

Le **hasard** au **cœur** de la **cellule**

Guillaume Beslon
Jean-Pascal Capp
François Chatelain
Antoine Coulon
Alexandra Fuchs
Jean Gayon
Mathieu Gineste
Jérôme Glisse
Thomas Heams
Bertrand Laforge
Laurent Le Guillou
Thierry Martin
Camila Mejia-Perez
Francesca Merlin
Andras Paldi
François Pépin



Sous la direction de

Jean-Jacques **Kupiec**
Olivier **Gandrillon**
Michel **Morange**
Marc **Silberstein**

Collection
Sciences
& Philosophie
Éditions
Matériologiques
materiologiques.com

Sous la direction de

Jean-Jacques Kupiec, Olivier Gandrillon
Michel Morange, Marc Silberstein

Le hasard au cœur de la cellule

Probabilités, déterminisme, génétique

ÉDITIONS MATÉRIOLOGIQUES
Collection « Sciences & Philosophie »
materialogiques.com

[AVERTISSEMENTS AUX LECTEURS]

Il est conseillé de lire ce PDF en mode double page en vis-à-vis (voir « Affichage de pages » dans votre logiciel de lecture PDF). Ainsi, ce document aura l'aspect d'un livre habituel et préservera votre confort et votre agrément de lecture.

Ce PDF contient des liens hypertextes, permettant d'accéder par un simple clic à des sites internet ; ainsi, le lecteur aura à sa disposition, le cas échéant, de nombreux compléments tels que des notices biographiques, des textes sources, des articles connexes, une iconographie, etc.

Ces liens sont signalés par un cadre bleu ou une arrobaise bleue.
Il suffit de cliquer dessus et d'attendre l'ouverture du navigateur.

 Notre maison d'édition ne vivant que des ventes de ses livres numériques, merci de penser à la pérennité de notre activité en ne dispersant pas aux quatre vents les fichiers pdf que vous avez acquis sur notre site. Il y va de notre survie et de notre possibilité de faire exister des ouvrages que nous souhaitons les plus originaux possibles.

Le hasard au cœur de la cellule

ISBN : 978-2-919694-02-0

© **Éditions Matièreologiques**, février 2011.

c/o François Pépin, 233, rue de Crimée, F-75019 Paris

materiologiques.com

contact@materiologiques.com

Conception graphique, maquette, PAO, composition : Marc Silberstein

Photos de couverture et de l'intérieur : © Marc Silberstein

Table des matières

page 11 ⇨ **introduction** Marc Silberstein, Jean-Jacques Kupiec, Olivier Gandrillon : **De la nécessité du hasard en biologie**

page 31 ⇨ **chapitre 1** Thomas Heams : **Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire**

- 1] Mise en évidence expérimentale
- 2] Les différentes composantes de l'expression stochastique des gènes
- 3] Héritabilité et transmissibilité de l'expression aléatoire des gènes
- 4] Les causes de l'expression stochastique des gènes
 - 4.1] Causes moléculaires
 - 4.2] Causes topologiques
- 5] L'expression aléatoire des gènes : un phénomène... contrôlé
Références bibliographiques

page 63 ⇨ **chapitre 2** Thierry Martin : **De la diversité des probabilités**

- 1] Source de la pluralité de significations
- 2] La double distinction interprétative des probabilités
 - 2.1] Interprétations physiques
 - 2.2] Interprétations épistémiques
- 3] Conclusion
Références bibliographiques

page 85 ⇨ **chapitre 3** Antoine Coulon, Guillaume Beslon, François Chatelain, Alexandra Fuchs, Olivier Gandrillon, Mathieu Gineste, Jean-

Jacques Kupiec, Camila Mejia-Perez, Andras Paldi : **Mécanismes moléculaires et fonction biologique de la variabilité de l'expression génique à l'échelle de la cellule unique : une approche systémique**

