là s'ensuivit une longue suite de démarches dont l'issue heureuse doit beaucoup au soutien et au grand nom de François Gros. Les accords scientifiques et techniques entre la France et Israël furent renouvelés et Gilles fut le premier coopérant à en bénéficier! Il resta en fait trois ans dans le laboratoire de Michel Revel et put poursuivre à son retour en France les travaux qu'il y avait entrepris et se porter candidat à un poste au CNRS avec bien sûr le soutien de François Gros. »

La gentillesse légendaire de François Gros s'est aussi illustrée d'une autre façon à propos d'un chercheur de son laboratoire du Collège de France, Francis Berthelot. Celui-ci, tout en collaborant activement aux travaux de l'équipe de Bernard Croizat,

s'était mis à publier des romans de science-fiction (dont plusieurs furent primés) et, vers la fin des années 1980, il souhaita passer dans une section de sciences humaines du CNRS. François Gros respecta cette évolution personnelle et l'aidera efficacement à faire aboutir sa démarche de reconversion.

Il faut vraiment le souligner, François Gros n'était pas seulement bienveillant, il était dépourvu de la moindre trace d'autoritarisme, une qualité exceptionnelle chez un si grand chercheur.

Tous ceux qui ont eu la grande chance de faire de la recherche dans son sillage ont une immense dette de reconnaissance à son égard pour la liberté qu'il laissait aux équipes et aux personnes sans jamais faillir à apporter ses précieux conseils et son soutien.

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] P. Denoulet, B. Eddé, F. Gros, « Differential expression of several neurospecific β -tubulin mRNAs in the mouse brain during development », *Gene* **50** (1986), p. 289-297.
- [2] B. Eddé, J. Rossier, J.-P. Le Caer, E. Desbruyères, F. Gros, P. Denoulet, « Posttranslational glutamylation of α -tubulin », *Science* **247** (1990), p. 83-85.
- [3] C. Regnard, E. Desbruyères, J.-C. Huet, C. Beauvallet, J.-C. Perrollet, B. Edde, « Polyglutamylation of nucleosome assembly proteins », *J. Biol. Chem.* **275** (2000), p. 15969-15976.
- [4] F. Francis, A. Koulakoff, D. Boucher, P. Chafey, B. Schaar, M.-C. Vinet, G. Friocourt, N. McDonnell, O. Reiner, A. Kahn, S. McConnell, Y. Berwald-Netter, P. Denoulet, J. Chelly, « Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons », *Neuron* **23** (1999), p. 247-256.
- [5] M.-M. Portier, B. de Néchaud, F. Gros, « Peripherin, a new member of the intermediate filament protein family », *Dev. Neurosci.* **6** (1983), p. 335-344.
- [6] S. Gautron, G. dos Santos, D. Henrique, A. Koulakoff, F. Gros, Y. Berwald-Netter, « The glial voltage-gated sodium channel : cell and tissue-specific mRNA expression », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89** (1992), p. 7272-7276.



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

Vaccination ARN messenger (ARNm), modèle de transition de la biologie fondamentale à la médecine

Philippe J. Sansonetti ^{a, b}

^a Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, Université de Paris, Paris, France

^b Collège de France, Paris, France

Courriel : philippe.sansonetti@pasteur.fr

Résumé. Soixante ans ont séparé la découverte de l'ARN messenger (ARNm) et l'utilisation de cette molécule dans une campagne planétaire inédite de vaccination ayant permis le contrôle de la pandémie de Covid-19. Soixante ans de doutes chez certains et de certitudes chez d'autres sur la possibilité d'utiliser l'ARNm — un exemple de biologie de synthèse — en médecine thérapeutique et en vaccinologie. Des années de recherche et de développement « translationnels » pour aboutir au succès de vaccins à ARNm anti-Covid-19 et à la promesse d'autres à venir contre de nouveaux pathogènes émergents. Un nouveau paradigme de la vaccinologie permettant d'attaquer les pandémies dans le temps de leur émergence. Une leçon à tirer, le progrès médical est moins affaire de temps que de la nature décisive de la découverte biologique qui le sous-tend. François Gros, acteur de la découverte de l'ARNm a pu, avant de nous quitter, juger de la pertinence de cette évidence.

Mots-clés. ARNm, Vaccins, Covid-19, Biologie synthétique.

Note. Cet article fait suite à une conférence organisée le 20 avril 2023 au Collège de France en hommage à François Gros.

Publication en ligne : 17 janvier 2024, Publication du numéro : 29 mars 2024

La vaccination à ARNm illustre l'apport décisif de la recherche en biologie fondamentale à des découvertes médicales révolutionnaires. L'ARNm fut découvert en 1961, collaborativement, par des chercheurs de l'Institut Pasteur, particulièrement François Gros qui fut un acteur important de cette découverte, François Jacob et des chercheurs aux États-Unis tels Sidney Brenner et Jim Watson [1, 2]. 60 ans plus tard s'engagerait la campagne planétaire de vaccination contre la pandémie de Covid-19 reposant largement sur des vaccins ARNm utilisés pour la première fois chez l'homme à une telle échelle.

Considérant l'exemplarité de cette filiation scientifico-médicale, il est intéressant d'en suivre le fil conducteur qui est pour l'essentiel celui de la révolution moléculaire de la médecine dans la dernière partie du XX^e siècle.

Cette découverte de l'ARNm fut fondamentale car elle apportait le « chaînon manquant » entre gène et protéine tel que conceptualisé par Jacques Monod et François Jacob dans une revue de référence dont le titre vaut d'être cité : *Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins* [3]. Ce messenger hypothétique qui apparaissait sur les schémas avec un point d'interrogation était finalement une molécule d'ARN. L'article de Gros et collaborateurs se lit comme un roman policier. De faibles indices indiquaient l'ARN comme un suspect, mais les premières analyses déçoivent. L'infection d'*Escherichia coli* par le phage T2 ne montre pas l'augmentation massive d'ARN phagique attendue. Déception, faut-il revoir les hypothèses? Non, on s'accroche au suspect principal, mais peut-être est-il labile, à courte durée de vie?

On utilise alors des techniques héroïques de marquage-chasse (« pulse-chase ») par de fortes quantités de nucléosides radioactifs (P^{32}), les compteurs grésillent et la signature apparaît enfin sur les graphiques. L'ARN suspect est bien le coupable, c'est lui le « chaînon manquant » : l'ARNm. Difficile de ne pas citer *in extenso* la conclusion de l'article de Gros et collaborateurs : « Our pulse experiments show that uninfected cells contain unstable RNA with sedimentation constants and attachment properties similar to those of T2 specific RNA. It is tempting to believe that those unstable molecules convey genetic information and are “messenger” RNA. »

Cette labilité est au fond logique en regard de la nécessité vitale pour la cellule de ne pas accumuler les ARNm « transcrits » à partir de l'ADN génique, et donc les protéines « traduites » à partir de ces ARNm, dont la diversité et l'excès deviendraient rapidement toxiques, tout en épuisant inutilement les ressources cellulaires en nucléosides et acides aminés. La cellule dispose donc de complexes enzymatiques, les RNAses, chargées de dégrader ces ARNm au fur et à mesure de leur traduction en protéines sur les ribosomes.

Confirmant l'adage de Jacques Monod selon lequel « ce qui est vrai pour *Escherichia coli* l'est aussi pour l'éléphant », l'ARNm fut rapidement identifié chez les cellules eucaryotes.

Dès les années 1970, les enzymes de restriction, capables de couper l'ADN en des séquences spécifiques [4], furent identifiés chez *E. coli*, permettant, suite à l'article fondateur de Paul Berg à Stanford, l'émergence du « génie génétique » [5]. L'année suivante, Herbert Boyer et Stanley Cohen, respectivement à UCSF et à Stanford, insérèrent dans un plasmide, un gène de grenouille, puis introduisirent cet ADN recombinant dans *E. coli* qui, en se divisant, assura la réplication du plasmide, assortie de l'expression du gène de batracien dans les bactéries [6]. Le clonage génétique était né... Cependant, aussi spectaculaire que fut l'avancée scientifique, Paul Berg s' alarma immédiatement des risques du clonage de gènes eucaryotes dans des organismes procaryotes et de leur possible dissémination accidentelle dans l'environnement. Il demanda un moratoire sur le clonage génétique et une controverse s'éleva amenant d'éminents généticiens à se réunir en 1975 à Asilomar aux USA. Jugeant les risques maîtrisables, ils établirent des règles de sécurité

encadrant ces techniques, sans pour autant les interdire.

Cette même année, à l'Institut Pasteur, Philippe Kourilsky et François Rougeon, en collaboration avec Bernard Mach à Genève, établirent les conditions du clonage de l'ARNm [7], permettant ainsi un accès direct à la séquence codante, évitant en particulier de « jongler » avec les processus d'épissage génique. Cette approche représentera un tournant de la biologie de synthèse naissante, anticipant les plates-formes de production d'ARN messenger à usage thérapeutique et vaccinal.

La médecine devint ainsi moléculaire. Les débuts furent essentiellement marqués par le développement des biotechnologies. Dès 1976, Herbert Boyer créait Genentech, la première des « biotechs », proposant un nouveau paradigme à l'industrie du médicament et offrant à la recherche académique de pointe la possibilité de prendre sa place dans l'innovation médicale. On verrait vite fleurir ces « nouvelles pousses » dans lesquelles s'investirent une masse de capitaux américains à faire pâlir l'Europe qui avait pourtant été un moteur de la révolution moléculaire. Les chercheurs français ne furent cependant pas en reste, la première biotech française, Transgène, fut créée dès 1979 à Ilkirch par Pierre Chambon et Philippe Kourilsky [8]. À l'Institut Pasteur, le Groupe de génie génétique (G3) verrait naître grâce aux travaux de Pierre Tiollais, le premier vaccin recombinant génétique, celui de l'hépatite B [9].

Le premier objectif de Genentech était le clonage des hormones du métabolisme humain dont la production restait classique, par extraction à partir des organes producteurs animaux, voire parfois humains. En 1977, le gène de l'insuline du rat fut cloné dans *E. coli* [10], ouvrant la voie au clonage de son homologue humain. Premier clonage d'un gène d'intérêt médical et apparition en 1982 sur le marché de la première insuline humaine produite par des bactéries, progrès décisif en regard de la lourdeur et des coûts de la production classique d'insuline à partir d'extraits de pancréas de porc, mais aussi progrès thérapeutique car l'utilisation d'insuline humaine limitait la production d'anticorps anti-insuline chez les patients, une cause d'insulino-résistance. D'autres hormones suivirent rapidement en différents lieux.

D'autres contributions fondamentales suivirent et se profila bientôt un modèle de coopération entre

biotechs et « big pharma » où les premières assumaient un rôle croissant dans la recherche d'aval et les secondes se concentraient sur le développement, y compris production, sécurité, études cliniques, enregistrement et mise sur le marché du produit, qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un vaccin.

Dans la dernière décennie du XX^e siècle s'ouvrit un nouvel horizon de la médecine moléculaire. Au-delà de l'injection d'une molécule manquante par son équivalent produit par génie génétique, on s'attaquait à la réparation du génome, offrant au patient la possibilité de produire par lui-même une molécule dont l'expression ou la fonction était perdue du fait d'une mutation. De nombreuses maladies, plus ou moins rares étaient candidates pour cette thérapie génique : mucoviscidose, hémophilie, drépanocytose, maladies neuromusculaires, déficits immunitaires congénitaux. Une des premières thérapies géniques fut réalisée à l'Hôpital Necker à Paris dans le groupe d'Alain Fischer, chez un enfant atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère (SDICS) lié au chromosome X [11]. Les cellules souches hématopoïétiques de l'enfant infectées par un rétrovirus porteur du gène réparateur, lui avaient été réinjectées, obtenant une réparation soutenue du déficit immunitaire. La faisabilité de l'approche était confirmée, mais la survenue dans quelques cas — en France et ailleurs — de leucémies, indiquait que le gamma-rétrovirus vecteur s'était intégré au sein du promoteur d'un gène promoteur de tumeur et l'activait de manière incontrôlée. Ces accidents sporadiques suscitérent des travaux complémentaires visant à éviter ces intégrations inopportunes. Le développement à partir de l'année 2000 du séquençage du génome humain — une autre étape clé de l'évolution de la médecine moléculaire [12] — permit d'éclaircir la nature des événements d'intégration des vecteurs rétroviraux dans des sites inappropriés et largement d'y remédier.

Ces incidents suscitérent cependant une certaine inquiétude qui incita des chercheurs à explorer, au cours des années 1990, le potentiel de l'utilisation de l'ARNm comme alternative à la « thérapie génique ADN ». Plus que de « thérapie génique ARN », on parla de « transcription *in vitro* » de l'ARNm (IVT). On commença à en explorer le potentiel thérapeutique sur des œufs de grenouille, des lignées cellulaires en culture et sur la souris. En résumé, une séquence génétique d'ADN est synthétisée *in vitro* en alignant

les codons nécessaires à coder une protéine d'intérêt et cet ADN synthétique est transcrit en culture cellulaire, obtenant ainsi un ARNm susceptible d'être traduit en la protéine d'intérêt après entrée dans le cytoplasme d'une cellule cible. Ce type d'approche illustre la montée en puissance de la biologie synthétique déjà mentionnée. En regard de la thérapie ADN, l'IVT-ARNm présente l'avantage de s'effectuer hors du noyau, évitant tout risque d'intégration génomique inappropriée, et de programmer directement la cellule cible à produire la protéine attendue dans la durée de vie de l'ARNm.

Elle présentait cependant des obstacles indiscutables. D'abord une médiocre biodisponibilité. L'ARNm a en effet une durée de vie inférieure à 5 minutes dans le sérum du fait de la présence de ribonucléases, et de plus, il ne peut quasiment pas pénétrer dans les cellules [13]. À supposer que ces deux obstacles soient surmontés, demeure celui d'une activité fortement pro-inflammatoire de l'ARNm qui, en tant qu'ARN simple brin, est reconnu par des senseurs dédiés de l'immunité innée comme les *Toll-like Receptors 7* et *8* (TLR7 et 8) [14] et divers autres senseurs présents dans le cytoplasme cellulaire. Stimulés par l'ARNm, ces senseurs activent les voies NF-kappaB, responsable de la transcription des gènes des principales cytokines pro-inflammatoires, et IRF responsable de la transcription des gènes des Interférons de type 1, molécules pro-inflammatoires et premières barrières de la réponse aux infections virales.

