

**BULLETIN N° 140
ACADÉMIE EUROPEENNE
INTERDISCIPLINAIRE
DES SCIENCES**



**Séance du mardi 8 décembre 2009 :
Choix de la thématique du prochain congrès
Derniers aspects de la problématique des cellules souches
par notre Collègue Marie-Louise LABAT**

**Prochaine séance : mardi 12 janvier 2010:
MSH, salle 215-18heures
Choix définitif de la thématique du prochain congrès
Quelques réflexions sur le déterminisme
par nos Collègues Gilbert BELAUBRE et Michel GONDRAN**

ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES

FONDATION DE LA MAISON DES SCIENCES DE L'HOMME

PRESIDENT : Michel GONDRAN
VICE PRESIDENT : Pr Victor MASTRANGELO
SECRETARE GENERAL : Irène HERPE-LITWIN
TRESORIER GENERAL : Bruno BLONDEL
MEMBRE DU CA Patrice CROSSA-RAYNAUD

PRESIDENT FONDATEUR : Dr. Lucien LEVY (†)
PRESIDENT D'HONNEUR : Gilbert BELAUBRE
SECRETARE GENERAL D'HONNEUR : Pr. P. LIACOPOULOS (†)

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES :
SCIENCES DE LA MATIERE : Pr. Gilles COHEN-TANNOUDJI
SCIENCES DE LA VIE ET BIOTECHNIQUES : Pr François BEGON

SECTION DE NICE :
PRESIDENT : Doyen René DARS

SECTION DE NANCY :
PRESIDENT : Pr Pierre NABET

Décembre 2009

N°140

TABLE DES MATIERES

- P. 03 Compte-rendu de la séance du mardi 8 décembre 2009
- P. 05 Compte-rendu de la section Nice-Côte d'Azur du 19 novembre 2009
- P.07 Annonces
- P.08 Documents

Prochaine séance: mardi 12 janvier 2010 18h
MSH, salle 215-18heures :
Choix définitif de la thématique du prochain congrès
Quelques réflexions sur le déterminisme
par nos Collègues Gilbert BELAUBRE et Michel GONDRAN

ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES
Maison des Sciences de l'Homme, Paris.

Séance du
Mardi 8 décembre 2009

Maison des Sciences de l'Homme, salle 215, à 18 h.

La séance est ouverte à 18 h. 00 sous la Présidence de Michel GONDRAN et en la présence de nos collègues Gilbert BELAUBRE, Claude ELBAZ ,Jean -Pierre FRANCOISE , Irène HERPELITWIN, Marie-Louise LABAT, Pierre MARCHAIS,

Etaient excusés : François BEGON , Bruno BLONDEL, Alain CARDON, Gilles COHEN-TANNOUDJI, Françoise DUTHEIL , Claude ELBAZ , Saadi LAHLOU, Gérard LEVY, Jacques LEVY, Victor MASTRANGELO, Alain STAHL.

Etait présent en tant qu'invité Jacques LORIGNY ancien de l'INSEE.

L'Ordre du jour appelle :

I) DISCUSSION SUR LA THEMATIQUE DU PROCHAIN CONGRES

Diverses pistes avaient déjà été proposées :

- Dans la prolongation des deux colloques sur « Emergence : de la fascination à la compréhension » et « Perspectives des approches expérimentales et théoriques de l'évolution » un colloque sur les aspects sociétaux de l'évolution pourrait être abordé.
- Un colloque sur le rapport entre le réel et le virtuel
- Un colloque sur les nanotechnologies.

Notre Collègue Gilbert BELAUBRE propose un colloque sur l'évolution de la matière vers le vivant avec une recherche des éléments chimiques, biochimiques, nécessaires et donc de l'environnement nécessaire . Ceci débouche également sur une réflexion sur le développement des espèces chimiques chimique depuis les étoiles jusqu'aux planètes en passant par de nombreux aspects géologiquesUne réflexion sur la probabilité de la vie peut donc s'articuler sur cette thématique.

II) DERNIERS ASPECTS DE LA PROBLEMATIQUE DES CELLULES SOUCHES PAR NOTRE COLLEGUE Marie-Louise LABAT

Notre Collègue Marie-Louise nous a développé une classification des divers types de cellules souches allant de cellules totipotentes , aux cellules pluripotentes jusqu'aux cellules bien différenciées de nos organismes adultes.

Elle retrace les différentes étapes de l'embryogénèse elle insiste sur les s différents niveaux de différenciation (cellules souches totipotentes-→ cellules pluripotentes cellules capables de donner tous les tissus → cellules multipotentes après la gastrulation au cours de laquelle chaque feuillet (endoderme, mésoderme et ectoderme) est capable de donner un groupe d'organes.

Le point particulier de son exposé consiste à insister sur le fait qu'au cours de l'embryogenèse et de la foeto-genèse, les cellules « apprennent » peu à peu à avoir une croissance maîtrisée par leur environnement cellulaire sinon on aboutirait à une prolifération anarchique de cellules analogue au cancer. Ce dernier aspect modère quelque peu l'utilisation possible thérapeutique des cellules souches embryonnaires dans un organisme adulte car elles n'auraient pas encore subi cet apprentissage. Elle nous transmettra d'ici peu un article sur ce sujet très important.

Compte-Rendu de la section Nice-Côte d'Azur

« Et pour qui donc ai-je tant appris ? »
 - N'aie point peur que ta peine ne soit perdue : tu as
 appris pour toi.
 Sénèque.

Compte-rendu de la séance du 19 novembre 2009 (131^{ème} séance)

Présents :

Jean Aubouin, Richard Beaud, René Blanchet, Patrice Crossa-Raynaud, François Cuzin,
 René Dars, Jean-Paul Goux, Maurice Papo.

Excusés :

Alain Bernard, Sonia Chakhoff, Guy Darcourt, Yves Ignazi, Jacques Lebraty.

1- Approbation du compte-rendu de la 130^{ème} séance.

Le compte-rendu est approuvé à l'unanimité des présents.

2- Visite à Madame Agnès Rampal, adjointe au Maire de Nice.

Guy Darcourt et Patrice Crossa-Raynaud ont rencontré, à leur demande, Mme Agnès Rampal le vendredi 6 novembre en compagnie de M. Stéphane Dupont de la Mairie de Nice, pour lui proposer d'introduire les activités de notre Académie parmi les activités culturelles de la Mairie et de bénéficier ainsi de son site Internet.

Cette proposition a été aussitôt acceptée par Mme Rampal qui a chargé M. Dupont des modalités. Celui-ci doit également nous indiquer comment renouveler notre demande de subvention pour l'année 2010 auprès de la Mairie de Nice et de la Région PACA.

3- Le mois écoulé.