- 1] Mesure
 - 1.1] Mesures de l'expression intercellulaire chez l'homme
 - 1.2] Mesures sur cellules uniques et isolées
 - 2] Mining
 - 3] Modélisation
 - 3.1] Modélisation de la dynamique du promoteur
 - 3.2] Modélisation 4D
 - 4] Manipulation
 - 5] Conclusion et perspectives
- Références bibliographiques

page 115 ➔ **chapitre 4 Jean Gayon : Déterminisme génétique, déterminisme bernardien, déterminisme laplacien**

- 1] Déterminisme génétique
 - 2] Déterminisme bernardien
 - 3] Déterminisme laplacien
 - 4] Limites du déterminisme laplacien
 - 5] Conclusion
- Références bibliographiques

page 133 ➔ **chapitre 5 Jérôme Glisse, Laurent Le Guillou, Bertrand Laforge, Jean-Jacques Kupiec : La simulation informatique du modèle darwinien de la différenciation cellulaire**

- 1] Les modèles de simulation
 - 1.1] Premier modèle
 - 1.2] Deuxième modèle
- 2] Résultats des simulations
 - 2.1] L'inter- et l'autostabilisation des phénotypes cellulaires exercent des effets différents sur la formation des tissus
 - 2.2] L'action combinée de l'autostabilisation des phénotypes cellulaires et de l'interdépendance pour la prolifération

(sélection cellulaire) génère une structure tissulaire organisée de croissance finie

2.3] Une déviation dans la valeur de chaque paramètre peut empêcher la formation de la bicouche de cellules

2.4] Un déséquilibre entre l'autostabilisation et l'interdépendance pour la prolifération des cellules conduit à la reprise incontrôlée de la multiplication des cellules évoquant un phénomène cancéreux

3] Discussion

3.1] Un modèle d'autostabilisation sélective de l'organisation tissulaire

3.2] La différenciation cellulaire et la sélection naturelle

3.3] Une nouvelle manière de concevoir le cancer

4] Conclusion

Références bibliographiques

page 177 ➔ **chapitre 6 Jean-Pascal Capp : Le rôle de l'expression aléatoire des gènes dans la cancérogenèse**

1] Points de vues génétique et épigénétique sur le cancer

1.1] Bref historique des théories génétiques du cancer

1.2] L'instabilité génétique des cellules cancéreuses: données et débats

1.3] L'organisation chromatinienne comme source de variabilité phénotypique

1.4] Le micro-environnement cellulaire comme suppresseur de tumeur

1.5] Cancérogenèse et adaptation au micro-environnement

2] La nature stochastique de l'expression génique

2.1] Démonstration de la nature aléatoire de l'expression génique

2.2] Les interactions cellulaires comme stabilisateurs de phénotypes

2.3] La perturbation des interactions cellulaires comme source de transformation cancéreuse

3] Nouvelles perspectives sur le cancer

3.1] Cellules souches et dédifférenciation

3.2] Instabilités génétique et épigénétique

- 3.3] Perspectives thérapeutiques et toxicologiques
- 4] Conclusion
- Références bibliographiques

page 215 ➔ **chapitre 7 Francesca Merlin : Pour une interprétation objective des probabilités dans les modèles stochastiques de l'expression génétique**

- 1] Brève histoire de la notion de bruit en biologie
- 2] Le bruit dans le processus d'expression génétique
- 3] La question de l'interprétation des probabilités dans les modèles mathématiques du processus d'expression génétique
- 4] Pour une analyse objective des probabilités dans les modèles du processus d'expression génétique
- 5] L'analyse de la robustesse des probabilités
- 6] Notre argument programmatique pour une interprétation objective des probabilités
- 7] Notre argument programmatique pour l'objectivité des probabilités
- Références bibliographiques

page 257 ➔ **chapitre 8 François Pépin : La nécessité et l'aléatoire par delà le déterminisme : les Lumières et la biologie moléculaire**