Et ce n'est pas tout... À cette activité pro-inflammatoire de l'ARNm affectant son utilisation en clinique s'ajoute — minorant plus encore sa biodisponibilité — sa rapide dégradation cytoplasmique par un système élaboré de RNAses, des complexes enzymatiques fonctionnellement couplés à la traduction protéique. Les complexités du cahier des charges, rendirent le démarrage difficile. Dès 1993, cependant, Pierre Meulien, Jean-Paul Lévy, Jean-Gérard Guillet et leurs collaborateurs avaient montré la faisabilité du principe de vaccination à ARNm chez la souris en stimulant, par de l'ARNm encapsulé dans des liposomes, la production de lymphocytes T cytotoxiques contre le virus grippal [15]. Les applications cliniques initiales, s'effectuèrent au tournant des années 2000, se focalisèrent sur l'immunothérapie personnalisée du cancer dans des conditions où la gravité de la pathologie et le nombre restreint de cas traités justifiaient l'acceptation d'un rapport

risque-bénéfice non optimal. Il était cependant évident que l'utilisation plus large nécessiterait des améliorations majeures. Les travaux de chercheurs comme Ugur Sahin, Ozlem Tureci et Christoph Huber en Allemagne amenèrent en 2008 à la création de BioNTech à Mayence qui commença à élargir ses activités à la conception de vaccins à ARNm contre des maladies infectieuses, et la thérapie IVT-ARNm de maladies rares. D'autres compagnies misant sur l'ARNm émergèrent à cette même époque comme Moderna aux USA. BioNTech établira un partenariat avec Pfizer aux USA en 2017. Mais les obstacles soulevés précédemment demeuraient. C'est en 2009, dans cette période de transition vitale pour assurer la faisabilité des stratégies thérapeutiques et vaccinales de l'ARNm que Katalin Kariko rejoint BioNTech. Elle apporte une expertise considérable qui va définitivement lancer le développement élargi de l'approche IVT-ARNm, particulièrement dans le domaine de la vaccination. Elle est biochimiste, formée en Hongrie, et spécialisée très tôt dans l'ARNm. Faute de moyens, elle rejoint les USA en 1985, à Philadelphie, d'abord à l'université Temple, puis l'université de Pennsylvanie (U. Penn). Dès 1990, elle développe la synthèse *in vitro* avec l'objectif d'une administration/traduction protéique *in vivo*. Elle suivra cette route en dépit d'une communauté scientifique qui, en général, ne croyait pas trop à l'ARNm comme outil thérapeutique du fait des limitations déjà soulignées. Elle poursuivra ainsi ses travaux en dépit de ses échecs à obtenir un financement du NIH.

Le tournant sera sa rencontre avec un immunologiste de U. Penn, spécialiste de l'immunité innée et de la vaccination, Drew Weissman. Avec lui, elle va contribuer à contourner plusieurs des faiblesses de l'ARNm thérapeutique ou vaccinal.

Ils vont attaquer de front les principaux obstacles techniques, en particulier l'activité pro-inflammatoire de l'ARNm qui va être réduite en combinant une purification avancée de la molécule, éliminant des composés contaminants accumulés au cours des étapes de préparation : ADN et ARN double brin, eux aussi très pro-inflammatoires. Ceci fut surtout acquis en remplaçant les résidus uridine des codons des ARNm — largement impliqués dans la reconnaissance par TLR 7 et 8 — par des pseudouridines existant dans les ARN ribosomiaux, ceci sans changer la fidélité de lecture des codons [16]. Moderna développera une approche alternative

utilisant le fait que le code génétique est dégénéré et que certains codons sans uridine peuvent coder pour un même acide aminé.

La présence des pseudouridines augmentait par ailleurs l'efficacité de traduction des ARNm modifiés, surtout si on y associait des modifications de la coiffe 5' de la molécule d'ARNm et que l'on allongeait sa queue polyA 3'. La « traductibilité » de l'ARNm était ainsi largement optimisée, tout en ménageant une réduction des propriétés pro-inflammatoires de la molécule. Restait à améliorer les formulations galéniques. Ceci reposa sur des techniques dérivées de la chimie des liposomes obtenant la capture des molécules d'ARNm vaccinant au sein de nanoparticules lipidiques (NPL) assurant leur protection de la dégradation par les ribonucléases tissulaires et l'association à la membrane cellulaire, suivie de fusion et libération de l'ARNm dans le compartiment cytoplasmique [17]. L'accès direct aux ribosomes assurait alors la traduction de la protéine d'intérêt optimisée des ARNm vaccinant à laquelle il convient d'ajouter en amont la mise en place de plateformes de synthèse de gènes performantes et d'un coût abordable.

C'est la maîtrise et l'intégration de l'ensemble de ces concepts et techniques qui permit de mettre en place des « pipelines » qui offrirent en un temps record des vaccins performants et bien tolérés dans le temps de la pandémie de Covid-19. Ils ont donc, de par cette rapidité de mise en œuvre, largement participé au contrôle de cette pandémie, sauvant ainsi des millions de vies humaines sur la planète. De la séquence connue de la protéine de spicule S1 de la surface du SARS-CoV-2, début janvier 2020, à l'obtention des résultats des études cliniques, aux enregistrements par les organismes de régulation, à la production et à la mise sur le marché, 11 mois à peine se sont écoulés et la méthode a refait ses preuves en permettant l'introduction de la protéine S1 du variant Omicron qui menaçait l'efficacité protectrice du vaccin initial. Dans ce domaine, on n'avait jamais assisté à une telle accélération du temps scientifique. Dommage pour d'autres approches, en particulier l'approche des vaccins Adéno-recombinants, mais aussi des approches plus classiques. Tous ont montré des faiblesses qui furent impitoyablement sanctionnées par le *crash test* que fut la course au vaccin contre la Covid-19... La vaccination à ARNm en sort comme un nouveau paradigme en vaccination humaine après des balbutiements en

vaccination vétérinaire. Les vaccins du futur seront-ils tous des vaccins à ARNm? Certainement non. Cette approche semble mal adaptée à la production de vaccins complexes, soit par le nombre d'antigènes nécessaires ou par la nature de ces antigènes comme les polysides capsulaires bactériens. D'aucuns ne manqueront pas d'essayer, qui ne tente rien...

Inversement, cette approche semble idéale pour les épidémies ou les pandémies virales émergentes où un antigène protéique majeur assure la protection [18]. Zika, Chikungunya, dengue, Ebola et autres fièvres hémorragiques sont déjà dans le « pipeline ». Dans ce contexte, un objectif hautement mobilisateur est la grippe aviaire dont le taux de létalité des quelques centaines de cas sporadiques humains déjà causés par le sérotype H5N1 est de 60 %, supérieur donc à la mortalité due au virus Ebola. Certains autres sérotypes possiblement pandémiques existants ou anticipés font déjà l'objet de développements vaccinaux ARNm.

Il existe enfin une marge d'amélioration des vaccins à ARNm eux-mêmes en réponses aux quelques faiblesses qu'ils ont pu montrer concernant notamment la protection des muqueuses et la durée de la mémoire immunitaire B [19]. La science y répondra.

Un an après la disparition de notre ami et modèle François Gros, il paraissait utile de retisser les fils d'une saga de soixante ans au cours de laquelle l'ARNm qu'il avait découvert est devenu, comme nous en avons souvent discuté, un moteur décisif du progrès médical. François a pu y assister avant de disparaître. Lui, si attaché au partage du progrès scientifique avec les populations des contrées en développement a sans doute regretté l'égoïsme dont ont fait preuve les pays nantis lorsqu'il a s'agi de partager un accès équitable aux vaccins innovants contre la Covid-19. Enfin, quel plus bel exemple pour convaincre nos leaders politiques de l'exigence prioritaire du soutien à une recherche fondamentale forte comme garantie du progrès médical.

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.

Remerciements

Je remercie Margaret Buckingham et Philippe Kourilsky pour leur relecture attentive de ce manuscrit et leurs suggestions pertinentes.

Références

- [1] F. Gros, H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Risebrough, J. D. Watson, « Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli* », *Nature* **190** (1961), p. 581-585.
- [2] S. Brenner, E. Jacob, M. Meselson, « An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis », *Nature* **190** (1961), p. 576-581.
- [3] E. Jacob, J. Monod, « Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins », *J. Mol. Biol.* **3** (1961), p. 318-356.
- [4] W. Arber, « Host-controlled modification of bacteriophage », *Annu. Rev. Microbiol.* **19** (1965), p. 365-378.
- [5] D. A. Jackson, R. H. Symons, P. Berg, « Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40 : circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli* », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **69** (1972), p. 2904-2909.
- [6] J. E. Morrow, S. N. Cohen, A. C. Chang, H. W. Boyer, H. M. Goodman, R. B. Helling, « Replication and transcription of eukaryotic DNA in *Escherichia coli* », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **71** (1974), p. 1743-1747.
- [7] F. Rougeon, P. Kourilsky, B. Mach, « Insertion of a rabbit beta-globin gene sequence into an *E. coli* plasmid », *Nucleic Acids Res.* **2** (1975), p. 2365-2378.
- [8] P. Kourilsky, *Mes années Pasteur*, Éditions Odile Jacob, Paris, 2023, https://www.odilejacob.fr/catalogue/documents/biographies-memoires/mes-annees-pasteur_9782415003050.php (accessed October 17, 2023).
- [9] M. L. Michel, P. Pontisso, E. Sobczak, Y. Malpièce, R. E. Streeck, P. Tiollais, « Synthesis in animal cells of hepatitis B surface antigen particles carrying a receptor for polymerized human serum albumin », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81** (1984), p. 7708-7712.
- [10] A. Ullrich, J. Shine, J. Chirgwin, R. Pictet, E. Tischer, W. J. Rutter, H. M. Goodman, « Rat insulin genes : construction of plasmids containing the coding sequences », *Science* **196** (1977), p. 1313-1319.
- [11] S. Hacein-Bey-Abina, F. Le Deist, F. Carlier, C. Bouneaud, C. Hue, J.-P. De Villartay, A. J. Thrasher, N. Wulffraat, R. Sorensen, S. Dupuis-Girod, A. Fischer, E. G. Davies, W. Kuis, L. Leiva, M. Cavazzana-Calvo, « Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy », *New Engl. J. Med.* **346** (2002), p. 1185-1193.
- [12] J. C. Venter, M. D. Adams, E. W. Myers *et al.*, « The sequence of the human genome », *Science* **291** (2001), p. 1304-1351.
- [13] M. A. Islam, Y. Xu, W. Tao, J. M. Ubellacker, M. Lim, D. Aum, G. Y. Lee, K. Zhou, H. Zope, M. Yu, W. Cao, J. T. Oswald, M. Dinarvand, M. Mahmoudi, R. Langer, P. W. Kantoff, O. C. Farokhzad, B. R. Zetter, J. Shi, « Restoration of tumour-growth suppression in vivo via systemic nanoparticle-mediated delivery of PTEN mRNA », *Nat. Biomed. Eng.* **2** (2018), p. 850-864.

- [14] K. Miyake, T. Shibata, U. Ohto, T. Shimizu, S.-I. Saitoh, R. Fukui, Y. Murakami, « Mechanisms controlling nucleic acid-sensing Toll-like receptors », *Int. Immunol.* **30** (2018), p. 43-51.
- [15] E. Martinon, S. Krishnan, G. Lenzen, R. Magné, E. Gomard, J. G. Guillet, J. P. Lévy, P. Meulien, « Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA », *Eur. J. Immunol.* **23** (1993), p. 1719-1722.
- [16] K. Karikó, H. Muramatsu, F. A. Welsh, J. Ludwig, H. Kato, S. Akira, D. Weissman, « Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability », *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* **16** (2008), p. 1833-1840.
- [17] M. D. Buschmann, M. J. Carrasco, S. Alishetty, M. Paige, M. G. Alameh, D. Weissman, « Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines », *Vaccines* **9** (2021), article no. 65.
- [18] N. Chaudhary, D. Weissman, K. A. Whitehead, « mRNA vaccines for infectious diseases : principles, delivery and clinical translation », *Nat. Rev. Drug Discov.* **20** (2021), p. 817-838.
- [19] C. E. Gerke, B. Pulverer, P. J. Sansonetti, « COVID-19 vaccination, time for a second breath? », *EMBO Mol. Med.* **14** (2022), article no. e15810.



A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology

Epigenetic and gene regulatory functions of small RNAs

Germano Cecere ^a

^a Department of Developmental and Stem Cell Biology, Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR3738, Mechanisms of Epigenetic Inheritance, Paris, France
E-mail: germano.cecere@pasteur.fr

Abstract. In this review article, I summarize the intervention I made during the “Hommage à François Gros” held at the Institut Pasteur in Paris on the 25th of April, 2023. I discuss how the discovery of the existence of an RNA intermediate between genetic information and protein translation has changed our perspective on the role of RNA in gene regulation in these past years. I also discuss new emerging paradigms, highlighting the role of RNA in heritable information similar to the well-known DNA function.

Keywords. Epigenetics, Small RNAs, Gene regulation, RNA.

Note. This article follows a symposium held on 25 April 2023 at the Institut Pasteur in tribute to François Gros.

Published online: 19 December 2023, Issue date: 29 March 2024

In a seminal review article published in 1961, François Jacob and Jacques Monod introduced a groundbreaking concept: the existence of an intermediary molecule that bridges the gap between protein synthesis and genetic information [1]. Termed the “structural messenger”, this hypothetical molecule spurred intense speculation within the scientific community. Within the same year of the review’s publication, François Gros, working in collaboration with James Watson’s laboratory at Harvard University, embarked on a quest to decipher the elusive mediator connecting genes to ribosomes [2]. Concurrently, Sidney Brenner and François Jacob, in Matthew Meselson’s laboratory at Caltech, embarked on a parallel journey [3]. Through rigorous experimentation, both teams converged on a groundbreaking revelation: an RNA molecule, characterized by its instability, emerged as the long-sought intermediary. This pivotal molecule, named messenger RNA (mRNA), served as the conduit through which genetic information was conveyed from DNA to ribosomes for protein synthesis.