- a) Remarques au sujet du bulletin n°138 de l'AEIS de Paris : en liaison avec le prochain colloque : « Perspectives des approches expérimentales et théoriques de l'évolution » que nos confrères organisent les 11 et 12 décembre, le bulletin donne le texte d'une conférence (p. 18 à 27) du Professeur Pierre-Henri Gouyon, qui sera un des principaux intervenants, sur « La biologie, la diversité et la société » qu'ils paraissent donc approuver.

Or ce texte contient des inexactitudes évidentes et des comparaisons assez surprenantes que nous ne souhaitons pas détailler ici par écrit et au demeurant quelques allusions blessantes au sujet des membres de l'Académie des Sciences, dont font partie plusieurs de nos membres,.

Il a été demandé à notre Président de faire état de notre vif étonnement auprès de nos confrères parisiens.

- b) Notre confrère, l'ancien recteur René Blanchet, participe régulièrement aux travaux des commissions qui se préoccupent de l'avenir de l'Université. L'autonomie d'une majorité d'entre elles se met en place et on s'oriente peu à peu, semble-t-il, vers la création d'une dizaine d'Universités d'excellence, à l'image de ce qui existe dans les autres pays.

4- Révision des statuts.

Annonces

Nos collègues de l'Académie de Nice nous invitent à suivre sur le site : <http://leslundisdelaconnaissance.fr/> un certain nombre de manifestations intéressantes. Le lundi 21 décembre ils ont ainsi, dans le cadre de l'année DARWIN, accueilli Pascal PICQ qui a donné une conférence à l'Université de Nice -Sophia-Antipolis :

« Darwin et les Origines de l'Homme ; un siècle de perdu »

Un petit article de Pascal Picq figure dans les documents en p. 32

Documents

Pour illustrer la problématique hasard et déterminisme en biologie , très évoquée lors du précédent colloque « Perspectives des approches expérimentales et théoriques de l'évolution » des 11 et 12 décembre 2009 nous vous proposons des articles issus de la revue *Pour la Science* de novembre 2009 :

p. 09 : « Les sens au gré du hasard » par Claude DESPLAN Professeur de Biologie au Centre de Génétique développementale de l'Université de New York. (Pour la Science Novembre 2009)

p. 17 : « La part de l'aléatoire dans l'évolution » par Christophe MALATERRE et Francesca MERLIN philosophes des Sciences à Paris I et à l'Université de Melbourne (Pour la Science Novembre 2009)

Pour étayer quelque peu le problème des cellules souches ,du cancer et du darwinisme cellulaire, nous vous proposons :

p. 26 « Le cancer sous l'emprise du milieu » par Jean Pascal Capp maître de conférences en biologie moléculaire et membre du Laboratoire d'Ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, à l'INSA de Toulouse. (Pour la Science Novembre 2009)

p. 32 l'introduction de Pascal PICQ à Sophia Antipolis

LES SENS AU GRE ET AU HASARD

Claude DESPLAN Professeur de Biologie au centre génétique de l'Université de New York
(Pour la Science n° 385 Novembre 2009)

Le hasard joue un rôle fondamental dans le monde animal. Le développement des systèmes sensoriels, qui met en jeu divers processus aléatoires, mais régulés en est la preuve.

En apparence, un embryon en développement obéit à des règles précises qui déterminent ses formes, la localisation et la fonction de ses cellules, ses axes de symétrie et la construction des tissus et des organes. Le processus est parfaitement reproductible: un œuf fécondé de grenouille rousse donne toujours une grenouille rousse. L'interprétation la plus courante de ce caractère prévisible est déterministe: les mêmes causes produisent les mêmes effets.

Ainsi, la part du hasard semble limitée lors du développement animal. Toutefois, son rôle peut être mis en évidence chez presque tous les organismes en formation. Nous examinerons ici comment il détermine la spécialisation de cellules nécessaires à divers processus sensoriels. Les phénomènes aléatoires sont contraints par divers paramètres physico-chimiques, mais ils permettent d'énormes économies de moyens pour l'organisme, comme nous l'illustrerons avec le système olfactif des vertébrés. Ils sont aussi à la base de mécanismes permettant la vision des couleurs chez les mammifères ou chez les insectes. Ils contribuent à ce qu'un tissu, initialement composé de cellules toutes identiques, soit constitué finalement de plusieurs types de cellules.

L'ESSENTIEL

- D'après la génétique, un animal se développe sous le contrôle de gènes qui déterminent les transformations de l'organisme.
- Cependant, l'expression aléatoire des gènes libère ce déterminisme.
- Les processus aléatoires contrôlent des phénomènes biologiques essentiels de la vie.
- Les systèmes olfactifs et visuels illustrent cette alliance du déterminisme et du hasard.

Les récepteurs olfactifs

Le cas le plus spectaculaire d'orientations aléatoires chez les animaux concerne le système olfactif. Les mammifères, notamment, sont capables de détecter des milliers d'odeurs. En 1991, Richard Axel et Linda Bock, de l'Université Columbia, à New York, ont montré que la souris dédie près de quatre pour cent de son génome à cette fonction (ils ont reçu le prix Nobel de Médecine 2004 pour cette découverte). Son génome contient près de 1400 gènes codant des récepteurs olfactifs capables de reconnaître des composés chimiques.

Or, une cellule sensorielle donnée ne produit à sa surface qu'un seul récepteur sensoriel; elle n'exprime donc qu'un seul gène parmi les 1400 de son répertoire olfactif. Si une cellule détectait plusieurs odeurs, le message nerveux transporté jusqu'aux centres nerveux olfactifs serait brouillé.

Se pose un problème insoluble de régulation génétique: comment contrôler l'expression précise et exclusive de 1400 gènes sans consacrer des milliers de facteurs de transcription à cette fonction? La puissance du hasard fournit la solution: il suffit de laisser chacune des cellules produire de façon aléatoire son récepteur olfactif, c'est-à-dire le gène qu'elle exprime, parmi les 1400. Le hasard permet ainsi d'avoir une représentation statistique adéquate de chacun des récepteurs (voir la figure 1).

Quand un gène donné s'exprime dans une cellule olfactive, un mécanisme empêche que s'expriment

simultanément d'autres gènes et que soient synthétisés d'autres récepteurs, ce qui perturberait la reconnaissance des messages olfactifs. De même, la fabrication d'autres récepteurs est inhibée tout au long de la vie de la cellule. Des processus assurant une expression exclusive d'un gène du système olfactif ont été sélectionnés. C'est ce que l'on nomme le principe d'exclusion.