- 1] Brève histoire de la notion de bruit en biologie
 - 1.1] Nécessité des lois naturelles et déterminisme laplacien
 - 1.2] Les niveaux de nécessité et l'idéalisation déterministe
- 2] Le vivant et l'aléatoire : nécessité, contingence et critique de l'ordre
 - 2.1] Se méfier de l'ordre, non du hasard
 - 2.2] Contingence contextuelle et déterminisme expérimental
- 3] Les probabilités, mathématiques du vivant
- 4] Conclusion
- Références bibliographiques

page 287 ➔ **Les auteurs**







Introduction Marc Silberstein, Jean-Jacques Kupiec, Olivier Gandrillon

De la nécessité du hasard en biologie

On dit généralement que la conception épigénétique a vaincu le préformationnisme de manière décisive. Après tout, rien ne peut nous sembler plus insensé que l'image d'un homme minuscule au sein d'un spermatozoïde. Cependant, c'est vraiment le préformationnisme qui a triomphé, pour lequel il n'existe pas de différence essentielle, mais seulement de détails, entre la conception selon laquelle l'organisme est déjà formé dans l'œuf fécondé et la conception selon laquelle le plan complet de l'organisme et toutes les informations nécessaires pour le spécifier y sont contenus – ce qui est une conception hégémonique dans les recherches sur le développement (Richard Lewontin¹).

Comment s'expriment les gènes au sein des cellules et comment, chez les organismes multicellulaires (dont l'espèce humaine), les cellules se différencient-elles? Et comment, *in fine*, un organisme se constitue-t-il, avec ses types cellulaires différenciés formant des tissus organisés, dotés de morphologies et de métabolismes particuliers, donc fonctionnellement spécifiés? Ces questions essentielles pour la biologie – et que d'aucuns pensaient définitivement réglées – sont au cœur de ce livre. Livre qui n'est pas un énième ouvrage de génétique faisant état de résultats déjà connus de tous, mais un recueil de textes visant à rendre compte

1. Richard Lewontin, *The Triple Helix : Gene, Organism, and Environment*, Harvard University Press, 2002, p. 6 ; notre traduction.

de la fécondité d'une nouvelle approche de ces questions, alternative à celle, encore dominante, du programme génétique. Cette nouvelle approche repose sur l'expression stochastique (ou aléatoire) des gènes². Disons-le sans détours : ces dernières années, l'explosion des travaux portant sur la mise en évidence de l'ESG indique que la question principale ne semble déjà plus être celle des preuves de la stochasticité de l'expression génique, tant les données empiriques sont pléthores, mais (i) celle de la nature de la stochasticité du phénomène en question, (ii) celle de l'application de ce nouveau modèle à l'ensemble de la biologie moléculaire et cellulaire. Aussi, le titre du présent ouvrage – *Le Hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*³ – rend-il compte non d'une interrogation vague, encore moins d'une spéculation incertaine, mais de résultats expérimentaux fiables et éloquentes, issus de travaux de recherches très récents. Dans ce livre, nous avons donc voulu rendre visibles et le plus clair possible pour les non-spécialistes les attendus et les données du problème – crucial pour la compréhension des phénomènes du vivant – de l'hérédité et du développement des organismes, tel qu'il est conçu au sein d'une nouvelle conception de l'expression génique pour laquelle, comme le disent Jérôme Glisse *et al.* dans ce livre, «l'importance du génome n'est pas niée, mais [celui-ci] n'est plus considéré comme le gouverneur omnipotent de l'organisme».

La littérature scientifique portant sur ce domaine est déjà abondante et les chercheurs impliqués dans ces travaux peuvent certes en prendre connaissance via les revues spécialisées, mais d'un abord très difficile pour quiconque n'y est pas directement impliqué. Il a donc fallu procéder à une synthèse de ces travaux on ne peut plus contemporains. Plusieurs chapitres de biologistes se chargent de cette tâche (chapitres 1, 3, 5, 6), tout en veillant à replacer ces considérations novatrices dans le contexte de la biologie moléculaire classique, dans une dynamique épistémologique relevant soit de la continuité (notamment quant aux

2. Expression dorénavant notée ESG.

3. Il s'agit de la publication des actes du colloque du Centre Cavailles qui s'est tenu à l'École normale supérieure le 22 janvier 2008, organisé par Olivier Gandrillon, Jean-Jacques Kupiec et Michel Morange.