This discovery of mRNA heralded a new era in molecular biology and unveiled RNA’s multifaceted roles in gene regulation. No longer a passive messenger, RNA emerged as a central player in orchestrating mRNA synthesis and protein production. In 1993, a pivotal discovery occurred in Victor Ambros’s laboratory. A gene whose mRNA product produced a novel RNA species measuring about 22 nucleotides, known as microRNA (miRNA), was unveiled [4]. This miRNA possessed the remarkable ability to modulate the protein expression of other genes by base-pairing to the end of target mRNA molecules [4, 5]. Initially discovered in the nematode *Caenorhabditis elegans*, miRNAs were later identified in diverse animal models, including humans [6]. They emerged as global regulators of gene expression and play vital roles during development and disease progression [7].

Interestingly, the realm of small regulatory RNAs extended beyond the animal kingdom. Viruses that infect animal cells harness the potential of these regulatory mechanisms. Viral miRNAs manipulate the

host's miRNA machinery, facilitating viral replication by modulating host gene expression [8]. The COVID-19 pandemic provided a unique context for investigating viral miRNAs in SARS-CoV-2 infection. Our research team revealed the existence of a SARS-CoV-2-derived miRNA that dampened human immune responses by downregulating mRNAs involved in interferon-mediated responses, shedding light on the intricate interplay between viral infection and host defense [9].

Besides their post-transcriptional regulatory function, small RNAs can also control the RNA synthesis of targeted genomic regions in the nucleus. A class of small regulatory RNAs, known as PIWI-interacting RNAs (piRNAs), has emerged as a conserved RNA-based immune system safeguarding the genome's integrity against nucleic acid parasites [10]. Primarily expressed in the animal germline, piRNAs play a central role in controlling invasive genomic elements such as viruses and transposons. Distinctively, piRNAs repress these elements in the nucleus at the chromatin level, underscoring their role as genome guardians. Recent findings from our team unveiled an intriguing dimension of piRNAs—beyond defense. We discovered global transcriptional repression by piRNAs of endogenous transcriptional programs [11]. This repressive function of piRNAs is essential for proper gamete differentiation and function. Thus, piRNAs can also repress endogenous genes during animal development, highlighting their dual role in genome defense and developmental processes.

In retrospect, the journey from the postulated “structural messenger” to the intricate web of small regulatory RNAs exemplifies the evolutionary trajectory of our understanding. From mRNA's pivotal role in gene expression control to the discovery of miRNAs and piRNAs, RNA's versatility and regulatory prowess have come to the fore.

Recent years have witnessed the emergence of a new paradigm—an insight that shatters the boundaries that once constrained RNA's scope. While RNA's renown rests in its role as a messenger that bridges genes to ribosomes, it now claims its place as a cornerstone in the realm of heritable information—akin to the role of DNA. The revelation that small RNAs traverse generations through gametes, imparting hereditary traits, has etched a new trajectory in biology and genetics [12]. Pioneering work in

C. elegans illuminated how small RNAs can perpetuate gene silencing across generations [13, 14]. Research from our team has also contributed to this notion, revealing the heritable function of small RNAs in embryonic development and animal fertility [15, 16]. These heritable RNAs not only influence trait inheritance but can also shape animal evolution in response to environmental changes. These tantalizing glimpses into RNA's uncharted role as a bearer of heredity underscore the astonishing adaptability inherent within this once-underestimated molecule.

The revelation of heritable RNA has unraveled yet a novel function that RNA holds, promising to reshape our understanding of biology and chart a course for discoveries yet to come.

Declaration of interests

The authors do not work for, advise, own shares in, or receive funds from any organization that could benefit from this article, and have declared no affiliations other than their research organizations.

References

- [1] F. Jacob, J. Monod, “Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins”, *J. Mol. Biol.* **3** (1961), p. 318-356.
- [2] F. Gros, H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Risebrough, J. D. Watson, “Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia Coli*”, *Nature* **190** (1961), p. 581-585.
- [3] S. Brenner, F. Jacob, M. Meselson, “An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis”, *Nature* **190** (1961), p. 576-581.
- [4] R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros, “The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*”, *Cell* **75** (1993), p. 843-854.
- [5] B. Wightman, I. Ha, G. Ruvkun, “Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*”, *Cell* **75** (1993), p. 855-862.
- [6] A. E. Pasquinelli, B. J. Reinhart, F. Slack, M. Q. Martindale, M. I. Kuroda, B. Maller, D. C. Hayward, E. E. Ball, B. Degnan, P. Müller, J. Spring, A. Srinivasan, M. Fishman, J. Finnerty, J. Corbo, M. Levine, P. Leahy, E. Davidson, G. Ruvkun, “Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA”, *Nature* **408** (2000), p. 86-89.
- [7] D. P. Bartel, “Metazoan MicroRNAs”, *Cell* **173** (2018), p. 20-51.
- [8] S. Pfeffer, M. Zavolan, F. A. Grässer, M. Chien, J. J. Russo, J. Ju, B. John, A. J. Enright, D. Marks, C. Sander, T. Tuschl, “Identification of virus-encoded MicroRNAs”, *Science* **304** (2004), p. 734-736.
- [9] M. Singh, M. Chazal, P. Quarato, L. Bourdon, C. Malabat, T. Vallet, M. Vignuzzi, S. van der Werf, S. Behillil, F. Donati,

- N. Sauvonnnet, G. Nigro, M. Bourguine, N. Jouvenet, G. Cecere, "A virus-derived microRNA targets immune response genes during SARS-CoV-2 infection", *Embo Rep.* **23** (2022), article no. e54341.
- [10] D. M. Ozata, I. Gainetdinov, A. Zoch, D. O'Carroll, P. D. Zamore, "PIWI-interacting RNAs: small RNAs with big functions", *Nat. Rev. Genet.* **20** (2019), p. 89-108.
- [11] E. Cornes, L. Bourdon, M. Singh, F. Mueller, P. Quarato, E. Wernersson, M. Bienko, B. Li, G. Cecere, "piRNAs initiate transcriptional silencing of spermatogenic genes during *C. elegans* germline development", *Dev. Cell.* **57** (2022), p. 180-196, e1-e7.
- [12] G. Cecere, "Small RNAs in epigenetic inheritance: from mechanisms to trait transmission", *Febs Lett.* **595** (2021), p. 2953-2977.
- [13] A. Fire, S. Xu, M. K. Montgomery, S. A. Kostas, S. E. Driver, C. C. Mello, "Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*", *Nature* **391** (1998), p. 806-811.
- [14] A. Grishok, H. Tabara, C. C. Mello, "Genetic requirements for inheritance of RNAi in *C. elegans*", *Science* **287** (2000), p. 2494-2497.
- [15] P. Quarato, M. Singh, E. Cornes, B. Li, L. Bourdon, F. Mueller, C. Didier, G. Cecere, "Germline inherited small RNAs facilitate the clearance of untranslated maternal mRNAs in *C. elegans* embryos", *Nat. Commun.* **12** (2021), article no. 1441.
- [16] G. Barucci, E. Cornes, M. Singh, B. Li, M. Ugolini, A. Samolygo, C. Didier, F. Dingli, D. Loew, P. Quarato, G. Cecere, "Small-RNA-mediated transgenerational silencing of histone genes impairs fertility in piRNA mutants", *Nat. Cell Biol.* **22** (2020), p. 235-245.



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

François Gros, mon patron

Michel Elie Goldberg ^a

^a Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 74724 Paris Cedex 15, France

Courriel : goldberg@pasteur.fr

Résumé. Cet article fait part de souvenirs de l'auteur relatifs à ses collaborations avec François Gros lorsque ce dernier était professeur à l'université Paris 7, puis directeur de l'Institut Pasteur, puis président du Conseil Pasteur-Weizmann. Il souligne les contributions majeures de « son patron » dans l'exercice de ces fonctions.

Mots-clés. François Gros, Institut Pasteur, Conseil Pasteur-Weizmann, Souvenirs.

Publication en ligne : 19 décembre 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

Je n'ai pas eu l'occasion de collaborer aux travaux de recherche de François Gros. Et pourtant j'ai longuement marché à ses côtés, parfois même dans ses pas, dans nombre de mes activités professionnelles. Ce ne sont donc pas des souvenirs de laboratoire ou d'échanges scientifiques que j'évoquerai ici, mais plutôt quelques moments vécus dans le cadre des trois institutions où je fus appelé à travailler sous sa direction : l'Université, l'Institut Pasteur et le Conseil Pasteur-Weizmann.

1. L'Université

C'est de la rentrée académique de 1968 que datent mes premiers contacts avec François Gros. Nommé en septembre de cette année-là à la faculté des sciences de l'université de Paris, j'ai commencé à interagir directement avec lui, en tant que collègue, au sein de l'UER (Unité d'enseignement et de recherches) de la faculté des sciences, puis de l'université Paris 7. En 1969 il fut élu, si ma mémoire est bonne, le premier président de cette UER et c'est au cours des réunions de son conseil que je le vis pour la première fois dans le rôle de mon « patron ». Il dirigeait ces réunions avec une douceur, une patience, une souplesse, qui contrastaient

étonnamment avec l'atmosphère houleuse, agressive, parfois verbalement violente de cette période « post-soixante-huitarde ». Je m'étonnais alors de sa capacité à écouter chacun avec une bienveillance, une très visible attention, qui contrastaient avec la brusquerie des propos de certains jeunes assistants. Jamais je ne le vis hausser le ton, ni refuser la parole à un intervenant, ni en interrompre un autre, ce qui conduisait à ce que ces réunions s'éternissent bien au-delà de l'horaire prévu. Et pourtant, de ces interminables palabres, François réussissait à extraire une proposition qui calmait les esprits et engageait vers une action nouvelle.

Il occupait, à l'université Paris 7, la chaire que Monsieur Monod avait libérée lors de sa nomination au Collège de France. Il y enseignait la discipline « reine » qu'était la biologie moléculaire (entendre par là la biologie des acides nucléiques et de l'expression des gènes). Lorsqu'à son tour il fut nommé au Collège de France en 1974, il quitta l'Université. Bien que mon enseignement portât sur des disciplines toutes différentes (la « physico-chimie des macromolécules biologiques » et l'« enzymologie physico-chimique »), je fus promu sur cette chaire prestigieuse. C'est ainsi que, pour la première fois, je succédai à François Gros.

2. L'Institut Pasteur

La seconde occasion qui me fut donnée de travailler sous la direction de François se situa dans le cadre de l'Institut Pasteur. Au printemps 1976 nous apprîmes avec une infinie tristesse la disparition du directeur de l'Institut Pasteur, Jacques Monod, qui était notre maître et ami à tous deux. Et c'est ce triste événement qui m'entraîna dans une expérience totalement imprévue. Une commission de prospection, que l'on appellerait aujourd'hui « search committee » fut constituée pour identifier des personnalités susceptibles de succéder à M. Monod. Cette commission était animée par l'éminent immunologiste Jacques Oudin qui présidait alors le conseil scientifique. Ce fut une surprise pour moi que Jacques Oudin me demande de participer aux travaux de cette commission. Plusieurs noms furent évoqués. Ceux d'Elie Wollman et de François Gros furent retenus. Mais la commission craignait qu'il soit difficile de convaincre François d'accepter cette charge. Elle mandata donc trois de ses membres, Jacques Oudin, Léon Le Minor et moi-même, pour rencontrer François Gros et le convaincre d'accepter d'être proposé comme directeur. Lors de cette rencontre, j'insistai tout particulièrement sur la promesse faite par les membres de la commission de l'aider dans cette tâche par tous leurs moyens. Lorsque j'eus terminé vint une seconde surprise. Sans montrer la moindre hésitation, François Gros nous dit que, peu avant sa mort, Monsieur Monod lui avait demandé de lui succéder à la direction de Pasteur et l'y avait préparé. François acceptait donc que sa candidature soit proposée. La suite du processus se déroula sans autre surprise et François Gros fut élu directeur de l'Institut Pasteur à l'automne 1976.

Peu après, le nouveau directeur demanda à me rencontrer, me fit part de son intention de former très vite son équipe de direction et, troisième surprise, me demanda d'être associé à cette équipe en tant que conseiller scientifique. Je devrais épauler le directeur scientifique, Yves Chabbert, en prenant en charge les unités de recherche dite fondamentale, Yves Chabbert s'occupant, lui, des unités à caractère biomédical. Rien ne m'avait préparé à une telle fonction. Ni dans ma carrière pasteurienne, ni surtout dans ma formation et dans mes connaissances en biologie. Conscient de mon impréparation, je refusai sur le champ. Cependant, avec ce sourire si doux et

convaincant qui lui était coutumier, il avança deux arguments de poids : le premier était que Monsieur Monod lui-même le lui avait conseillé. Le second, encore plus fort, fut de me rappeler la promesse que je lui avais faite de l'aider par tous nos moyens. Je ne pouvais pas ne pas honorer ma promesse. J'étais piégé et finis par accepter, mais sous la condition que mon engagement initial soit pour une durée de trois ans seulement. Période au bout de laquelle j'évaluerais l'impact de cette charge sur le fonctionnement de mon laboratoire avant de décider si je continuerais jusqu'à la fin du mandat de six ans du directeur. Le marché fut conclu.