Comment cette exclusion s'opère-t-elle? Nous l'ignorons encore. Nous savons seulement que lorsque l'un des 1400 gènes est exprimé au hasard dans

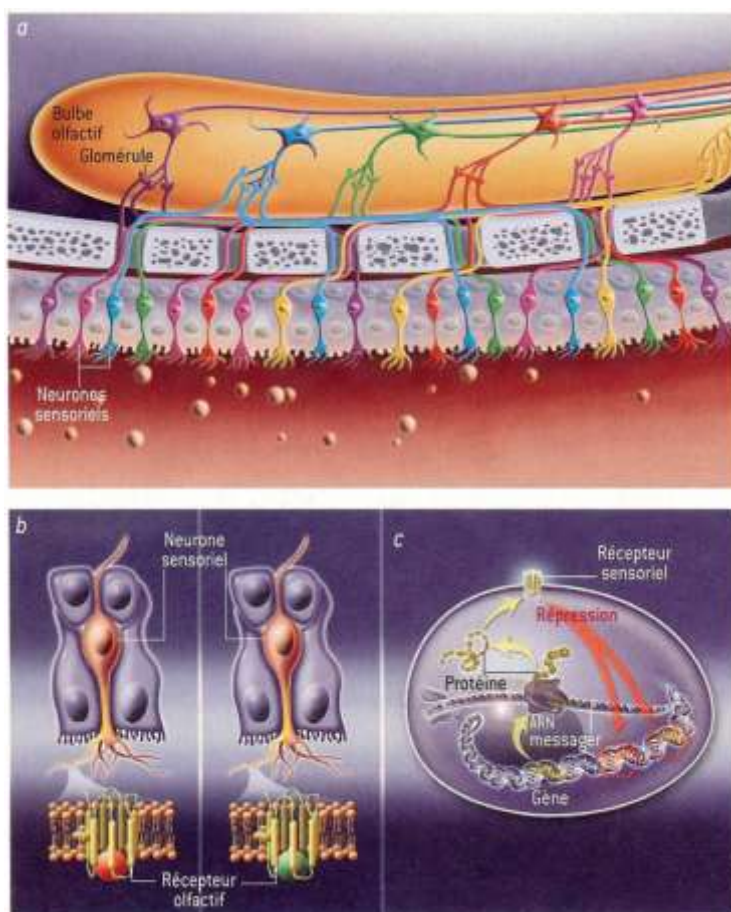
une cellule, les 1399 autres gènes sont réprimés par la présence de la protéine codée par ce gène, c'est-à-dire du récepteur sensoriel inséré dans la membrane de cette cellule. Une des hypothèses est que le récepteur active un processus intracellulaire qui modifie la configuration de l'ADN dans le noyau cellulaire, ce qui rendrait les sites chromosomiques où se trouvent les gènes olfactifs inaccessibles à la transcription. Ainsi, une seule règle globale d'exclusion permet d'établir un «patron olfactif» très compliqué de cellules sensorielles spécialisées.

Bien que moins complexe que le système olfactif, le système visuel implique lui aussi des phénomènes stochastiques qui orientent le développement. La plupart des mammifères sont dichromates, c'est-à-dire qu'ils n'ont que deux types de photorécepteurs spécialisés dans la vision des couleurs, les cônes (*voir la figure 2*). Ces cellules contiennent toutes un pigment photosensible, l'opsine. Les uns, les cônes S, contiennent une opsine sensible au bleu; les autres, les cônes L/M, produisent une opsine sensible au rouge-vert.

En général, les mammifères distinguent bien le bleu du vert. Mais, comme les daltoniens, ils confondent le rouge et le vert. Les femelles de certaines espèces de singes d'Amérique font figure d'exception, car elles sont capables de distinguer les couleurs chaudes. À la fin des années 1980, Gerald Jacobs, avec Jay et Maureen Neitz, à l'Université de Californie à Santa Barbara, ont montré que le gène de l'opsine L/M est porté par le chromosome X et possède deux formes (ou allèles) codant deux opsines différentes: l'une sensible au vert, l'opsine M, l'autre sensible au rouge, l'opsine L. Ces femelles ont donc potentiellement trois types de cônes: des cônes S, des cônes M et des cônes L.

Pourquoi, chez ces espèces de singes, les femelles sont-elles les seules à voir les couleurs chaudes? À cause de l'inactivation du chromosome X. En effet, les cellules des femelles n'expriment qu'un seul de leurs chromosomes X, si bien que les quantités de protéines codées par les gènes de ce chromosome sont similaires chez les mâles (qui n'ont qu'un seul X) et chez les femelles (qui en ont deux). Point clé, cette inactivation se produit de façon aléatoire dans chacune des cellules, si bien que ce n'est pas le même chromosome X qui est inactivé dans les différents photorécepteurs d'une même rétine.

Ainsi, la rétine des femelles de ces singes d'Amérique est composée d'une mosaïque de trois types de cônes: certains produisent de l'opsine S - comme chez les mâles - et les autres synthétisent, de façon aléatoire, soit l'opsine M, soit l'opsine L, selon que le chromosome X qui reste actif porte le gène de l'opsine M ou L. Ces femelles sont donc trichromates et capables de discriminer les couleurs chaudes. En revanche, les mâles n'ont pas le choix puisqu'ils n'ont qu'un seul chromosome X! ils doivent donc se contenter de deux types de cônes: S et M pour certains mâles, et S et L pour d'autres. Ils sont dichromates.



1. **LE SYSTÈME OLFACTIF DES MAMMIFÈRES** est capable de distinguer des milliers d'odeurs différentes grâce à un processus aléatoire. Les neurones sensoriels de la muqueuse nasale sont connectés à des régions du bulbe olfactif, les glomérules olfactifs, premier relais de l'information olfactive vers le cerveau (a). Il existe autant de types de cellules sensorielles que de gènes codant les récepteurs des molécules odorantes, soit 1400 chez la souris (b, en jaune, les récepteurs; en orange et en vert, deux molécules odorantes). Dans chaque neurone sensoriel, un récepteur olfactif unique est sélectionné de façon aléatoire (c). Lorsque l'un des gènes (en vert) s'exprime, au hasard, le récepteur présent dans la membrane cellulaire inhibe l'expression de tous les autres gènes de la même cellule (flèche rouge). C'est la combinaison des récepteurs activés par les molécules odorantes qui crée le message olfactif grâce auquel le cerveau reconnaît l'odeur d'une rose, par exemple.

Les variations aléatoires de l'expression des gènes décrites dans cet article sont complétées par un mécanisme d'exclusion, qui empêche une cellule de s'engager dans une autre direction que celle permise par le hasard. De même, les mutations de gènes, sélectionnées par le milieu, ou la production des anticorps par le système immunitaire illustrent comment le hasard peut être utilisé à d'autres échelles.

Lorsque les lymphocytes B du système immunitaire se développent dans la moelle osseuse, il se produit un réarrangement au hasard des segments de gènes qui codent les régions variables des anticorps. Ces régions variables sont celles qui se lient aux molécules étrangères (les antigènes). La diversité des anticorps créée est quasi infinie. Les lymphocytes immatures ainsi produits, tous différents, sont soumis à une sélection dans les organes immunitaires dits lymphoïdes. Une cellule B survit si le réarrangement des gènes donne un anticorps contre un antigène étranger, ou bien est éliminée si l'anticorps reconnaît une molécule du soi, ce qui serait dangereux pour l'organisme.