Un premier ouvrage portant ce titre fut édité par Syllepse en 2009. Le livre ayant cessé d'être diffusé par cet éditeur, une nouvelle édition, augmentée d'un chapitre inédit de François Pépin, a vu le jour grâce aux Éditions Matériologiques.

outils expérimentaux), soit de la rupture (théorique, méthodologique). Ce livre se veut aussi un lieu de dialogue entre biologistes – théoriciens ou expérimentateurs (la frontière étant d’ailleurs très peu évidente, voire guère revendiquée) – et philosophes des sciences. Nous avons donc choisi d’alterner les contributions des uns et des autres, indiquant ainsi une sorte d’intrication des questionnements, des problématiques, des méthodes, visant à concevoir au mieux, dans une tendancielle complétude disciplinaire, les tenants et aboutissants de l’ample question du hasard en biologie moléculaire et cellulaire.

Afin de rendre encore plus explicite la compréhension de l’enjeu des recherches exposées ici, il n’est pas inutile de donner aux lecteurs non biologistes quelques rudiments au sujet des principales étapes de la machinerie cellulaire, telles qu’elles sont établies par la biologie moléculaire classique⁴ (appelons-là BMP : biologie moléculaire programmiste), celle-là même que les biologistes dont on parle dans ce livre cherchent à transformer en ce que nous nous permettrons de qualifier de « biologie moléculaire non programmiste » (BMNP). Contrairement à ce que laissent entendre les expressions courantes, et pas seulement sous les plumes incompetentes ou paresseuses, de « gène du cancer », « gène de la mucoviscidose », « gène de l’obésité », etc., les gènes codent pour des protéines – et sûrement pas pour des entités dont la caractérisation selon une causalité linéaire en termes de macromolécules biologiques n’est pas encore connue ! En effet, le fait d’établir une corrélation entre deux éléments (le gène et le caractère phénotypique) ne démontre pas par lui-même le lien de causalité qui les unit. L’expression des gènes est donc le mécanisme par lequel un gène (*i.e.* une séquence de nucléotides) produit une protéine, via une série d’étapes compliquées dont nous ne donnerons que les moments les plus importants.

Cette expression génique se fait de manière différenciée, ou spécialisée, chez les organismes multicellulaires. Chez ces organismes, tous les gènes ne sont pas transcrits, c’est-à-dire que tous les gènes ne vont pas donner naissance à une protéine (synthèse des protéines). Les cellules de ces organismes sont spécialisées et, par exemple, les

4. Par ailleurs, la plupart des termes techniques sont définis en notes de bas de pages, dans les articles où cela s’imposait et non dans un glossaire général, en fin d’ouvrage. Ce choix a sans doute comme conséquence d’introduire quelque redondance, mais il a surtout l’avantage de permettre des éventuelles différences de définition des mêmes vocables, et ce en fonction du contexte d’énonciation.

cellules du foie expriment des protéines différentes des cellules nerveuses, musculaires, etc. C'est un aspect important du phénomène de différenciation cellulaire.

La synthèse des protéines comprend deux étapes principales : (i) la transcription et (ii) la traduction. (i) La transcription est l'étape de synthèse de l'ARNm, molécule intermédiaire entre l'ADN codant (pour le dire rapidement) et la protéine finale. C'est une copie d'une portion de l'ADN présent dans le noyau. Ceci fait, il faut que la cellule traduise le transcrit en protéine. C'est l'étape de traduction (ii) : une fois que le brin d'ARNm a atteint le cytoplasme, lieu de la traduction, il se fixe à une structure appelée ribosome, qui va assembler une séquence d'acides aminés en fonction de l'information contenue dans l'ARNm. Le ribosome parcourt le brin d'ARNm et, via un ARN de transfert (ARNt), ajoute un acide aminé à la protéine en cours de fabrication selon l'information lue. Lorsque la protéine est complète, le ribosome se détache de la protéine et du brin d'ARNm, et la protéine est libérée dans la cellule, puis d'autres mécanismes se chargent de son transport. Ce schéma – rappelons-le, simplifié à l'extrême – indique néanmoins que l'expression des gènes semble relever d'un ordre scrupuleux, un peu à la façon dont un programme d'ordinateur se comporte, l'ensemble de ces opérations étant réalisées selon les informations contenues dans l'ADN, d'où la notion de programme génétique. Dans cette conception, l'ordre produit de l'ordre. Une information (génétique) conforme les protéines qui elles-mêmes conforment les organismes. La question de l'origine de cet ordre sous-jacent reste une énigme majeure. C'est là le cœur du problème traité dans ce livre.