Je ne dirai pas grand-chose de cette période, sinon qu'elle m'a pesé très lourdement, qu'elle a sans doute été la plus pénible de ma carrière professionnelle. D'autant plus qu'au bout d'une année, Yves Chabbert dut quitter ses fonctions de directeur scientifique et que « tout naturellement », François Gros me demanda de reprendre cette charge. Il n'imaginait pas, je pense, l'étendue de ma méconnaissance de la biologie, et en particulier de la microbiologie. La confiance qu'il m'accorda alors me semble le reflet fidèle de ce trait de caractère qu'il avait d'accorder plus d'importance aux atouts qu'il pensait pouvoir attribuer à un collègue qu'à ses manques. J'ai dû, et c'est cela sans doute l'aspect le plus positif de cette expérience, tout apprendre. Je me suis instruit, pendant ces trois années, infiniment plus que je ne l'avais fait pendant mes quatorze premières années de chercheur. J'ai découvert l'immense richesse des recherches pasteuriennes. J'ai découvert des hommes et des femmes modestes, dont je n'avais jamais entendu parler, dont les travaux faisaient honneur à notre maison. J'ai découvert aussi la vanité, l'arrivisme, le carriérisme de certains. J'ai frêmi d'avoir à juger scientifiquement des chercheurs à qui je n'arrivais pas à la cheville. J'ai souffert d'avoir à refuser des moyens à ceux que j'estimais devoir soutenir, et d'avoir à les donner à des équipes pour lesquelles je n'avais que peu d'estime, car mon directeur et moi n'avions pas toujours les mêmes vues sur ce que devaient être les priorités de l'Institut Pasteur. François estimait, lui, que l'institut devait être présent sur tous les fronts de la biologie. Mon sentiment, au contraire, était qu'il fallait privilégier les laboratoires engagés dans des recherches — qu'elles soient fondamentales, médicales ou appliquées — touchant à la microbiologie et à l'immunologie, les deux

domaines sur lesquels reposait la réputation de l'Institut Pasteur. Et cela se traduisait par des arbitrages difficiles. Car malgré le sauvetage financier de l'institut réussi quelques années auparavant par Jacques Monod et Simone Veil, nos moyens étaient très limités. Nous devions fonctionner à effectif constant, et la distribution des ressources était un exercice pénible au cours duquel nos divergences se manifestaient parfois. Il est incontestable que la vision à long terme de François Gros a largement contribué à la transformation que l'Institut Pasteur a connu au cours des décennies suivantes en devenant un centre multidisciplinaire où se sont développées d'excellentes recherches sur le développement, la neurobiologie, l'audition, la cancérologie, la biologie structurale, la bio-informatique, etc.

Parmi les grands chantiers qui ont marqué le mandat de François Gros à la direction de l'Institut Pasteur, il convient d'en mentionner trois particulièrement marquants : la construction du bâtiment d'immunologie, la promotion des biotechnologies et l'émergence de la biologie structurale.

La construction du bâtiment d'immunologie, nommé depuis bâtiment Metchnikoff, et le choix des équipes qui devaient s'y installer ont largement contribué à relancer la recherche fondamentale en immunologie à l'Institut Pasteur, avec l'arrivée de quelques chercheurs de premier plan dont le plus réputé était incontestablement Roberto Poljak. Son recrutement, auquel je fus amené à participer très activement, fut l'occasion de l'un de ces marchandages entre François et moi qui aboutirent à un compromis heureux. Roberto Poljak, l'un des premiers à avoir résolu la structure des anticorps par diffraction des rayons X, travaillait à l'université de Baltimore. Lorsque j'appris qu'il désirait, pour des raisons personnelles, quitter les États-Unis et s'installer en Europe, il me fut facile de convaincre François de l'intérêt qu'il y aurait à « importer » à Pasteur ses compétences dans le domaine des rayons X et du séquençage des protéines. Au cours de l'été de 1977, je rencontrai donc Poljak à Baltimore et, avec l'accord préalable de François Gros bien évidemment, lui proposai de rejoindre l'Institut Pasteur où il disposerait d'un étage entier du nouveau bâtiment pour y créer d'une part son laboratoire de cristallographie aux rayons X et d'autre part un service commun de séquençage des protéines. Après une visite à Pasteur où il rencontra François Gros, Roberto Poljak accepta

notre proposition. Quelques mois plus tard, au fur et à mesure que se complétaient les recrutements et les attributions de locaux, les surfaces vinrent à manquer et François Gros envisagea de réduire à la moitié d'un étage celle attribuée à Poljak. S'ensuivirent de difficiles négociations à l'issue desquelles il fut proposé que le service commun de séquençage serait confié, hors du nouveau bâtiment, à l'Unité de chimie des protéines dirigée par Borivoj Keil. Roberto Poljak, que la responsabilité du séquençage n'enchantait guère, accepta volontiers ce compromis en renonçant à un tiers de son étage. Bien que l'implantation du séquençage des protéines à Pasteur eût beaucoup souffert de cet « abandon », les conséquences n'en furent guère significatives : très peu après, le développement du séquençage d'ADN, bien plus rapide et moins coûteux, rendit obsolète le séquençage direct des protéines.

C'est pendant le mandat de François Gros que le concept, et surtout le mot, de « biotechnologie » prirent en France l'essor qui devait retenir l'attention des politiques et des investisseurs. François Gros sut en tirer grandement parti, aidé en cela par le talent de communicateur et de vulgarisateur de son directeur adjoint chargé des applications de la recherche, Joël de Rosnay. Alors que l'Institut Pasteur abandonnait progressivement son implication dans la fabrication et la commercialisation des produits résultant de ses recherches (produits de diagnostic, sérums, vaccins), François Gros sut mettre en valeur le potentiel des recherches pasteurienne pour de futures applications dans le domaine biomédical. C'est ce qui lui permit d'obtenir une subvention majeure destinée à la construction d'un nouveau bâtiment dédié aux biotechnologies, le bâtiment Fernbach. La construction de ce bâtiment débuta en 1983, peu après que François Gros quitte la direction de l'Institut Pasteur, mais c'est incontestablement lui qui en fut l'initiateur.

En dehors de quelques rares et petites équipes initialement impliquées dans des projets de recherche « appliquée », bien peu des unités qui furent alors installées dans ce bâtiment s'intéressaient aux biotechnologies. Mais son ouverture offrit l'espace nécessaire à l'expansion de disciplines fondamentales jusque-là bridées par le manque de locaux. On aurait pu reprocher aux recherches fondamentales d'avoir pris une place trop importante dans ce bâtiment initialement destinée aux biotechnologies. Ce serait

négliger l'importance déterminante de la recherche fondamentale dans l'émergence de projets appliqués. Et il faut reconnaître à François Gros le mérite d'avoir joué, à l'Institut Pasteur comme ailleurs, un rôle déterminant dans le changement des mentalités qui a conduit à la fois les chercheurs et les instances qui les jugent à accepter que la recherche appliquée et les collaborations avec l'industrie puissent être aussi valorisantes que la recherche fondamentale.

Le dernier chantier initié par François Gros que je voudrais évoquer, sans doute parce qu'il touche de plus près à ce qu'étaient mes propres intérêts de chercheur, est celui de la biologie structurale et de la modernisation des outils de recherche sur le campus. J'ai évoqué plus haut le recrutement de Roberto Poljak, motivé par le souhait d'implanter à l'Institut Pasteur le seul outil — la cristallographie aux rayons X — qui, à l'époque, permettait de déterminer la structure de macromolécules biologiques à la résolution atomique. Malgré le coût extrêmement important de l'opération aussi bien en termes d'équipements que de personnel qualifié, François Gros adhéra sans hésitation à l'idée de ce recrutement et ne lésina ni sur les coûteux équipements, ni sur les collaborateurs demandés par Poljak. Ce fut là le premier pas vers l'introduction de la biologie structurale, une discipline alors prometteuse qui est depuis devenue essentielle dans la recherche aussi bien fondamentale qu'appliquée.

Un autre pas important franchi par l'Institut Pasteur sous la houlette de François Gros fut l'entrée en force de cet institut dans l'ère de l'informatique scientifique. Dès 1968, un premier ordinateur, un Linc-8 de la société Digital Equipment Corporation, avait été acquis à grand prix par les équipes d'André Lwoff, François Jacob et Jacques Monod. Cet ordinateur, utilisant à la fois bandes perforées et bandes magnétiques, avait des performances à peine équivalentes à celle d'une calculatrice de poche actuelle, et ne fut que peu utilisé. Il permit cependant d'initier un certain nombre d'entre nous à l'utilisation de l'informatique et d'en montrer les immenses possibilités. Au point que lors du dépôt des demandes annuelles de crédits de 1977, des ordinateurs de caractéristiques variées figuraient parmi les besoins exprimés par plusieurs équipes. À l'initiative d'Henri Buc, un recensement précis de ces besoins fut organisé, et aboutit à la conclusion qu'il serait

préférable d'acquérir un ordinateur de bien plus grandes capacités, qui satisferait les besoins immédiats mais permettrait aussi de faire face à une sérieuse augmentation de l'utilisation de l'informatique scientifique. C'est ainsi que fut créée l'Unité d'informatique scientifique, bientôt placée sous la responsabilité de Jean-Michel Claverie. C'est dans cette unité que commença dans notre institut le développement de la bio-informatique, qui y occupe aujourd'hui une place prépondérante. Et c'est aussi avec l'appui de François Gros que furent débloqués, peu après mon départ de la direction scientifique, les crédits exceptionnels qui permirent de relier, par un câble téléphonique à haut débit (pour l'époque) l'ordinateur de l'Institut Pasteur à celui de l'École Normale Supérieure, permettant à l'Institut Pasteur de se connecter dès 1980 au réseau interuniversitaire Bitnet, précurseur d'Internet. Ce soutien de François Gros à une discipline émergente, pourtant si éloignée de ses propres intérêts scientifiques d'alors, reflète sa grande ouverture d'esprit et son écoute des autres.

De mon passage « aux affaires » sous la direction de François Gros, et malgré le profond déplaisir que j'en ai éprouvé, je garde le souvenir positif d'avoir beaucoup appris sur la biologie, l'Institut Pasteur et les chercheurs, d'avoir soulagé le directeur de quelques corvées, d'avoir contribué avec efficacité à quelques événements importants comme la construction du bâtiment Metchnikoff, le recrutement de quelques remarquables équipes (Roberto Poljak et Gérard Orth en particulier), l'implantation de la cristallographie aux rayons X, de l'informatique scientifique et de la cytométrie en flux sur le campus.

Cependant, malgré ces aspects positifs, le bilan que j'ai tiré au terme de mes trois années à la direction ne m'a pas semblé satisfaisant. Les attentes contrariées, les contraintes financières auxquelles était soumis l'Institut Pasteur et qui réduisaient à peu de choses les capacités d'action de la direction, les difficiles arbitrages qui souvent allaient à l'encontre de mes espoirs, et surtout l'avenir de mon groupe de recherche qui était en péril me firent jeter l'éponge. J'ai donc fait part à François Gros, au début de 1979, de ma décision de ne pas continuer dans ma fonction de directeur scientifique au-delà des trois années pour lesquelles je m'étais engagé. Il n'a pas cherché à exercer la moindre pression pour que je reste. Quelles qu'en aient été les raisons, il n'a pas souhaité me forcer la main. Je lui en suis infiniment reconnaissant.

Ces trois années passées aux côtés de François Gros ont véritablement marqué ma vie professionnelle. Je tiens ici à saluer sa mémoire et à exprimer ma reconnaissance pour la confiance qu'il m'a accordée; pour la chance qu'il m'a donnée de marquer la biophysique pasteurienne de mon sceau personnel; pour l'expérience scientifique et humaine qu'il m'a permis de vivre; pour l'impact que cette expérience a eu sur mes recherches ultérieures; pour la visibilité qu'il a donnée au jeunot que j'étais.

3. Le Conseil Pasteur-Weizmann

Le troisième contexte dans lequel il me fut donné de travailler sous la direction de François Gros fut le Conseil Pasteur-Weizmann, une association du type « Loi 1901 » dont l'objet est de susciter et de soutenir des collaborations scientifiques entre chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris et de l'Institut Weizmann en Israël. Robert Parienti en fut, avec Simone Veil et André Lwoff, le concepteur et pendant près de quarante ans l'infatigable animateur. En 1987 Raymond Dedonder, successeur de François Gros à la direction de l'Institut Pasteur, me confia la responsabilité de clarifier et de structurer les modalités de fonctionnement de cette association. Je m'acquittai de cette tâche en étroite collaboration avec un collègue de l'Institut Weizmann, Benny Geiger, et nous fûmes nommés « coordinateurs scientifiques », Benny Geiger à Weizmann et moi-même à Pasteur, avec pour mission de veiller au bon respect des règles que nous avons établies. Le conseil d'administration de Pasteur-Weizmann était alors présidé par André Lwoff, et François Gros présidait le conseil scientifique. En 1992, François succéda à André Lwoff à la présidence du conseil d'administration et laissa sa place au président de l'Institut Weizmann, Michael Sela, à la tête du conseil scientifique. C'est donc à partir de 1987 que je me retrouvai à nouveau à œuvrer sous la direction de François Gros. D'abord en tant que coordinateur scientifique, puis à partir de 1996 en tant que successeur de Michael Sela à la présidence du conseil scientifique.

Au cours de ces années passées à Pasteur-Weizmann avec François Gros, j'ai pu mesurer son engagement sans réserve au service de cette collaboration scientifique bilatérale exemplaire. Le temps et l'énergie qu'il y consacra malgré ses multiples occupations. Son entière disponibilité. Les innombrables

idées et suggestions, parfois utopiques mais souvent constructives, qu'il a formulées pour renforcer et développer aussi bien les interactions entre chercheurs des deux instituts que les activités de collecte de fonds. Les facilités offertes, grâce à lui, par l'Académie des sciences pour aider au rayonnement de Pasteur-Weizmann. L'impact irremplaçable de sa personnalité sur les mécènes. Et toujours la même confiance aveugle affichée envers ses collaborateurs, Robert Parienti pour la collecte de fonds, les finances et la gestion de l'association et moi-même pour les affaires scientifiques...

Au début de 2003, François étant arrivé au terme de son second mandat et n'étant donc plus éligible, je devins à mon tour président du conseil d'administration de Pasteur-Weizmann. Là encore, la succession n'a pas été aisée. Si je me sentais à l'aise dans la gestion des affaires courantes, je n'avais ni l'expérience de la présidence d'un conseil d'administration, ni l'aura exceptionnelle de François auprès des amis et donateurs de notre association. Mais sa présence aux réunions du conseil en tant que président du comité d'orientation, ses conseils avisés, ses idées originales, sa générosité dans le soutien qu'il n'a cessé d'apporter à la collaboration entre l'Institut Pasteur et l'Institut Weizmann, ont grandement facilité ma tâche et marqué la vie de l'association.