Un tandem de gènes soumis au hasard

Les mâles des singes de l'Ancien Monde (dont nous faisons partie) ont remédié à ce problème. Ils sont capables - comme les femelles - de détecter un spectre de couleurs étendu du bleu au rouge, et sont trichromates. Comment? Simplement, par un système de production aléatoire de l'opsine L ou de l'opsine M, mais avec un seul chromosome X.

Chez ces singes, le gène de l'opsine L/M, sur le chromosome X, a été dupliqué au cours de l'évolution: l'une des copies code une op sine qui détecte le vert (M), l'autre une opsine du rouge (L). Ces deux gènes sont présents «en tandem», c'est-à-dire l'un après l'autre dans le chromosome. Or, comme l'a montré le groupe de Jeremy Nathans, de l'Université Johns Hopkins, à Baltimore, il n'existe qu'un seul élément de régulation (le LeR) en amont des deux gènes. Le «choix» et l'exclusion découlent de cette organisation: l'élément régulateur active aléatoirement l'un des deux gènes, de sorte que chacun a d'autant plus de chances d'être activé qu'il en est proche. Aussi, chez un même individu, la majorité des cônes produit l'opsine correspondant au gène le plus proche de l'élément régulateur, et une minorité contient l'opsine codée par le gène le plus éloigné de l'élément régulateur.

Par exemple, les humains ayant hérité d'un chromosome X comprenant la séquence « LCR, opsine Met opsine L) } possèdent 70 pour cent de cônes à pigment « vert » et 20 pour cent de cônes à pigment « rouge } } (plus environ 10 pour cent de cônes « bleus } } pour lesquels le mécanisme de régulation reste inconnu). Chez d'

autres, ayant hérité d'un chromosome qui porte les gènes dans l'autre ordre possible (LCR- ~ L-M), le rapport est inversé. Toutefois, les deux types de personnes perçoivent les couleurs d'un même objet de façon identique: si la rétine des individus du premier type transmet globalement moins de messages «rouges» vers le cerveau puisqu'elle comprend moins de cônes activés par cette couleur que chez les individus du deuxième type, le cerveau effectue une correction de ce déficit lorsqu'il traite les images.

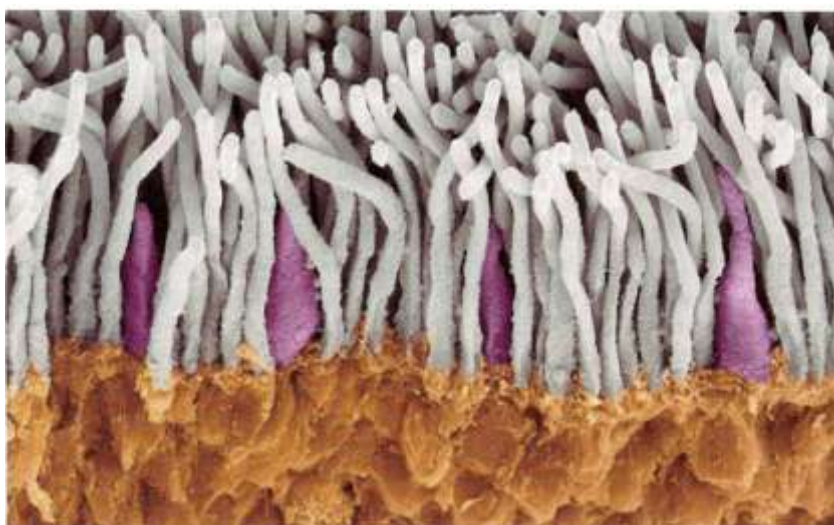
Une expérience étonnante réalisée en 2007 par les équipes de G. Jacobs et J. Nathans a montré qu'il est relativement simple de créer un système de production aléatoire des pigments en manipulant quelques gènes. Au cours de cette expérience, les gènes humains codant les opsines L et M ont été transférés à la souris par transgénèse. Les souris, normalement dichromates (S et M), ont alors fabriqué trois types de cônes (S, M et L) répartis au hasard dans la couche des photorécepteurs de la rétine. Plus étonnant, des tests comportementaux ont montré qu'elles sont devenues trichromates: le cerveau est donc capable d'interpréter une information pour laquelle il n'était pas préparé.

Les avantages de l'aléa

L'évolution de la trichromatie chez les singes de l'Ancien Monde a été bénéfique pour ces animaux ramasseurs de fruits: ils ont pu ainsi distinguer les fruits mûrs de ceux qui ne l'étaient pas. De plus, chez ces singes, la recherche du partenaire sexuel dépend d'interactions visuelles à distance et non de phéromones. Pendant la période de rut, les parties génitales des femelles, et leurs visages souvent, sont rouges. La sensibilité des mâles à un spectre de couleurs étendu est donc un avantage reproductif qui a été sélectionné en même temps à l'apparition de ce caractère sexuel secondaire.

Ainsi, le hasard a permis de faire évoluer en une seule étape un système dichromatique en un système trichromatique: Mais une question se pose: pourquoi la répartition aléatoire des opsines vertes et rouges dans la rétine a-t-elle été sélectionnée? Est-ce parce qu'elle permet une meilleure vision des couleurs, donc une meilleure adaptation à l'environnement? Ou bien est-ce en raison de sa simplicité? Pour répondre, tournons-nous vers les poissons tétrachromates, comme le poisson zèbre. Ils disposent de cônes S, M et L, mais aussi de cônes sensibles aux ultraviolets. Or, comme l'a montré Pamela Raymond, à l'Université du Michigan, ces cônes sont répartis de façon ordonnée et cristalline, chaque type représentant exactement 25 pour cent de la rétine, ce qui suggère qu'un processus déterministe a contrôlé leur mise en place. Si les cônes sont répartis de façon déterministe et précise chez les poissons, pourquoi n'en est-il pas de même chez les singes? L'explication se trouve sans doute du côté du milieu de vie. Celle que nous proposons est purement spéculative. Les poissons vivent dans une eau souvent trouble dans laquelle peu d'éléments répétitifs et réguliers se détachent.

En revanche, les singes sont confrontés à des objets disposés avec régularité, tels les arbres dans une forêt. La répartition régulière de leurs cônes créerait une confusion entre ces objets, voire conduirait à des illusions d'optique comparables à l'impression que l'on a quand une roue tourne presque aussi vite qu'une caméra: cette roue semble tourner à l'envers. L'expression aléatoire des gènes représenterait donc, ici encore, un bénéfice adaptatif.