Dans le premier chapitre, « **Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire** », **Thomas Heams** (biologiste moléculaire) rend compte des réticences des biologistes moléculaires à reconnaître le *fait* stochastique dans le phénomène de la différenciation cellulaire, ainsi que des moyens dont on dispose, depuis peu, pour en affirmer la réalité. C'est la notion de « *programme* génétique » qui est visée ici, car sa portée théorique semble en voie d'épuisement. En effet, il existe depuis longtemps de nombreux indices que les thèses du « déterminisme génétique », du « tout génétique » – la légende des gènes, pour reprendre une expression de Gérard Lambert⁵ –, du strict ajustement

5. *La Légende des gènes. Anatomie d'un mythe moderne*, Dunod, 2006.

des paramètres du fonctionnement cellulaire, de la stéréospécificité des molécules biologiques, de la parfaite régulation, architecture et précision des voies de signalisation, etc., sont des simplifications excessives des processus du vivant⁶. Mais comme le remarque Thomas Heams, gardons-nous, rétrospectivement, de railler cette conception, dont l'importance fut capitale dans l'histoire de la biologie. En revanche, il convient davantage de s'interroger sur les inerties qui ralentirent – ralentissent encore – la transition entre les deux conceptions, celle du programme génétique et celle de l'ESG. Si des écueils conceptuels ou sociologiques un peu suspects sont à discerner, il en existe un de type technique, méthodologique qui explique en grande partie, mais pas exclusivement, la prévalence de la première conception : pendant longtemps, il fut impossible de procéder à des analyses sur cellules isolées pour mettre en évidence les variations stochastiques entre cellules, et les résultats expérimentaux portaient sur des ensembles de cellules, produisant donc des données moyennées. La variabilité intercellulaire – le résultat empirique majeur qui emporte dorénavant la conviction de nombreux spécialistes du sujet – était ainsi éliminée. (Comme le note aussi Francesca Merlin, au chapitre 7, il fut une époque où la variabilité phénotypique pourtant dûment observée était ignorée, considérée comme du « bruit » insignifiant.) Or l'irruption massive de moyens d'analyse fine des *individus cellulaires*, si l'on peut dire, est le facteur déclenchant de la révolution scientifique qui a lieu, actuellement, en biologie moléculaire. Cependant, Thomas Heams remarque judicieusement que des théories mettant l'accent sur la dimension aléatoire de l'expression génique, ainsi que des techniques d'analyse des cellules, existent depuis longtemps, et que certains outils de laboratoire aptes à déceler la variabilité entre cellules individuelles (cytométrie de flux) sont même concomitants de l'essor de la biologie moléculaire⁷. Pourtant, ces idées et les premiers résultats alternatifs par rapport aux données de la théorie principale furent ignorés. Belle illustration, pour l'historien des sciences, du

6. Nous ne doutons en aucun cas que la science – théorisation, modélisation – est une nécessaire simplification du réel, une approche asymptotique de la réalité. C'est justement pour cela que la biologie doit se doter sans répit des moyens les plus appropriés pour s'extirper des explications trop lacunaires.

7. Sur cette histoire, on lira avec profit Michel Morange, *Histoire de la biologie moléculaire*, La Découverte, 2003.

fait que la prégnance excessive d'une théorie – celle du programme génétique, en l'occurrence – peut produire des effets préjudiciables au déploiement d'idées différentes au sujet d'un même phénomène à expliquer, et que la confrontation des faits expérimentaux aux théories concurrentes ne relève pas d'une procédure décisionnelle si simple, claire, évidente, et fluide que ce que l'on décrit fréquemment, souvent *a posteriori*⁸. Dans son récit liminaire de l'essor difficile de la théorie de l'ESG, Thomas Heams évoque une question épistémologique intéressante – et donc nous en profitons pour la développer quelque peu –, celle de l'expérience cruciale⁹. Les premiers résultats

8. En partie sans doute à cause de ce qu'on appelle, à la suite de Willard Van Orman Quine (*From a logical point of view*, Harvard University Press, 1953), la sous-détermination des théories par les faits. Deux théories différentes, voire contradictoires, peuvent être d'accord sur un même ensemble de données observables (ici, entre autres, la présence de certains types de macromolécules, du code génétique, de processus de transcription, de traduction, de différenciation, etc.).