Cette implication de François Gros dans le développement de collaborations scientifiques internationales n'est pas spécifique à Pasteur-Weizmann, qui n'est qu'un exemple de ses multiples ouvertures à l'international. Au-delà de l'Institut Weizmann, présentant le rôle important que ce pays allait jouer dans le développement des technologies de pointe, il contribua activement à la création de l'Association franco-israélienne pour la recherche scientifique et technique (AFIRST) en collaboration avec Ephraïm Katzir. Dès les toutes premières heures de l'ouverture de la Chine vers l'Occident, grâce au concours déterminant de Ming Nguy Thang, chercheur à l'Institut de biologie physico-chimique, François Gros a créé l'Association franco-chinoise pour la recherche biologique et médicale qui a joué un rôle précurseur dans les relations scientifiques franco-chinoises. Et pendant son mandat à l'Académie des sciences, en 1997, François Gros a été l'initiateur d'un important renouveau des échanges scientifiques et techniques avec les pays en développement, principalement en Afrique, en proposant la création du COPED (comité

Pays en développement) dont il a assumé la présidence jusqu'en juin 2017.

4. Au bout du compte...

Les quelques souvenirs personnels évoqués dans les lignes qui précèdent ne reflètent qu'une partie du spectre des activités de François Gros, en particulier son impressionnante contribution de chercheur. En tant que jeune scientifique d'abord, avec l'isolement et la caractérisation de l'ARN messenger de l'opéron lactose d'*Escherichia coli*, avec lesquels il apportait la confirmation définitive du concept proposé par François Jacob et Jacques Monod. Puis en tant qu'inspirateur d'un laboratoire et d'une école de pensée dont l'apport à la biologie du développement est amplement exposé dans les articles de ce numéro des *Comptes Rendus Biologies*.

Il faut ajouter à cela ses activités de conseiller de deux Premiers ministres qui lui ont valu tant

d'injustes critiques, de secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, d'écrivain.

Travailleur infatigable, François parvenait à mener de front toutes ces activités. Un véritable tour de force. Mais ce qui demeure pour moi l'image la plus frappante, c'est qu'en toute circonstance, il restait le même homme, disponible, doux, souriant, affable, généreux de son temps, compréhensif, profondément humain. Et c'est avant tout pour cet aspect de sa personnalité que je voudrais lui rendre hommage, ainsi qu'à son épouse Danielle qui a tant fait pour qu'il soit celui qu'il a été.

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.



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

Hommage à François Gros, savant engagé

Jean-Pierre Chevènement, Philippe Lazar^{*,a}, Pierre Papon^b et Louis Gallois

^a Directeur de recherche honoraire à l'Inserm - Ancien Directeur général de l'Inserm, France

^b École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris, France (en retraite)

Courriel : philippe.lazar@orange.fr (P. Lazar)

Résumé. Éminent scientifique, pleinement conscient de ses responsabilités sociales, François Gros a été à plusieurs reprises consulté sur la façon de mieux utiliser la science au service de la société. L'un des premiers rapports qui lui ont été demandés l'a été par le Président Giscard d'Estaing sur les conséquences sociales et industrielle de l'essor de la biologie (1979). Et c'est quelques années plus tard qu'à la demande du Président François Mitterrand il a présidé le Colloque national Recherche et Technologie (1981–1982) dont les suites devaient modifier considérablement toute l'organisation de la recherche publique française.

Mots-clés. François Gros, Recherche publique française, Science et société.

Note. Les fonctions des auteurs lors du Colloque national Recherche et Technologie de 1981–1982 étaient les suivantes : Jean-Pierre Chevènement, ministre d'État, ministre de la Recherche et de la Technologie ; Philippe Lazar, vice-président et rapporteur général du Colloque national Recherche et Technologie ; Pierre Papon, membre du cabinet du ministre de la Recherche et de la Technologie ; Louis Gallois, directeur de cabinet du ministre de la Recherche et de la Technologie.

Publication en ligne : 11 mars 2024, Publication du numéro : 29 mars 2024

François Gros, éminent scientifique d'une culture remarquablement étendue s'est de longue date intéressé à la politique de la recherche de notre pays et à ses enjeux. Aussi est-ce dès la fin des années 1970, alors qu'il était professeur au Collège de France et directeur de l'Institut Pasteur, qu'il fut sollicité, avec deux autres hautes personnalités scientifiques, pour rédiger un rapport prospectif sur les grandes avancées de la biologie. Ultérieurement c'est également à lui qu'il fut fait appel pour prendre la responsabilité de la présidence du Colloque national Recherche et Technologie de 1981–1982.

1. Le rapport Gros, Jacob, Royer de 1979 « sciences de la vie et société »

C'est le Président Valéry Giscard d'Estaing qui, en novembre 1978, a eu pour la première fois recours à François Gros, à François Jacob, lui-même professeur au Collège de France, prix Nobel, et à Pierre Royer, professeur de médecine à l'université Paris V et conseiller à la DGRST (Direction générale de la recherche scientifique et technique), pour écrire ce rapport.

Il comporte cinq parties, l'une générale et quatre autres plus spécialisées [1].

La première partie porte sur la biologie de base et comporte trois conclusions essentielles :

(1) Les grands problèmes que soulève l'étude des êtres vivants ne changent guère. Ce sont la façon de les aborder et le type de questions posées qui varient. L'approche moléculaire a ainsi renouvelé entièrement nombre d'anciens problèmes de biologie. De

* Auteur correspondant.

même un domaine qu'on croyait tari peut brusquement prendre une importance nouvelle. C'est ainsi que le développement récent de l'écologie a donné un éclairage neuf à des disciplines qui, naguère encore, semblaient aussi désuètes que la zoologie ou la botanique. Il importe donc de maintenir tous les savoirs et tous les savoir-faire.

(2) Au cours des années à venir, on peut attendre une intensification des recherches portant sur les systèmes complexes exigeant une coopération de disciplines variées : développement de l'embryon, du fœtus et de l'enfant, biologie du cerveau, écologie fondamentale. Continuera également à se développer la microbiologie fondamentale, source de technologies et d'industries nouvelles. La biologie végétale, longtemps négligée par la biologie moléculaire, devrait connaître un essor nouveau à cause de ses aspects pratiques.

(3) Quoique hétérogène, la situation des laboratoires français est dans l'ensemble assez bonne. Toutefois, les équipes ont tendance à vieillir faute d'un afflux suffisant de jeunes. Il est nécessaire de mettre en place une politique à long terme de recrutement. Il serait utile de créer une Agence de l'emploi biologique qui centraliserait les possibilités d'emplois dans tous les domaines touchant aux sciences de la vie (enseignement, industries, etc.).

Le rapport plaide également pour la création d'un « véritable » ministère de la recherche, un « avocat permanent de l'avenir ».

Les quatre parties suivantes concernent respectivement la biologie appliquée, les technologies du vivant, le génie biologique et les interactions entre biologie et société. Les propositions formulées sur ces thèmes, déjà extrêmement intéressantes, auraient pu à l'époque faire l'objet d'une programmation de la recherche mais, de fait, les conditions politiques ne s'y sont pas prêtées puisque aucune suite importante directe ne leur a été donnée par les pouvoirs publics.

2. Le Colloque national Recherche et Technologie de 1981–1982

C'est en réalité dans la phase suivante de son action, après le changement politique de 1981, que François Gros a pu pleinement exprimer la façon dont il

pensait que la France devrait s'engager pour modifier de façon durable son investissement en matière de recherche scientifique et les moyens permettant de la faire. Ses contributions ont été nombreuses et diversifiées dans leur forme tout au cours de cette période de restructuration de l'appareil de recherche français sous la responsabilité de deux ministres de la recherche successifs. Deux d'entre elles ont pris avec l'histoire un poids particulier : les suites de sa rencontre avec Jean-Pierre Chevènement, ministre d'État, ministre de la Recherche et de la Technologie au début de l'été 1981 — il venait alors de prendre ses fonctions de conseiller du Premier ministre Pierre Mauroy — et les impulsions essentielles qu'il a apportées au Colloque national Recherche et Technologie de 1981–1982 qui devait poser les bases d'une loi d'orientation et de programmation de la recherche et de la technologie.

2.1. *Le récit par François Gros de son entretien décisif avec Jean-Pierre Chevènement (juin 1981) [2]*

« Lorsqu'en juin 1981, peu après la constitution du nouveau gouvernement, j'allai trouver Jean-Pierre Chevènement, le nouveau ministre de la Recherche et de la Technologie, nous eûmes un assez long échange de vues sur la recherche scientifique en France. Je fus frappé de me trouver face à un homme sachant se garder de principes établis, écoutant avec attention, animé à la fois d'un profond esprit critique, d'un sens aigu et clair de sa mission.

Je m'efforçai de lui dire que quels que soient les programmes ou les options en matière scientifique, quelle que puisse être l'importance des moyens accordés à la recherche de demain ou celle des réformes de structures, l'impératif premier était bien dans le changement des relations humaines. Rien ne serait fait sans le rétablissement d'un vrai dialogue sauf à imprimer des mesures nouvelles au sein d'une communauté lassée et souvent amère d'enseignants, de chercheurs ou de techniciens. Le risque me semblait grand que des mesures, aussi novatrices fussent-elles, soient accueillies avec la passivité de ceux qui, spectateurs impuissants, assistent depuis quelques années au morne défilé de plans quinquennaux auxquels ils

n'ont pris qu'une part modeste, ou qui entendent nombre de déclarations superbes faisant suite à d'éloquents rapports aussi vite oubliés que suscités!

Nous convînmes rapidement qu'on ne saurait proposer un modèle apte à définir le destin professionnel et les objectifs d'une communauté ou arrêtant l'équilibre technologique d'un pays sans connaître davantage cette communauté et ses aspirations. Ce qu'il importait au fond de savoir, c'est ce qu'en son for intérieur le pays attend vraiment de la recherche et de ses chercheurs. J'avançai donc l'idée d'un colloque qui pourrait être l'occasion d'une vaste prise de conscience tant de la part des artisans mêmes de la science et de la technologie que de leurs utilisateurs actuels ou potentiels. Consulter avant d'agir n'est pas seulement une démarche propre à la méthode scientifique mais aussi, rejoignant celle-ci, à l'esprit de la démocratie...»

C'est ainsi que débuta la grande aventure du Colloque national Recherche et Technologie de 1981–1982 (Figure 1).

2.2. *Extraits du discours du Professeur François Gros lors de la séance d'ouverture des Journées nationales (13 janvier 1982)*

« Tout événement n'a de réalité profonde qu'au regard de l'histoire. Tel fait figure de bouleversement qui demain peut-être ne sera qu'épisode! Aussi l'avenir dira vraiment si l'idée d'un colloque sur la Recherche et la Technologie fut ou non une initiative heureuse, et si elle aura contribué à modifier ou non le paysage de la recherche. En tout état de cause, resteront acquis l'ampleur de la consultation, l'enthousiasme et le sérieux de la réponse. Il y a bien là, et quelle que soit l'issue de ces Journées, la marque d'un phénomène qui ne doit pas intéresser que le seul sociologue. Nous avons là, pour toutes les Françaises et tous les Français, un baromètre fidèle : celui d'une société nouvelle, décidée à marcher avec son temps, soucieuse de maîtriser le progrès, confiante dans la science, résolument engagée dans l'effort et dans l'espoir. À n'en point douter, un souffle est en train de passer, attisant une ardeur nouvelle, celle de la connaissance,

celle de la communication entre les scientifiques et les forces vives de ce pays qui est le nôtre. [...]

La consultation du monde de la recherche et de la technologie qui a précédé ces journées a, vous le savez, suivi trois directions et emprunté trois courants que nous souhaiterions voir converger lors de ces journées :

Tout d'abord la tenue des Assises régionales, conduites avec l'aide des élus locaux, sous l'égide de commissions appropriées;

Parallèlement, la conduite d'une série d'enquêtes et de débats menés à travers les universités, institutions de recherche, écoles d'ingénieurs, grands établissements, écoles françaises à l'étranger, entreprises publiques et privées, groupements syndicaux ou professionnels, sociétés savantes, directions de ministères, etc...

Enfin le déroulement des Journées dites « sectorielles », sortes de minicolloques préparatoires, au cours desquels le débat a porté sur des questions plus techniques, telles que la « robotique », « l'informatique », la « pharmacologie », ou des problèmes spécifiques tels que « la place des sciences humaines dans la société d'aujourd'hui » ou « les relations entre l'art et la science ».

Dans le même temps, et comme le ministre J.-P. Chevènement l'a rappelé, se déroulaient les nécessaires discussions préparatoires à la mise en forme de la loi d'orientation et de programmation.

Ceci permet de mesurer l'ampleur de la tâche [...]. Ainsi, monsieur le président de la République, la science et la technologie françaises, et avec elles l'ensemble du pays, abritent un immense espoir! Un potentiel considérable de créativité et d'innovation se fortifiant de la sève de l'histoire de tout un peuple est à notre disposition, véritable gisement de savoir. C'est la chance de notre pays et, peut-être avec elle, celle de nombreux autres. [...]

Souhaitons que ce Colloque, auquel votre présence apporte tant de poids, satisfasse l'espoir que chacun y a placé, qu'il soit un vrai commencement et nous aide à faire le choix pour l'avenir, à la mesure d'un pays libre et ambitieux, le choix du courage, de la sagesse et de la démocratie.»



FIGURE 1. Réunion d'organisation du colloque, 1981. De gauche à droite : François Gros, Jean-Pierre Chevènement, Philippe Lazar et Pierre Papon. © Michel Depardieu/Inserm, tous droits réservés.

3. Les modalités ultérieures d'engagement politique de François Gros

Après la période du Colloque, François Gros, conseiller du Premier ministre Pierre Mauroy, a œuvré en relation étroite avec le ministère de la Recherche et de la Technologie pour que les principales conclusions du colloque soient prises en compte dans la Loi du 15 juillet 1982 « d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique de la France » qui fut fondatrice de toute l'organisation de la recherche publique et de ses applications dans notre pays.

François Gros devait ensuite poursuivre son action de savant engagé en tant que conseiller du nouveau Premier ministre et qu'éminent Secrétaire Perpétuel de l'Académie des Sciences. Il a aussi active-

ment contribué à promouvoir la coopération scientifique de la France avec le Japon, le Proche-Orient et les pays en développement.

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 celle de leurs organismes.