2. LES CÔNES DE LA RETINE (Ici en violet, les autres cellules étant des bâtonnets) contiennent des pigments sensibles au bleu, au vert et au rouge. Les femelles des singes d'Amérique et de l'Ancien Monde peuvent, grâce à un mécanisme génétique, avoir ces trois types de cônes. Chez les mâles, - seuls ceux de l'Ancien Monde sont également trichromates

Les facettes de la drosophile

Généralement, les processus aléatoires n'ont pas de conséquences au-delà de la cellule où ils se déroulent. Parfois, pourtant, d'autres cellules y sont associées. Le meilleur exemple est celui du développement de l'œil de la drosophile.

Il est composé de quelque 800 facettes, les ommatidies. Chacune possède sa propre lentille et voit un seul point de l'espace, ou pixel. Sous chacune de ces lentilles, se trouvent huit photorécepteurs dont deux, nommés R7 et R8, sont spécialisés dans la vision des couleurs (voir l'encadré page 92). Comme les cônes de la rétine humaine, ils sont sensibles à différentes longueurs d'onde de la lumière: deux types d'ultraviolets pour la cellule R7, le bleu ou le vert pour la cellule R8. Le lobe optique compare les informations provenant d'un photorécepteur R7 et d'une cellule R8 appartenant à une même ommatidie. Il peut ainsi déduire la couleur du point de l'espace qui est «VU» par cette facette de l'œil.

Dans certaines ommatidies, la cellule R7 contient une opsine (une rhodopsine, Rh) sensible aux ultraviolets proches (Rh4) tandis que la cellule R8 est dotée d'une opsine sensible au vert (Rh6). Ces ommatidies discriminent les couleurs chaudes du spectre. D'autres ommatidies ont une cellule R7 sensible aux ultraviolets plus lointains (opsine Rh3) et un photorécepteur R8 sensible au bleu (opsine RhS). Elles discriminent les couleurs froides. La drosophile est donc un double dichromate!

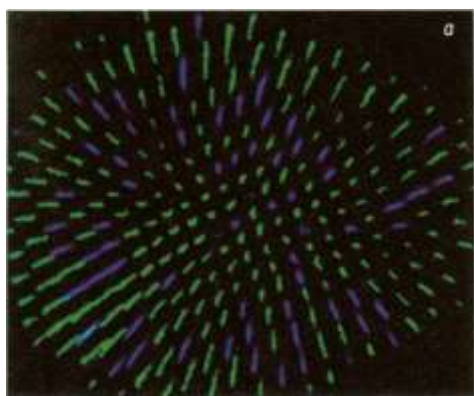
Les ommatidies Rh4/Rh6 et Rh3/RhS sont réparties de façon aléatoire dans la rétine, avec une proportion de 70 pour cent pour les premières et de 30 pour cent pour les secondes. Or dans une même ommatidie, l'opsine Rh3 est toujours synthétisée dans la cellule R7 lorsque l'opsine RhS l'est dans la cellule R8, et similairement pour les opsines Rh4 et Rh6. Comment est-ce possible?

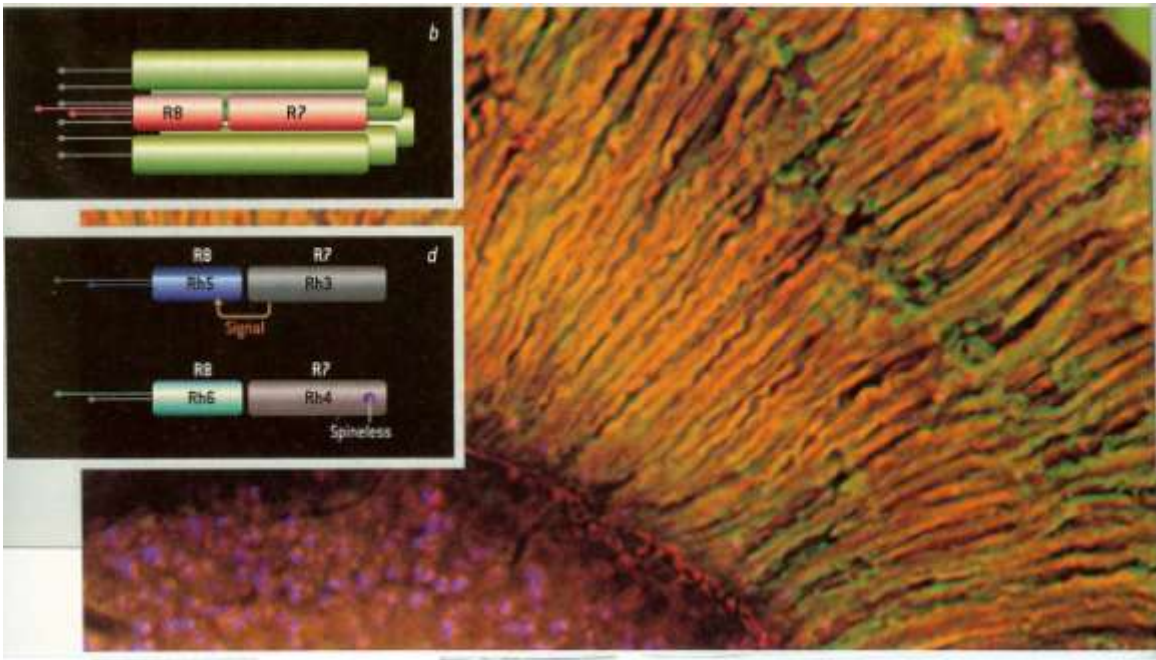
En 2006, notre équipe a mis en évidence un mécanisme à plusieurs étapes qui dépend de la synthèse aléatoire d'une protéine, *Spineless*, par les cellules R7 (voir l'encadré ci-dessous). Cette protéine est un activateur de la synthèse d'opsine Rh4, et un répresseur de la production de l'opsine Rh3. Elle est aussi un répresseur d'un signal venant des cellules R7 qui détermine la synthèse de l'opsine bleue (RhS) dans les cellules R8. Cela détermine le couplage des synthèses d'opsine dans les deux types de photorécepteurs.

Comment expliquer la proportion 70/30 des ommatidies sensibles aux couleurs froides et aux couleurs chaudes? Elle est très conservée entre les différentes espèces de mouches, même si elles vivent dans des environnements différents et ont divergé au cours de l'évolution il y a plus de 120 millions d'années. Cette proportion représenterait donc une propriété intrinsèque -encore inconnue- du système de détection des couleurs et non une adaptation à l'environnement.

Dans les exemples développés jusqu'à présent, le milieu environnant la cellule - ou micro-environnement - avait peu d'influence sur son devenir. Parfois, cependant, une interaction entre cellules voisines détermine des destins différents pour ces cellules.