9. Le physicien Pierre Duhem la définit ainsi : « Supposez, en particulier, que deux hypothèses seulement soient en présence ; cherchez des conditions expérimentales telles que l'une des hypothèses annonce la production d'un phénomène et l'autre la production d'un phénomène tout différent ; réalisez ces conditions et observez ce qui se passe ; selon que vous observerez le premier des phénomènes prévu ou le second, vous condamnerez la seconde hypothèse ou la première ; celle qui ne sera pas condamnée sera désormais incontestable ; le débat sera tranché, une vérité nouvelle sera acquise à la science. Telle est là preuve expérimentale que l'auteur du *Novum Organum* a nommée "fait de la croix", en empruntant cette expression aux croix qui, au coin des routes, indiquent les divers chemins » (*La Théorie physique, son objet et sa structure*, Éditions Rivière, 1906 @, p. 309). Sa critique de la portée systématique de l'expérience cruciale a été reprise par Quine en 1953 (thèse de Duhem-Quine). Si une expérience ne peut prétendre à être cruciale, ce n'est pas tant pour une raison empirique (faire tous les tests et contrôles souhaitables pour éliminer ce qui relèverait des défaillances expérimentales) que pour une raison épistémologique profonde : la solidarité logique des énoncés nodaux et auxiliaires d'une théorie, et des théories adjacentes, elles-mêmes soumises, par contiguïté, à cette interrelation qui forme un réseau, le réseau théorique. La mise en défaut d'une hypothèse via une expérience particulière ne concerne pas uniquement cette hypothèse principale, mais aussi toutes les hypothèses qui font corps avec elle, fussent-elles implicitement admises comme un arrière-plan de connaissance dont on ne discute plus. Par exemple, hypothèse principale : le gène *x* code pour la protéine *p*. Hypothèse d'arrière-plan de niveau 1 (parmi tant d'autres) : les gènes sont localisés dans le noyau de la cellule. Hypothèse d'arrière-plan de niveau 2 : la cellule est l'unité fondamentale de l'organisme. Etc. Hypothèse d'arrière-plan de niveau *n* le plus lointain : les atomes sont régis par des lois physiques décrits dans le cadre de théories T, T1, T2, etc. A quoi il faut ajouter des hypothèses d'arrière-plan concernant les appareillages de mesure

allant à l'encontre de la théorie prépondérante (BMP) pouvaient être regardés avec perplexité, et il aurait semblé quelque peu incongru d'opérer immédiatement un mouvement de basculement théorique. Ce n'est pas une expérience cruciale qui pouvait remettre en cause la conception dominante (et qui l'était en très grande partie pour de très bonnes raisons). Mais, depuis quelques années, l'accumulation des données, conjointement aux défaillances de plus en plus évidentes de la théorie du programme (l'exemple de la cancérogenèse est patent, comme le montre Jean-Pascal Capp, dans le chapitre qu'il consacre à cette question) et aussi à une assise théorique forte – celle issue des réflexions des critiques du programme génétique et du déterminisme génétique (sur ce terme, voir plus bas) –, conduisent indiscutablement à introduire une nouvelle conception du vivant, dans laquelle l'aléatoire n'est plus conçu comme du «bruit» (cf. notamment le chapitre 7), mais comme un facteur intrinsèque et déterminant.