Références

- [1] F. Gros, F. Jacob, P. Royer, *Sciences de la vie et société – Rapport au Président de la République*, Éd. La documentation française, Paris, 1979, 287 pages.
- [2] F. Gros, « Avant-propos », in *Actes du Colloque National Recherche et Technologie*, Éd. Seuil, Paris, 1982, p. 222.



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

François Gros : un coeur intelligent et bon qui ne savait pas dire non

Marie-Hélène Buc^a

^a Hôpital Henri-Mondor (en retraite), Créteil, France

Courriel : mhbuc@wanadoo.fr

Résumé. J'invoque ici quelques moments privilégiés dans mes interactions avec François : pour l'obtention d'une subvention à une ONG; lors de ma participation aux travaux du COPED; lors de mon retour à la médecine hospitalière, son soutien pour l'écriture et la publication de livres donnant la parole aux patients.

Mots-clés. Drépanocytose, RDC, Dépistage néonatal, Subventions, Forums du COPED.

Publication en ligne : 19 décembre 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

Entrée à l'Institut Pasteur en septembre 1962 pour un stage qui devait être bref, j'y ai travaillé pendant 33 ans.

J'avais à l'époque quitté la médecine et la préparation de l'Internat, fascinée par les cours donnés à la faculté des sciences par Jacques Monod. C'est dans son service, où il m'accepta (malgré m'avait-il dit, « mon appartenance à la médecine et au sexe féminin ») que j'ai préparé une thèse de sciences sous la direction de mon mari Henri Buc. J'ai ensuite émigré dans le laboratoire de François Jacob, que j'ai quitté en 1992.

Je ne décrirai pas ici le magnifique parcours de François Gros, tour à tour éminent chercheur qui attirait autour de lui nombre de grands scientifiques, et qui collaborait avec les meilleurs spécialistes internationaux de l'époque; puis directeur général de l'Institut Pasteur, professeur au Collège de France, membre de l'Académie des sciences, dont il deviendra le secrétaire perpétuel, et conseiller scientifique de François Mitterrand.

De fait, durant toute cette période, je le connaissais à peine.

Ce n'est que depuis ma retraite, au début des années 2000, que j'ai eu la grande chance d'interagir avec lui, interaction qui a duré jusqu'à sa disparition.

Je citerai trois moments qui ont été particulièrement importants pour moi :

(1) Mes nouveaux investissements me rapprochaient de la médecine et de l'Afrique. Je participais alors activement à une association médicale franco-africaine qui souhaitait organiser en République Démocratique du Congo un dépistage néonatal de la drépanocytose. Cette maladie génétique, la plus fréquente au monde, effroyablement douloureuse et potentiellement mortelle chez les homozygotes (les petits enfants atteints dépassant rarement l'âge de cinq ans en Afrique) est liée à une mutation d'un gène codant pour une des chaînes de l'hémoglobine. Pour entreprendre ce dépistage, il fallait nous doter d'équipement spécialisé, et obtenir un financement. Sur la suggestion de Stuart Edelstein, membre du conseil scientifique de l'association — qui venait de publier un livre, *Biologie d'un mythe*, concernant les implications culturelles de la drépanocytose — j'ai pris contact avec François Gros en 2004. Celui-ci, alors secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, a été un rapporteur bienveillant du projet que j'avais soumis à l'Académie. Grâce à lui, nous avons obtenu d'importantes subventions deux années successives.

(2) Puis François Gros m'a généreusement associée au COPED (comité pour les Pays en développement) qu'il avait créé en 1996 au sein de l'Académie. Afin de promouvoir des échanges scientifiques avec les pays d'Afrique du Nord et d'Afrique subsaharienne, le COPED organise des forums axés sur des problèmes spécifiques (dans le domaine de la science, de la santé, des ressources énergétiques, de la démographie, etc.). J'ai participé à deux d'entre eux, François m'ayant demandé d'en rédiger les actes. Ce lourd travail m'a permis de rencontrer des responsables africains, universitaires, scientifiques, membres des Académies, et de prendre conscience de leurs problèmes et des avancées possibles, dans le contexte de chaque pays. Le forum de 2009 était centré sur l'éducation, depuis l'enseignement primaire jusqu'à l'Université. Le forum de 2011 avait pour titre : « Eau, santé, agriculture en Afrique ». Les participants s'étaient efforcés de dresser un état des lieux concernant les ressources en eau dans leur pays. En parallèle, les chercheurs français et africains avaient rapporté des approches méthodologiques de pointe pour l'assainissement et la prévention des risques.

Ma participation aux travaux du COPED a duré près de trois ans; elle m'aura permis de me consacrer désormais à des investissements plus humains que ceux qu'offre la recherche pure. Très progressivement, en écoutant et en travaillant aux côtés de François, j'avais fait vraiment sa connaissance. J'avais apprécié son amour désintéressé de la science, son action souvent harassante pour rendre les forums utiles dans leurs retombées, et cela dans des domaines souvent éloignés de sa formation initiale.

(3) C'est alors que j'ai fait un retour vers la médecine en privilégiant ses aspects socio-culturels, en interaction avec le professeur Frédéric Galactéros. Celui-ci, grand spécialiste de la maladie drépanocytaire, m'avait demandé de recueillir le témoignage des patients sur leur vécu, leur ressenti, leurs mé-

thodes pour gérer au mieux les interactions entre leur travail et leur maladie. Ces entretiens ont fait l'objet

d'un livre, intitulé *La maladie génétique au quotidien. La drépanocytose, histoires de vies*. Là encore, l'interaction avec François a apporté beaucoup : il nous a encouragés à maintenir ferme l'esprit de notre approche (donner la parole à ceux qui ne parlent pas d'ordinaire); il relisait mes textes, faisait des suggestions pour rendre le livre plus accessible. Il a écrit une belle préface pour ce premier livre et a aidé à sa publication aux Presses Universitaires de France.

Mon lien avec François Gros a perduré. Bien souvent, et jusqu'à la fin, j'ai franchi la porte de son nouveau bureau, quai Conti, en haut de la tour où l'on était à la fois tout proche du Louvre et du ciel. Je le tenais au courant de mes nouveaux projets auprès des patients drépanocytaires. Mais nos conversations étaient souvent plus personnelles. Je lui disais mes questionnements. Il me disait les nombreuses sollicitations dont il était l'objet, auxquelles il tentait de répondre. Nous parlions du monde qui nous entoure...

François avait un don très rare et très précieux : celui d'accueillir toutes sortes de gens et de les écouter avec bienveillance, faisant affleurer le meilleur de ce qui est en eux. Avec sa modestie habituelle, il me disait « n'avoir été qu'un impresario ». Bien au contraire, et nous en avons la profonde conviction Henri Buc et moi-même, ce cœur intelligent et généreux qui ne savait pas dire non, a été le socle et le moteur d'une vision humaniste de la science.

Après avoir parlé avec lui, je quittais l'Institut de France dans un état d'esprit serein. C'était devenu une tradition, je m'engageais sur le pont des Arts, puis traversais la Cour carrée du Louvre dans l'allégresse.

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.



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

François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

Jean-François Bach^{†,a}

^a Académie des sciences, Paris, France

Courriel : Jean-francois.Bach@academie-sciences.fr

Résumé. François Gros a été secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences de 1991 à 2000. Son immense culture scientifique, son activité incessante pour le développement des relations internationales en particulier vers les pays en développement, et sa personnalité exceptionnelle ont grandement contribué à la modernisation et au rayonnement de l'Académie.

Mots-clés. François Gros, Académie des sciences, Secrétaire perpétuel.

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 : 26 janvier 2024, Publication du numéro : 29 mars 2024

J'ai rencontré François Gros en 1976 lorsque nous nous sommes retrouvés tous les deux à dîner à Moscou en route pour un voyage interminable qui nous conduisit à Tachkent, Vientiane puis Hanoi où nous fûmes reçus par le Premier ministre Phan van Dong et le général Giap. C'était le début d'une grande amitié qui resta sans faille jusqu'à la fin.

François Gros était alors professeur au Collège de France et directeur de l'Institut Pasteur. L'année suivante, il fut élu correspondant de notre compagnie puis membre en 1979. Il fut élu secrétaire perpétuel en 1991, prenant la suite d'Alfred Jost prématurément disparu. Il aimait raconter qu'il accepta cette fonction après y avoir été incité lors d'une conversation devant les magnolias de la seconde cour avec Jean Hamburger dont nous connaissions la force de persuasion dont je peux témoigner à titre personnel.

Son mandat durera 10 ans (10 juin 1991–31 décembre 2000), 10 années de bonheur mais aussi de travail et d'investissements considérables. François Gros contribua de façon majeure à la rénovation et

à la modernisation de notre Académie, tant par les nombreuses actions scientifiques qu'il anima que par l'évolution de nos activités qui conduisit en 2003 à la réforme des statuts menée par Jean Salençon et Roger Monnier, avec l'appui de Claude Allègre alors ministre de l'Éducation nationale. La réforme ne fut finalisée que trois ans après la fin de son mandat mais François Gros joua un rôle très important dans l'évolution des idées qui commandèrent le succès de cette réforme d'importance majeure. En fait, la fin de son mandat ne l'empêcha pas, comme secrétaire perpétuel honoraire, de poursuivre son engagement au service de l'Académie. Faut-il rappeler qu'il continua à venir quotidiennement à son bureau de l'Académie alors qu'il venait d'avoir 96 ans, toujours habité par ses engagements et sollicité de toute part pour son expérience et la profondeur de ses avis.

En collaboration étroite avec Paul Germain, puis avec Jean Dercourt, il favorisa le développement du comité des Applications de l'Académie des sciences, le CADAS, qui donna naissance quelques années après à l'Académie des technologies. De façon plus générale il s'entendit très bien avec Jean Dercourt, secrétaire perpétuel de la première division, dont il re-

[†] Décédé.

connaissait lui-même la complémentarité de la personnalité, du tempérament et des intérêts. Il s'entendit aussi de façon étroite avec les 5 présidents qui se succédèrent : Jean Hamburger, Jacques Friedel, Marianne Grunberg-Manago, Jacques-Louis Lions et Guy Ourisson.

L'activité de François Gros comme secrétaire perpétuel fut essentiellement d'ordre scientifique, mettant à disposition de l'Académie son immense culture et son esprit de synthèse. Il participa activement au renouveau des *Comptes Rendus* dans les séries de biologie et de chimie avec Pierre Buser, Jean Rosa, Michel Tellier et François Mathey. François Gros fut le premier à ouvrir le vaste champ des relations entre la science et la société en créant un comité dont il me fit l'amitié de me confier la présidence. Quelques années plus tard, ce comité devint le comité Science, éthique et société.

François Gros anima et, en fait, rédigea en grande partie lui-même de nombreux rapports sur la science et la technologie que l'Académie produisit pendant cette période. Il fut tout particulièrement impliqué dans la préparation d'un rapport exceptionnel sur le génome dans lequel il put exprimer la profondeur de sa culture et de sa pensée, *Développement et application de la génomique* [1]. Mais on peut citer également les rapports sur la physiologie animale et humaine, le monde végétal, les plantes génétiquement modifiées ou le médicament.

En 2006, il coordonna personnellement un grand rapport intitulé *Science et pays en développement* [2], sujet qui tenait particulièrement à cœur au pasteurien qu'il était.

Il s'attacha à créer des liens étroits entre l'Académie et les pouvoirs publics. C'est ainsi que le président de la République Jacques Chirac saisit l'Académie sur le vaste sujet du développement attendu de la science dans les premières décennies du XXI^e siècle, tout particulièrement pour ce qui concerne l'environnement et le cadre de vie, les sciences de l'information et la santé. Il créa le comité 2000 dont il confia la présidence à Jacques-Louis Lions. La rédaction de ce rapport créa un grand engouement chez tous ceux qui y participèrent et tous les membres de la délégation qui vint remettre le rapport au président à l'Élysée en gardèrent un souvenir ému. S'agissant toujours des rapports avec les pouvoirs publics, il faut mentionner les avis extrêmement fréquents qui étaient alors demandés à l'Académie par les minis-

tères, l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques, parfois aussi par le Sénat, le Conseil économique et social, etc.

Il s'investit dans l'organisation de nombreux colloques de haut niveau, en particulier sur les Lumières, avec l'Académie des sciences allemande, la Leopoldina, ainsi que sur la biologie et les pays en développement. François Gros développa d'ailleurs de grands efforts pour se rapprocher des Académies étrangères, les grandes Académies européennes en particulier l'Académie allemande avec laquelle fut créé le prix Humboldt mais aussi les Académies des pays en développement, dans le cadre de la création du comité des Pays en développement (le COPED).

Ses nombreuses relations personnelles permirent d'engager des collaborations de grand intérêt. C'est ainsi qu'il développa une coopération étroite avec l'institut Weismann des sciences qui conduisit avec Robert Parienti à la création de la FIRAS (Fondation internationale pour le rayonnement de l'Académie des sciences) qui lui permit de lever des fonds importants venant soutenir son action au COPED mais aussi pour la rénovation de la maison de Pasteur à Arbois, qui coïncida avec une cérémonie importante célébrant le centième anniversaire de la mort de Louis Pasteur. Dans un autre registre, il collabora étroitement avec Alain Mérieux avec qui il avait développé une grande amitié. Il participa activement aux travaux du conseil d'administration de la Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux à l'Institut de France et à la mise en place d'un prix prestigieux permettant de soutenir de façon très efficace la recherche sur les maladies infectieuses dans les pays en développement.

Je n'évoquerai pas ici ses contributions scientifiques majeures, j'insisterai simplement sur la modestie avec laquelle il en parlait, une modestie qui n'empêchait pas une grande détermination. Dans un milieu scientifique qui n'est pas toujours bienveillant, je n'ai jamais entendu de critique concernant sa personne ou ses activités. Je voudrais plutôt insister sur sa grande humanité, sa bonté, sa générosité, sa disponibilité exceptionnelles, tant vis-à-vis de ses amis, ses collègues, français ou étrangers, mais aussi du personnel de l'Académie, qui avait appris à s'adresser à lui pour les problèmes les plus divers. Comme il le disait avec humour, son problème était de ne pas oser contredire ses interlocuteurs. Sa personnalité rayonnante était telle que nous avons le

sentiment qu'il est toujours parmi nous et qu'il doit continuer à nous inspirer.