UN ALÉA VISUEL CHEZ LA DROSOPHILE





Dans l'œil composé de la drosophile, les photorécepteurs R7 et RB de chaque facette, ou ommatidie, sont spécialisés dans la vision des couleurs. Le pigment produit par R7 est toujours associé à un autre pigment dans RB, celui-ci étant sensible soit au bleu, soit au vert (*a*). Ces deux cellules R7 et RB sont entourées par six autres récepteurs (*b*, *en vert*), que l'on discerne (*en orange et vert*) sur la vue en coupe d'un œil composé (*c*, *en vert les lentilles recouvrant les ommatidies*). Le couplage entre les cellules R7 et RB repose sur la "production aléatoire; dans R7, de la protéine spineless (*d*). En l'absence de cette molécule, R7 fabrique de l'opsine Rh3, sensible aux ultraviolets lointains du spectre lumineux, et RB produit un pigment sensible au bleu, la rhodopsine Rh5, sous l'influence d'un signal que R7 lui envoie. En présence de spineless, R7 fabrique de la rhodopsine Rh4, sensible aux ultraviolets proches, et le signal de synthèse de la rhodopsine Rh5 dans RB est inhibé; une rhodopsine sensible au vert (Rh6) est alors synthétisée. En conséquence, une cellule R7 productrice de spineless, et donc de rhodopsine Rh4, est toujours associée à une cellule RB qui synthétise la rhodopsine sensible au vert (Rh6). Inversement, en l'absence de Spineless, la cellule R7 produit de la rhodopsine Rh3, et elle est associée à une cellule RB qui synthétise de la rhodopsine bleue (Rh5).

Par exemple, dans l'embryon de drosophile, une seule cellule, parmi un groupe de cellules *a priori* identiques, peut devenir un neuroblaste, une cellule qui va donner naissance à une série de neurones. Plusieurs équipes ont décrypté à partir de 1990 le mécanisme en jeu, nommé inhibition latérale. Supposons deux cellules A et B, voisines et identiques; elles expriment un gène de type «proneural». Le gène de la cellule A contrôle la synthèse d'un signal nommé Delta. Ce signal se lie, sur la membrane de la cellule B, à un récepteur, la protéine Notch, qui est alors activé. Cela inhibe la synthèse du signal Delta, et stimule la synthèse de Notch. La cellule B devient donc plus réceptive au signal provenant de la cellule A (puisqu'elle produit davantage de récepteurs) et en émet moins vers ses voisines.

Au départ, la cellule A produit autant de signal que la cellule B, en petite quantité. C'est là que le hasard entre en scène. Il suffit que le niveau d'expression du gène proneural (qui contrôle la production de Delta) devienne légèrement plus élevé dans la cellule A que dans la cellule B, du fait de variations aléatoires, pour que la première se mette à produire un peu plus de signal Delta que la seconde. Les cellules voisines, un peu plus stimulées, synthétisent un peu plus de récepteurs Notch et émettent moins de signal Delta. Une asymétrie s'installe, et ne fait que s'amplifier: la cellule A est de moins en moins stimulée par sa voisine B qui, au contraire, devient de plus en plus réceptive à la protéine Delta.

Rapidement, la cellule dans laquelle est apparue la variation aléatoire de la synthèse de Delta présente des caractéristiques de neuroblaste; ses voisines restent des cellules épithéliales. L'un des avantages du système est que si, pour une raison quelconque, la cellule ainsi sélectionnée meurt, elle cesse d'inhiber ses voisines. L'une d'elles peut alors la remplacer et devenir un neuroblaste. Le système est donc fiable, car il résiste aux perturbations.

Un hasard déterministe

Dans tous les cas que nous avons évoqués, l'expression des gènes varie au cours du temps, mais cette variation, ou «bruit de fond», est insuffisante pour causer l'activation d'un processus biologique. Cependant, si elle dépasse un certain seuil, la protéine correspondante est produite en quantité suffisante pour exercer son action régulatrice (elle active par exemple l'expression d'autres gènes ou interagit avec d'autres protéines). La cellule est alors orientée dans une « direction » : un type de différenciation ou de fonction.

Cette orientation d'origine aléatoire est immédiatement suivie d'une exclusion: tout autre «choix» est interdit dans cette cellule, par divers mécanismes. Ici, l'exclusion régule l'intervention du hasard, à la différence d'autres phénomènes biologiques où seule la sélection naturelle joue ce rôle.

Le système associant bruit de fond, seuil d'activation, et exclusion a des implications importantes pour le développement des organismes. Il permet d'énormes économies de moyens transcriptionnels, comme l'illustre le système olfactif des vertébrés. Il est à l'origine de la création d'une diversité de récepteurs sensibles aux couleurs (dans la rétine des mammifères ou l'œil de drosophile) ou évitant des illusions d'optique; il permet aussi que se différencient deux types de cellules au sein du même amas cellulaire (le neuroblaste de la drosophile).

Il existe donc toujours une part de déterminisme, représenté ici par l'exclusion, dans l'expression du hasard. C'est vraisemblablement cette alliance - une forme de hasard déterministe - qui rend les systèmes biologiques performants, c'est-à-dire adaptés à leur environnement. •

BIBLIOGRAPHIE

- G.H. Jacobs et J. Nathans, The evolution of primate color vision, *Sci. Am.*, vol. 300, pp. 56-63, 2009.
- R. Kageyama *et al.*, Dynamic Notch signaling in neural progenitor cells and a revised view of lateral inhibition, *Nature Neuroscience*, vol. 11, pp. 1247-1251, 2008.
- R. Losick et Cl. Desplan, Stochastic choices and cell fate, *Science*, vol. 320, pp. 65-68, 2008.
- R.J. Johnston, Jr. et Cl. Desplan, Stochastic neuronal cell fate choices, *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 18, pp. 20-27, 2008.
- M. Leisner *et al.*, Stochastic switching to competence, *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 11, pp. 553-559, 2008.
- G.M. Süel *et al.*, Tunability and noise dependence in differentiation dynamics, *Science*, vol. 315, pp. 1716-1719, 2001.
- M.F. Wernet *et al.*, Stochastic expression of *spineless* creates the retinal mosaic for color vision, *Nature*, vol. 440, pp. 174-180, 2006.

LA PART DE L'ALEATOIRE DANS L'EVOLUTION

Christophe MALATERRE, Philosophe des Sciences Université Paris I Panthéon Sorbonne , IHPST
 Francesca MERLIN Philosophe des Sciences Université de Montréal
 (Pour la Science n° 385 Novembre 2009)

Le caractère statistique de la théorie de l'évolution est dû à un indéterminisme intrinsèque de la nature ou à notre ignorance ? Nous n'aurons la réponse qu'en quantifiant la part aléatoire de tous les mécanismes qui la composent.