Aussi, Thomas Heams analyse l'essor et l'abondance très récente de la littérature scientifique dans laquelle l'ESG est étudiée. Il en arrive ensuite au cœur de son propos : la caractérisation biologique de l'expression stochastique des gènes, avec notamment les questions considérables de l'héritabilité de l'ESG (l'ESG est aussi un phénotype!) et de ses causes. Il insiste sur les «causes topologiques» – ceci est extrêmement important en regard de ce qui constitue le noyau théorique, voire métaphysique, de la théorie du programme génétique, à savoir l'information, notion controversée, aux contours souvent indé-¹⁰ – et aborde le problème du contrôle de l'ESG, posant à nouveaux frais une question centrale en sciences et en philosophie des sciences, celle de l'organisation et de la reproductibilité des structures (ici biolo-

ou de préparation du matériel expérimental (microscope, spectromètre, etc.), et les théories qui les expliquent (par exemple, les mêmes T, T, T2, etc., de la physique qui s'appliquent aux atomes composant les biomolécules)... La leçon épistémologique à en tirer serait qu'il faut parfois se méfier des évidences dans nos connaissances d'arrière-plan. En ce qui concerne la question centrale de ce livre, une connaissance d'arrière-plan considérée comme intangible était, entre autres, que l'ordre ne peut que venir de l'ordre, que le profil d'expression d'un gène donné dans un milieu donné réputé homogène était unique, etc.

10. Sur ce point, cf. Jérôme Segal, *Le Zéro et le Un. Histoire de la notion scientifique d'information au 20^e siècle*, Syllepse, chapitre 7, « L'information et le vivant : aléas de la métaphore informationnelle ». Cet ouvrage sera réédité en 2011 aux Éditions Matériologiques.

giques) à partir d'entités constitutives présentant des caractéristiques aléatoires. C'est principalement pour ces raisons que son chapitre se veut prolégomènes du reste du livre ; il en constitue une introduction fort éclairante quant au travail de la science biologique en acte.

Les sciences probabilistes, bien entendu, font appel au calcul des probabilités. Dans le chapitre 2, « **De la diversité des probabilités** », **Thierry Martin** (philosophe des sciences) nous éclaire sur les diverses interprétations des probabilités. Ce ne sont pas ici les modalités calculatoires, mathématiques, qui sont exposées, mais les interprétations de la signification du calcul des probabilités. C'est donc, en une certaine manière, la question de l'applicabilité des probabilités qui est posée ici – « Elle est un instrument de mesure, et son usage réfléchi exige que l'on sache ce que l'on mesure, et donc à quel objet on applique l'instrument » (Martin, ce volume) – et non celle de l'ontologie du probable. Cependant, cette interrogation est indéniablement épistémologique, en ce qu'elle porte principalement sur la distinction entre probabilité épistémique¹¹ et probabilité physique¹². Comme le montre Thierry Martin, les combinaisons conceptuelles des différentes interprétations des probabilités sont plus nombreuses et subtiles que certaines oppositions terme à terme le laissent croire. De même, on comprend que les interprétations en jeu ne sont pas nécessairement opposables, ou assimilables, en ce qu'elles n'opèrent pas aux mêmes niveaux ; en un mot, celui de l'*événement* pour la probabilité physique ou celui du *jugement* pour la probabilité épistémique. Ces précisions sont utiles pour une étape déjà en cours, mais certainement à renforcer à l'avenir, quand il s'agira de statuer sur la nature ou l'ontologie du probabilisme décelé au cœur de la cellule. (On verra ce qu'en dit Francesca Merlin au chapitre 7.)

Le chapitre 3, « **Mécanismes moléculaires et fonction biologique de la variabilité de l'expression génique à l'échelle de la cellule unique : une approche systémique** », d'**Antoine Coulon** (biomathématicien), **Guillaume Beslon** (bioinformaticien), **François Chatelain** (chimiste), **Alexandra Fuchs** (biologiste moléculaire), **Olivier Gandrillon** (biologiste moléculaire), **Mathieu Gineste** (biologiste), **Jean-Jacques Kupiec** (biologiste moléculaire), **Camila Mejia-**

11. La probabilité épistémique reflète nos incertitudes sur la connaissance du phénomène étudié.

12. La probabilité physique reflète une propriété intrinsèque au phénomène étudié.