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] « Développement et application de la génomique — L'après-génome », 1999, dir. François Gros, rapport scientifique, Académie des sciences.
- [2] « Sciences et pays en développement : Afrique subsaharienne francophone, Académie des sciences », 2006, dir. François Gros, rapport scientifique.



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

Science et développement : l'action de François Gros au COPED

Pierre Auger^{✉,*,a} et Michel Delseny^{✉,b}

^a UMI 209 UMMISCO, Centre IRD Île de France, 93140 Bondy et Sorbonne Université, Paris, France

^b Laboratoire Génome et Développement des Plantes, UMR 5096 UPVD-CNRS, Université de Perpignan Via Domitia, 56 av Paul Alduy, 66860 Perpignan, France
Courriel: pierre.auger@ird.fr (P. Auger)

Résumé. Cet article est un hommage à l'action de François Gros au sein du COPED (comité des Pays en voie de développement) qu'il a créé en 1997 et animé jusqu'en 2017. Le COPED a pour objectif de réfléchir aux problèmes scientifiques majeurs posés aux pays en développement et de tenter de leur apporter des solutions en partenariat avec eux. Ses actions se sont concrétisées par l'organisation de mini-forum de réflexion, d'ateliers, de colloques internationaux et de rapports à destination des gouvernants et des tutelles. Sans être exhaustif, nombre d'actions menées par François Gros, ou à son initiative, sont décrites dans des domaines aussi divers que la santé, la chimie, l'agronomie, l'énergie, les mathématiques appliquées, la gestion des ressources naturelles et de la biodiversité, ou encore l'éducation, la formation et le rôle des femmes dans le développement durable des sociétés africaines. La diversité de ces préoccupations illustre bien l'étendue des domaines dans lesquels François Gros voyait un impact possible de la science, au service du développement.

Mots-clés. Hommage à François Gros, Sciences et développement, COPED.

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 : 19 décembre 2023, *Publication du numéro* : 29 mars 2024

1. Introduction

L'Académie des sciences a toujours été activement engagée dans divers échanges scientifiques et programmes collaboratifs avec les pays en développement. C'est dans ce contexte que François Gros, alors secrétaire perpétuel, crée en 1997 le comité pour les Pays en développement (COPED) au sein de la délégation aux Relations internationales de l'Académie des sciences, dans le but de promouvoir le partenariat scientifique avec les pays en développement,

principalement africains. Le comité des Pays en développement a pour ambition de contribuer, grâce au progrès scientifique, à la résolution de problématiques planétaires majeures. François Gros en a assuré la présidence pendant plus de 20 ans depuis l'origine jusqu'à 2017 et a continué à participer à ses activités jusqu'aux derniers mois de sa vie.

* Auteur correspondant.

2. Le COPED et ses missions telles que les a définies François Gros

Dès sa création, François Gros définit les missions du COPED. Sa mission principale est de constituer au sein de l'Académie des sciences un groupe permanent de réflexion, d'information et d'action concernant les grands enjeux scientifiques dans les pays en développement. Pour François Gros, le COPED se doit également d'encourager des partenariats scientifiques concrets avec et pour les pays en développement, de promouvoir l'enseignement des sciences et de soutenir des projets de recherche scientifiques au sud.

L'action du COPED doit permettre de soutenir et d'aider à l'émergence de communautés scientifiques dans les pays en développement sur des questions fondamentales telles que les problématiques liées à la nutrition, à la gestion de l'eau ou à la prévention des maladies infectieuses et de la mortalité infantile, au changement climatique, aux énergies, ou encore à la biodiversité, et tout particulièrement en Afrique. À côté de ces questions scientifiques, le COPED s'intéresse au rôle des femmes dans le progrès des sociétés africaines et aux problématiques de la formation professionnelle de cadres. Enfin le COPED établit une synergie et consolide les relations entre les organisations nationales et internationales dédiées au développement, notamment en renforçant les liens avec les directions des organismes de recherche et les départements consacrés aux problématiques de développement au sein de la Commission européenne.

Le COPED a été conçu par François Gros, dès l'origine, comme un comité scientifique de l'Académie des sciences à part entière avec un spectre très large de disciplines scientifiques impliquées. Il a souhaité que le COPED ne se limite pas à quelques champs disciplinaires de prédilection. François Gros était conscient de la nécessité d'impliquer tous les domaines scientifiques dans une approche résolument multidisciplinaire. Le rapport *Science et pays en développement* de 2006 [1], dont il a été le coordinateur, est particulièrement révélateur de cette approche. À l'époque, François Gros avait su convaincre un grand nombre de membres de l'Académie appartenant à diverses disciplines à y contribuer.

L'un des principaux moyens mis en œuvre par François Gros pour soutenir les communautés scientifiques des pays en développement a été d'organi-

ser avec elles des mini-forums et des colloques internationaux. À l'occasion d'une conférence organisée au Maroc sur les mathématiques pour le développement en 2017, il écrivait au secrétaire perpétuel de l'Académie Hassan II des sciences et des techniques du Maroc, le professeur Omar Fassi-Fehri :

« Ce soutien passe par l'organisation de mini-forums et d'importants colloques franco-africains en Afrique même (Sénégal, Bénin...), lesquels ont connu une forte participation. La plupart de ces rencontres ont reçu un soutien important, non seulement de la part de la délégation aux Relations internationales de l'Académie des sciences, mais aussi de grands établissements de recherche nationaux (CNRS, Inserm, IRD, INRAE, CIRAD, Institut Pasteur, Muséum national d'histoire naturelle, etc.). »

Ces mini-forums permettent d'inviter quelques scientifiques africains à présenter la situation de leurs problèmes aux membres du COPED et aux acteurs des différentes institutions françaises concernées. Ils sont souvent le prélude à une manifestation plus importante, de nature internationale, organisée dans un pays africain, en partenariat avec les institutions locales et avec le soutien financier de différents mécènes.

3. Sciences et développement : l'action de François Gros au COPED

La liste des actions et des colloques organisées par le COPED depuis sa création est impressionnante. Elle est disponible en consultant la plaquette du COPED sur le site de l'Académie des sciences.¹ Seuls quelques exemples seront présentés dans les paragraphes suivants. Ces actions peuvent être regroupées autour de quatre axes scientifiques majeurs, en cohérence avec les Objectifs de développement durable (ODD) définis depuis par l'ONU. Un premier axe concerne la santé des populations, le bien-être et l'éducation à la santé, ainsi que les droits des populations en liaison avec les ODD 2, 3, 4 et 5. Un second axe concerne la biodiversité, l'environnement et la gestion des ressources naturelles renouvelables

¹<https://www.academie-sciences.fr/fr/Codeveloppement/coped.html>.

en lien avec les ODD 12, 13, 14 et 15. Un axe plus fondamental concerne les disciplines scientifiques particulièrement impliquées au COPED comme les mathématiques, l'informatique, les sciences physiques et chimiques, les sciences de l'univers appliquées à des problèmes de développement en lien avec les ODD 6, 7 et 9. Enfin un dernier axe concerne la formation et l'éducation.

3.1. *Santé des populations, éducation à la santé et droits des femmes*

Le premier axe, portant sur la santé des populations, le bien-être et l'éducation à la santé et les droits, a constitué un axe majeur et fondamental pour François Gros.

Dès 2001, il organise avec Georges Pedro un mini-forum sur les recherches scientifiques en relation avec la mise en valeur et la sécurité alimentaire des pays tropicaux, en partenariat avec l'Académie d'agriculture de France. En 2002, un mini forum se tient en partenariat avec l'Institut Pasteur sur la recherche scientifique et l'amélioration de la santé dans les pays en voie de développement ; a lieu en 2006, un mini-forum sur la hausse de la mortalité infantile en Afrique ; un autre est organisé en 2011, en partenariat avec le GID (Groupe inter-académique pour le développement) sur les problématiques liées à l'eau, la santé et l'agriculture. En 2015, un important colloque international toujours en partenariat avec l'Institut Pasteur est organisé sur l'épidémie Ebola en Afrique : « Targeting Ebola. Scientific bases and applications ».

En 2019, une séance d'hommage au Professeur Ogobara Doumbo, récemment disparu, est organisée par le COPED et la Fondation Mérieux à la Fondation Simone et Cino Del Duca. François Gros connaissait bien Ogobara Doumbo qui était épidémiologiste au Mali, très reconnu pour ses travaux scientifiques sur la lutte contre le paludisme. Il lui avait remis sous la coupole en 2007 le prix Christophe Mérieux. Le paludisme est la parasitose la plus grave en Afrique subsaharienne avec, selon l'OMS, plus de 90 % des 400 000 décès annuels recensés dans le monde. Le professeur Ogobara Doumbo avait fondé avec l'entomologiste Yéya Touré le Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) à Bamako, un dispositif d'excellence doté d'un réseau de villages sentinelles.

François Gros a toujours été très sensible aux droits des minorités et des populations dans les pays en développement. Avec Henri Léridon, il rédige en 2015 un rapport sur la démographie africaine. C'est dans ce cadre qu'il engage le COPED dans un important forum international portant sur le thème « Femmes et Développement Durable en Afrique ». Ce colloque est organisé par le réseau des Académies des sciences africaines, le NASAC, en 2018 à Dar-es-Salaam en Tanzanie avec l'appui et le soutien important de l'Académie des sciences et du COPED ainsi que de la Fondation Bill et Melinda Gates. Ce forum s'intéresse aux effets prévisibles résultants de la poussée démographique observée sur ce continent sous les angles socio-économique et sanitaire, ou encore en termes d'éducation et d'accès des jeunes à l'emploi. L'Afrique francophone, anglophone et lusophone y étaient représentées. À l'issue de ce forum, une *Déclaration de Dar es Salaam* est élaborée par le NASAC avec les 170 participants africains du forum, à l'attention des gouvernements africains, de l'Union africaine et des partenaires internationaux, accessible en ligne [2]. Cet appel à l'action vise à promouvoir l'autonomisation des femmes en Afrique, et leur participation à toutes les échelles d'intervention économique, sociale et politique des nations africaines.

3.2. *Environnement, chimie, agronomie, biodiversité et gestion des ressources naturelles renouvelables*

De nombreuses manifestations ont été organisées par le COPED sous l'impulsion de François Gros, concernant ces thèmes scientifiques. En 2012 un colloque panafricain, regroupant près de 300 participants, est organisé à Dakar avec l'Académie nationale des sciences et techniques (ANST) du Sénégal. L'objectif scientifique est de faire mieux connaître les succès de la recherche africaine et notamment de faire un vaste état des lieux lors de la mise en œuvre du Plan d'action consolidé pour la science et la technologie (S&T) en vue du développement de l'Afrique. Des sessions ont porté sur la santé, l'agriculture, l'eau et l'environnement, l'énergie, les applications des mathématiques et de l'informatique [3].

En 2015, François Gros organise à Cotonou, avec Robert Guillaumont un important colloque panafricain-paneuropéen portant sur le thème



FIGURE 1. François Gros lors du colloque de Cotonou portant sur « Chimie et Ressources Naturelles » en 2015. Crédit photographique : COPED. Tous droits réservés.

« Chimie et ressources naturelles », avec l'Académie nationale des sciences, arts et lettres du Bénin (ANSALB). La Figure 1 montre François Gros lors de son intervention au colloque de Cotonou qui a été son dernier déplacement en Afrique dans le cadre du COPED. Un numéro spécial des *Comptes Rendus Chimie, Chemistry and natural resources* sera publié à l'issue de cet important colloque. Par la suite, en 2019, toujours aux côtés de Robert Guillaumont, il impulse l'organisation d'un colloque international portant sur « La chimie face aux défis sanitaires et environnementaux en Afrique » qui s'est tenu à Brazzaville avec l'Académie nationale des sciences et techniques du Congo (ANSTC). Ce colloque international a permis de partager et de promouvoir aussi largement que possible les connaissances et les conditions d'utilisation d'une chimie maîtrisée et responsable, en abordant les méthodologies, les réglementations et le contrôle des dérives. Un intérêt particulier a été apporté aux enseignements et aux formations permettant le partage des connaissances et des pratiques de la chimie pour faire face aux défis sanitaires et environnementaux en Afrique. Les thèmes retenus ont concerné le traitement des eaux et des effluents, la potabilité, le recyclage des déchets et l'hygiène, qui constituent des enjeux majeurs pour les populations africaines concernées.

En 2021, un colloque international, initié par François Gros, au Burkina Faso sur la « Protection des cultures contre les pathogènes en Afrique sub-

saharienne » est organisé par Michel Delseny et Christophe Brugidou (IRD) à Ouagadougou. Ce colloque avait pour objectif de faire le point sur les stratégies actuelles liées aux enjeux de la protection des végétaux en Afrique subsaharienne et de concevoir/renforcer les mécanismes et les actions d'amélioration pour la prise en charge efficace et durable des principaux bioagresseurs. Ce colloque a réuni environ 150 participants de pays d'Afrique et une vingtaine de français y ont assisté en visioconférence, en raison des conditions sanitaires et sécuritaires. Ce colloque s'inscrivait dans une série de plusieurs mini-forums consacrés aux questions touchant à l'agronomie, aux biotechnologies végétales, et aux problèmes de nutrition et d'alimentation qui se sont tenus à Paris et à Montpellier en 2001, 2008 et 2009 et 2018.

Dans le domaine de la biodiversité, un mini-forum et un atelier ont été organisés en 2011 et 2012 par Philippe Taquet, pour faciliter l'accès des scientifiques africains aux collections et données hébergées dans diverses institutions européennes. L'écologie et la gestion des forêts équatoriales africaines a fait l'objet d'un mini-forum en 2018, en marge d'un colloque international de la société internationale d'écologie tropicale, avec la perspective d'organiser en Afrique un colloque international sur ce sujet important. Malheureusement, la situation politique dans les divers pays pressentis n'a pas permis à ce jour de réaliser ce projet.

3.3. *Energie, mathématiques appliquées au développement et informatique*

Les questions énergétiques ont, dès le début, fait l'objet d'une attention particulière du COPED. En effet un premier mini-forum est consacré à l'énergie photovoltaïque en 1998. Il sera suivi d'un autre, en 2004, organisé par Ionel Solomon, sur le thème « Défi énergétique et climat ». L'énergie fait également l'objet d'une session du colloque de Dakar en 2012 et a fait récemment l'objet d'un mini-forum à la Fondation Simone et Cino del Duca fin 2022. La gestion de l'énergie fait appel à des outils mathématiques et de modélisation. Ces outils sont également importants dans le domaine de la santé, en particulier avec l'épidémiologie ou encore dans le domaine de la gestion des ressources naturelles.