L'ESSENTIEL

- *Comportement aléatoire, mutation, migration de populations, dérive génétique, les sources possibles de hasard dans l'évolution sont multiples.*
- *Certains philosophes et biologistes voient dans le caractère aléatoire de ces mécanismes une preuve de l'indéterminisme de l'évolution, d'autres une manifestation de notre ignorance.*
- *Pour trancher, il faudra considérer l'ensemble des facteurs possibles de hasard et leur contribution relative au caractère aléatoire global de l'évolution*
 - *Selon Charles Darwin (1809-1882), les organismes se modifient de génération en génération par le biais de petites variations transmises par hérédité pour former, sur une longue échelle de temps, de nouvelles espèces. La sélection naturelle ou « survie du plus apte » orchestre la survie et la reproduction des individus; elle est aussi responsable de la disparition d'espèces.*

La chrysope est un insecte fragile doté de longues ailes transparentes et finement veinées. Virevoltant de fleur en fleur, elle se nourrit de nectar et de pollen. Cette nature bucolique cache pourtant une enfance terrible: à l'état de larve, la *Chrysopa carnea*, car c'est là son identité, est une redoutable tueuse de pucerons, plus d'une cinquantaine par jour. Elle fait montre d'une efficacité qui lui vaut d'être utilisée par des jardiniers à la place de certains insecticides. Des biologistes ont étudié sa stratégie de chasse en détail. Fait surprenant, la larve de la *Chrysopa carnea* semble se fier au plus pur hasard pour dénicher ses nombreuses proies quotidiennes: étudiés au millimètre près, ses déplacements ont toutes les caractéristiques d'une parfaite marche aléatoire. Or, si le hasard détermine le repas quotidien de la larve de chrysope, ne s'immisce-t-il pas dans la survie de cet insecte, dans cette « lutte pour l'existence » chère à Darwin? L'évolution naturelle serait-elle mue par des mécanismes aléatoires, régis par la chance, le hasard, l'indéterminisme?

Les sources possibles de hasard

Les biologistes reconnaissent volontiers que la théorie de l'évolution est, avant tout, une théorie statistique. Elle permet de faire des prévisions probabilistes quant à la façon dont, au sein d'une population, la fréquence des gènes ou des génotypes - les caractéristiques génétiques d'un individu - peut changer au cours des générations. *A contrario*, elle ne permet pas de prédire le changement précis qui va avoir lieu. Imaginons une population dont les individus les plus jeunes sont plus ou moins rapides selon qu'ils possèdent un gène A ou un gène B : parce qu'ils échappent plus facilement à des prédateurs, les individus ayant le gène A ont plus de chances d'atteindre l'âge adulte et de se reproduire que ceux ayant le gène B. Si w_1 et w_2 sont les probabilités respectives qu'ils parviennent à l'âge adulte, et si p et q sont les fréquences initiales des individus A et B au sein de la population, alors on prédit que la fréquence des individus de type A parvenant à l'âge adulte sera $p w_1 / (p w_1 + q w_2)$. En revanche, on ne peut prédire quel individu survivra plutôt que

tel autre: seules des prévisions statistiques sont possibles. Quelle est l'origine de ce caractère statistique? Faut-il y voir l'influence d'un indéterminisme de la nature ou bien, au contraire, la simple marque des limites de notre connaissance, dépassée par la quantité et la complexité des phénomènes qui participent de l'évolution? Cette question fait l'objet d'un intense débat en philosophie de la biologie, sans cesse renouvelé à la lumière des avancées scientifiques.

Les sources possibles de hasard dans l'évolution sont multiples: mutation, migration de populations, "sélection naturelle, dérive génétique, reproduction ... Chacune de ces sources possibles de hasard suscite ce même questionnement et constitue une ramification du débat: pour chacune, les protagonistes confrontent les arguments en faveur ou contre leur caractère intrinsèquement indéterministe. Afin de comprendre l'ampleur du débat, nous allons nous intéresser à quelques-unes de ses ramifications. Nous verrons alors que la réponse à la question -l'évolution est-elle intrinsèquement indéterministe ? n'est sans doute pas tant dans l'exploration de ces différentes ramifications prises séparément que dans l'estimation de leur poids relatif dans l'évolution.



FIG 1. LA LARVE DE LA CHRYSOPE *Chrysopa carnea* (en haut) est une tueuse implacable de pucerons (en bas, la chrysope adulte). Pour trouver ses proies, elle marche au hasard. Cette tactique, qui optimise le nombre de captures, joue un rôle dans la survie de l'espèce, et donc dans le processus de sélection naturelle

Indéterminisme OU ignorance?

Deux concepts méritent, tout d'abord, d'être distingués: celui d'évolution naturelle en tant que processus naturel, et celui d'évolution naturelle en tant que théorie. Dans le premier cas, l'évolution naturelle correspond à un ensemble de phénomènes naturels qui ont eu lieu sur notre planète dès l'apparition de la vie, il y a environ 3,8 milliards d'années, et qui ont encore lieu aujourd'hui. Une des images souvent associées à cette évolution naturelle est celle de l'arbre du vivant, avec ses multiples branches qui bifurquent les unes des autres à partir des trois grands domaines du vivant auxquels appartiennent archées, bactéries et eucaryotes. Dans le second cas, l'évolution naturelle est une théorie constituée d'un ensemble d'énoncés, qui décrit le processus naturel du même nom. Cette évolution naturelle théorique a pour héritage la théorie de la sélection naturelle de Darwin, complétée d'autres

éléments théoriques au fil des avancées en biologie; notamment, dans les années 1930-1940, Ronald Fisher, John Haldane, Sewall Wright, Julian Huxley, Ernst Mayr et bien d'autres ont effectué une synthèse dite « moderne » de la théorie de l'évolution, interprétant la théorie darwinienne en termes génétiques. Nous nous référerons à cette évolution naturelle théorique sous le nom de « théorie de l'évolution naturelle ».

Dans ce contexte, la question de l'indéterminisme au sein de l'évolution naturelle peut signifier deux choses: ou bien la question de l'indéterminisme au sein d'un ensemble de processus naturels, ou bien celle de l'indéterminisme au sein d'une théorie. Question métaphysique d'un côté, philosophique-épistémique de l'autre. Dans le premier cas, l'indéterminisme de l'évolution naturelle est compris comme propriété de la nature. Dans le second, il renvoie au caractère statistique d'une théorie et à son ignorance des détails. Bien entendu, les deux questions sont liées dans la mesure où le caractère statistique d'une théorie - la théorie de l'évolution naturelle, par exemple - pourrait être dû à un indéterminisme intrinsèque de la nature, autrement dit à un indéterminisme métaphysique, aussi bien qu'aux limites de nos connaissances - et donc de la théorie elle-même.