François Gros était conscient du caractère particulier et de l'importance des mathématiques, tout particulièrement des applications dans les sciences de la vie. Les mathématiques constituent une discipline à part dans les pays en développement avec une communauté importante et très active notamment en Afrique car elle ne nécessite pas de dispositifs expérimentaux coûteux. Le rapport de 2006, qui reste d'actualité, comporte déjà un important chapitre sur les mathématiques et les technologies de l'information et de la communication. A l'occasion de l'organisation de la conférence « Mathématiques appliquées au développement » (MADEV) organisée au siège de l'Académie Hassan II des sciences et des techniques à Rabat en 2017, François Gros écrit :

« Je tiens à rendre ici un hommage particulier à Jean-Pierre Kahane qui a très fortement contribué au sein du COPED pendant de nombreuses années à animer et à développer cette thématique fondamentale en contribuant au succès d'un important forum : "Convergences franco-maghrébines en mathématiques" en 2007 et d'un second forum "convergences franco-vietnamiennes en mathématiques, en informatique et en mécanique" en 2010. »

Cette conférence MADEV s'est intéressée aux applications des mathématiques en épidémiologie, en gestion des ressources halieutiques, à la biodiversité des plantes, à la santé, à l'économie et à l'énergie. Elle a permis de réunir plus de 350 participants de toute l'Afrique. De nombreux doctorants et jeunes chercheurs africains ont été pris en charge par le COPED.

Une seconde conférence MADEV a été organisée par l'Académie nationale des sciences et techniques du Sénégal (ANSTS) et le COPED à Dakar en 2019, sur le thème « Outils et méthodes de la théorie du contrôle appliqués à l'énergie, à l'épidémiologie et à l'eau » avec le concours de Jean-Michel Coron et d'Olivier Pironneau.

3.4. *Enseignement et formation*

À côté des actions strictement scientifiques, François Gros a constamment œuvré pour promouvoir la formation des scientifiques et des cadres des pays africains, en particulier des jeunes. Cela s'est traduit également par l'organisation de plusieurs mini-forums ou d'ateliers. Citons-en quelques-uns : enseignement des sciences en 2003, formation universitaire et pays en voie de développement, en 2004, pratiques et métiers de la recherche en 2009. Témoin de ce souci pour l'éducation, le colloque de 2012 à Dakar était intitulé « Les technologies éducatives en relation avec le développement de l'Afrique ». Dans chacun des colloques internationaux qui ont été organisés en Afrique, il a toujours veillé à ce qu'un volet formation de cadres techniques et supérieurs figure dans les programmes et les recommandations finales. L'Académie des sciences a financé les frais de déplacement et de séjour de jeunes doctorants et jeunes chercheurs pour participer aux colloques internationaux et a mobilisé des financements de l'Agence universitaire de la francophonie dans ce but. Dès le début, François Gros a imposé la règle de la gratuité pour participer à ces colloques, à charge pour les organisateurs de lever les fonds nécessaires.

Un atelier d'appui à la rédaction d'articles scientifiques pour les chercheurs et étudiants africains a été organisé en 2011 par Guy Baudin de Thé, avec le soutien du COPED et de l'IAP. Dans le même ordre d'idées, François Gros a organisé en 2012 un atelier avec le NASAC pour améliorer les stratégies de communication des Académies des sciences africaines, auquel ont participé des personnels administratifs des Académies du NASAC et du personnel de l'Académie des sciences. Il a également pris une part active à l'organisation d'AEMASE (African European Mediterranean Academies for Science Education). Odile Macchi y a représenté le COPED et l'Académie des sciences en participant aux deux premiers colloques,

à Rome en 2014 et à Dakar en 2015. Elle a organisé la troisième conférence AEMASE à l'Académie des sciences en 2017.

François Gros tenait absolument à ce que chaque colloque soit placé sous le patronage ou le parrainage des hautes autorités politiques et scientifiques des pays organisateurs. L'accent était mis sur la participation de jeunes chercheurs africains. L'apport des colloques devait permettre de prendre connaissance des avancées scientifiques et du travail conduit dans les laboratoires africains et français mais surtout de permettre des discussions d'où peuvent naître des collaborations spontanées. Chaque colloque a donné lieu à un recueil des résumés, à un compte rendu et/ou à des recommandations, les documents étant approuvés sur place avec les partenaires impliqués. François Gros a toujours participé avec grand intérêt aux conférences et aux manifestations d'amitié de nos hôtes. Il rencontrait les présidents des Académies africaines qui étaient souvent ses amis ainsi que les nombreuses personnalités qu'il connaissait dans la communauté scientifique. Il aimait discuter avec les jeunes chercheurs. Il était toujours très persuasif et il a entraîné beaucoup d'entre nous à participer aux actions du COPED. Un comité de Suivi international est de plus mis en place, après chaque colloque, composé de membres du COPED, des Académies ou institutions africaines organisatrices et d'un représentant de chaque pays participant. Ce comité émet des recommandations à destination des décideurs. François Gros était particulièrement attaché à ce que des recommandations résultent de ces réunions et soient transmises aux tutelles.

4. Le COPED dans la continuité de l'action de François Gros

François Gros est devenu président honoraire du COPED en 2017. Il a néanmoins continué à y être très actif en assistant à toutes nos réunions. Il intervenait avec une très grande courtoisie et un esprit de synthèse tout à fait remarquable. Il a ainsi continué à fortement contribuer aux choix stratégiques et aux orientations du COPED. Il a toujours su attirer de jeunes consœurs et confrères à participer aux travaux du COPED en les incitant à engager de nouvelles actions dans leurs domaines respectifs. Le COPED se doit de poursuivre son action de diffusion auprès des membres de notre Académie, notamment celles et

ceux nouvellement recrutés. François Gros avait organisé plusieurs colloques de réflexion et de prospective portant sur la science au service du développement à l'Académie afin de faire émerger les grands enjeux scientifiques pour le développement et de déterminer l'action du COPED pour les années à venir. Il avait notamment permis le renforcement des relations entre l'Académie des sciences et la communauté scientifique des pays en développement tout particulièrement les Académies des sciences de ces pays.

En 2007, le Groupement inter-académique pour le développement (GID) est créé par André Capron avec le concours de François Gros. Le GID est une association internationale fédérant plusieurs Académies de l'Europe du Sud, de Méditerranée et d'Afrique. Le GID a pour ambition de « mobiliser les savoirs au service d'un véritable co-développement euro-africain ». Le COPED a quant à lui développé son action pour la science au service du développement en Afrique et principalement en Afrique subsaharienne. François Gros a cependant toujours souhaité maintenir des liens étroits entre le COPED et le GID. André Capron était assidu aux réunions du COPED, ainsi que Catherine Bréchnac qui y assistait par la suite pour y représenter le GID.

L'action du COPED au cours de ces quelques vingt-cinq années d'existence a profondément marqué la communauté scientifique africaine en lui offrant un lieu de rencontre et de réflexion, en favorisant ses contacts avec les chercheurs français. Nombre de jeunes chercheurs africains ont fait leurs premiers pas, au niveau international en participant aux colloques organisés en partenariat entre le COPED et les institutions de leur pays. Le COPED a ainsi contribué au développement et à l'émergence d'une recherche scientifique en Afrique au service d'un développement durable en établissant des rapports d'égalité et de confiance avec les chercheurs africains. Cet héritage de François Gros, le COPED se doit de le faire fructifier et de poursuivre son œuvre. La tâche sera difficile, tant l'immensité de sa culture, son aura scientifique et humaine étaient grandes et tant il n'avait pas son pareil pour mobiliser les soutiens financiers. Elle se complique aussi avec la situation politique, de plus en plus instable dans de nombreux pays, compromettant l'organisation de réunions scientifiques internationales en Afrique. L'Académie des sciences et

sa délégation aux Relations internationales, aura cependant à cœur de poursuivre cette œuvre, à la fois scientifique et humanitaire.

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] F. Gros, « Sciences et pays en développement : Afrique subsaharienne francophone », 2006, rapport scientifique, Académie des sciences.
- [2] Réseau des académies scientifiques africaines (NASAC), « Femmes et développement durable en Afrique », 2018, déclaration de Dar es Salaam, 10 mars 2018. En ligne. https://www.academie-sciences.fr/pdf/comite/DARdeclaration_fr.pdf (consulté le 17 octobre 2023).
- [3] F. Gros, A. L. Ndiaye, D. Ba, O. Macchi, « Science, enseignement et technologie pour le développement de l'Afrique », 2012, rapport scientifique, Académie des sciences.

Comptes Rendus

Biologies

Objet de la revue

Les *Comptes Rendus Biologies* sont une revue électronique évaluée par les pairs de niveau international, qui couvre l'ensemble des domaines des sciences de la vie. Ils publient principalement des numéros thématiques, mais également des articles originaux de recherche, des annonces préliminaires, des articles de revue, des mises en perspective historiques, des textes à visée pédagogique ou encore des actes de colloque, sans limite de longueur, en anglais ou en français. Les *Comptes Rendus Biologies* sont diffusés selon une politique vertueuse de libre accès diamant, gratuit pour les auteurs (pas de frais de publications) comme pour les lecteurs (libre accès immédiat et pérenne).

Directeur de la publication : Antoine Triller

Rédacteurs en chef : Jean-François Bach, Alain Chédotal, Pascale Cossart, Bernard Dujon, Jean-Dominique Lebreton, Antoine Triller.

Comité éditorial : Geneviève Almouzni, Thomas Bourgeron, Antoine Danchin, Michel Delseny, Daniel Ricquier, Jean Weissenbach.

Comité scientifique : Patrick Charnay, Rosa Cossart, Henri Décamps, Jean-René Duhamel, Jean-Marc Egly, Sonia Garel, Tatiana Giraud, Thomas Lecuit, Daniel Louvard, Isabelle Mansuy, Pierre Paoletti, Mathias Pessiglione, Jean-Philippe Pin, Frédéric Saudou, André Sentenac, Angela Sirgu, Hugues de Thé, Jean-Claude Weill, Eric Westhof.

Secrétaire scientifique : Isabelle Vallet

À propos de la revue

Toutes les informations concernant la revue, y compris le texte des articles publiés qui est en accès libre intégral, figurent sur le site <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Informations à l'attention des auteurs

Pour toute question relative à la soumission des articles, les auteurs peuvent consulter le site <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Contact

Académie des sciences
23, quai de Conti, 75006 Paris, France
Tél. : (+33) (0)1 44 41 43 72
CR-Biologies@academie-sciences.fr



Les articles de cette revue sont mis à disposition sous la licence
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

Biologies

Volume 346, n° S2, 2023

Special issue / Numéro thématique

A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology / *Un hommage à François Gros, un des pères de la biologie moléculaire*

Guest editors / 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)

Moshe Yaniv (Professeur honoraire à l'Institut Pasteur - Directeur de recherche émérite au CNRS - Membre de l'Académie des sciences)

Cover illustration / Illustration de couverture

Crédit photographique : Brigitte Eymann. Tous droits réservés.

Margaret Buckingham, Moshe Yaniv

A tribute to François Gros, a founding father of molecular biology: Foreword 1-1

Christine Petit, Philippe Kourilsky

François Gros (1925–2022) 3-8

Jean-Pierre Changeux

Travailler avec François Gros à l'Institut Pasteur : l'allostérie, le récepteur nicotinique et la biologie du futur 9-13

Moshe Yaniv

François Gros: from antibiotics to messenger RNA 15-19

Klaus Scherrer

Sixty years of life with François Gros 21-26

Margaret Buckingham

Messenger RNA in differentiating muscle cells—my experience in François Gros' lab in the 1970s and 80s 27-35

Adrian Minty

On learning molecular biology in François Gros' lab in the late 1970s and early 1980s 37-40

Benoît Robert

François Gros : Une personnalité de premier plan, un homme secret 41-43

Shin'ichi Takeda

Memories of Professor François Gros 45-49

Didier Montarras

Un bout de chemin avec François 51-53

Domenico Libri

Memories of a young student: the early days of splicing regulation with François Gros 55-57

Gillian Butler-Browne, Vincent Mouly

Our journey with François Gros 59-63

Monique Lazar

Le laboratoire de François Gros au Collège de France 65-68

Philippe J. Sansonetti

Vaccination ARN messenger (ARNm), modèle de transition de la biologie fondamentale à la médecine 69-74

Germano Cecere

Epigenetic and gene regulatory functions of small RNAs 75-77

Michel Elie Goldberg

François Gros, mon patron 79-84

Jean-Pierre Chevènement, Philippe Lazar, Pierre Papon, Louis Gallois

Hommage à François Gros, savant engagé 85-88

Marie-Hélène Buc

François Gros : un coeur intelligent et bon qui ne savait pas dire non 89-90

Jean-François Bach

François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences 91-93

Pierre Auger, Michel Delseny

Science et développement : l'action de François Gros au COPED 95-101

COURT REPORTERS & VIDEO SERVICES

DELIVERING THE BEST SERVICE TO OUR CLIENTS

CONTACT US TODAY FOR A FREE QUOTE

CALL 800-888-1234 OR VISIT US ONLINE

WE ARE YOUR PARTNER IN SUCCESS

YOUR SUCCESS IS OUR PRIORITY

TRUST US WITH YOUR BUSINESS

WE'VE GOT YOU COVERED

CALL US TODAY AT 800-888-1234

OR VISIT US AT [WWW.COURTREPORTERSANDVIDEO.COM](#)

WE'LL TAKE CARE OF YOU FROM START TO FINISH

CONTACT US TODAY FOR A FREE QUOTE

CALL 800-888-1234 OR VISIT US ONLINE

WE ARE YOUR PARTNER IN SUCCESS

YOUR SUCCESS IS OUR PRIORITY

TRUST US WITH YOUR BUSINESS

WE'VE GOT YOU COVERED

CALL US TODAY AT 800-888-1234

OR VISIT US AT [WWW.COURTREPORTERSANDVIDEO.COM](#)