Des comportements animaliers aléatoires

La stratégie de recherche aléatoire de proies n'est pas propre aux chrysopes. Plusieurs autres espèces animales présentent ce trait comportemental: c'est notamment le cas de certaines espèces de poissons comme le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) d'Amérique du Nord, et de guêpes parasites comme l'*Aphelinus asychis*. Pour se nourrir, ces organismes adoptent une stratégie de recherche totalement aléatoire. À l'évidence, celle-ci joue un rôle dans le processus évolutif puisqu'elle conditionne l'accès à des ressources vitales, et entraîne donc survie et sélection des organismes: dans un environnement constitué d'une distribution géographique spécifique de proies animées d'un mouvement relatif particulier, on montre par calcul informatique que la stratégie de recherche aléatoire est celle qui optimise le nombre de captures par quantité d'énergie dépensée. Dans cet environnement-là, le succès reproductif d'un organisme apparaît donc lié au degré aléatoire de son comportement. Et, à degré égal, le succès reproductif de ce même organisme est tout simplement lié au chemin suivi dans la recherche de proies, c'est-à-dire qu'il est lui-même aléatoire. Dans sa lutte pour la survie, la chrysope joue aux dés.

Un phénomène purement aléatoire détermine ainsi la survie et le succès reproductif de certains organismes. Divers philosophes, tel Bruce Glymour, de l'Université du Kansas, en déduisent qu'au moins dans quelques cas, l'évolution naturelle est indéterministe au sens où elle apparaît comme seule conséquence de la chance. Or une théorie fidèle à ces faits ne peut être que statistique. D'où le caractère statistique de la théorie de l'évolution naturelle.

Selon d'autres philosophes, comme Alex Rosenberg, de l'Université de Duke, si le phénomène est certes pertinent, il n'en demeure pas moins anecdotique au sein du règne du vivant. Et, après tout, la théorie de l'évolution, avec son bagage formel statistique, a été formulée bien avant que ne soient découverts de tels cas de prédation aléatoire. Ces comportements ne peuvent donc être une bonne explication du caractère statistique de la théorie de l'évolution. En outre, ce n'est pas parce que des animaux ont un comportement aléatoire que la cause de ce comportement est elle-même aléatoire. Il pourrait être le fruit d'un processus déterministe, et la survie de l'animal ne dépendrait plus d'un phénomène purement aléatoire. Enfin, même si ce comportement de prédation apparaît aléatoire, rien n'empêche d'imaginer qu'une connaissance plus fine des processus biologiques sous-jacents et des conditions environnementales permettraient de prédire les comportements des organismes en question et, par conséquent, leur succès reproductif. Si tel était le cas, ces comportements n'auraient alors plus rien d'aléatoire.

La dérive génétique aléatoire

Une autre source potentielle d'indéterminisme dans l'évolution est la dérive génétique aléatoire. Si la pierre angulaire de la théorie de l'évolution naturelle est la théorie darwinienne de la sélection naturelle, articulée autour de trois mécanismes - variation, sélection et hérédité -, d'autres mécanismes sont venus la compléter. C'est le cas de la «dérive génétique aléatoire», mise en évidence en 1920-1930 et étudiée notamment par le biologiste japonais Motoo Kimura dans les années 1960. De génération en génération, la fréquence des gènes au sein d'une population change-dérive - à cause d'un simple problème d'échantillonnage de la population de parents. Prenons un exemple: considérons une urne remplie de 10 000 boules de deux types différents - collantes et glissantes -, en nombres égaux, et supposons que les boules collantes ont une probabilité deux fois supérieure d'être sélectionnées que les boules glissantes lors d'un tirage aléatoire. Effectuons un tirage de dix boules. D'un point de vue numérique, le résultat attendu serait de 6 boules collantes $2/3$ et 3 boules glissantes $1/3$. Or les nombres de boules sont nécessairement entiers. Le tirage entraîne alors inéluctablement une erreur d'échantillonnage d'au moins $1/3$ dans un sens ou dans l'autre, résultant ou bien en 6 boules collantes pour 4 glissantes, ou bien en 7 collantes pour 3 glissantes. Par rapport à la population initiale, on observe une double déviation: tout d'abord une déviation entre la fréquence des types de boules dans l'urne (50 pour cent de boules collantes) et la fréquence des types de boules tirées (de l'ordre de 66,6 pour cent pour les boules collantes); mais aussi une déviation entre la fréquence attendue des types de boules tirées (66,6 pour cent de boules collantes) et la fréquence réalisée (ou bien 60 pour cent, ou bien 70 pour cent, mais en aucun cas 66,6 pour cent). La première déviation résulte des propriétés des boules, collantes ou glissantes, la seconde de l'erreur d'échantillonnage aléatoire. Cette erreur d'échantillonnage est d'autant plus significative que la taille de la population sur laquelle s'effectue l'échantillonnage est petite.

Des phénomènes semblables peuvent se produire avec des gènes, et aboutir à une dérive génétique de génération en génération. Imaginons par exemple que les boules soient des organismes vivants et qu'un gène soit impliqué dans la production des boules collantes et un autre dans celle des boules glissantes. La dérive s'opérera alors tant sur les boules que sur les gènes qui les produisent.

Alors que la théorie darwinienne de l'évolution met l'accent sur la survie des individus les mieux adaptés à l'environnement, la dérive génétique aléatoire n'est pas provoquée par une sélection liée à cet environnement. En conséquence, ses effets peuvent être bénéfiques, neutres ou désavantageux pour les populations concernées. Pour Robert Brandon et Scott Carson, de l'Université de Duke, philosophes de la bio-logie qui défendent cet argument, la dérive génétique est un phénomène indéterministe, car elle est le résultat d'un processus d'échantillonnage dont on ne peut prévoir l'issue que de manière probabiliste, et en aucun cas exactement. En conséquence, l'évolution naturelle est, elle aussi, indéterministe puisqu'une de ses composantes fondamentales l'est. Et cet indéterminisme est à l'origine du caractère statistique de la théorie de l'évolution naturelle.

Se pourrait-il, cependant, que les probabilités qui interviennent dans la formalisation de la dérive génétique ne soient que le reflet de notre méconnaissance des détails? C'est le contre-argument qu'avancent A. Rosenberg et ses collègues: s'il nous était possible d'avoir accès à toute l'information nécessaire et si nous disposions de la puissance de calcul suffisante pour la traiter, alors nous verrions qu'il n'y a pas d'erreur d'échantillonnage, et la théorie de l'évolution naturelle ne serait plus probabiliste. Si la dérive génétique nous paraît introduire de l'indéterminisme au sein de l'évolution naturelle, c'est à cause de notre ignorance de détails, et non en raison du caractère fondamentalement indéterministe d'un ensemble de phénomènes naturels.

Les aléas de la valeur adaptative

Certaines discussions concernent les paramètres choisis pour caractériser l'évolution naturelle. L'un d'eux est la valeur adaptative - «fitness» en anglais -, concept clé de la théorie de l'évolution naturelle: la sélection naturelle est souvent énoncée comme une variation héréditaire de valeur adaptative. Qu'entend-on par valeur adaptative? Plusieurs interprétations sont possibles. Selon l'interprétation classique, elle correspond au nombre réel de descendants d'un organisme. Mais d'après l'interprétation dite «propensionniste», elle correspond au nombre de descendants qu'un organisme est physiquement disposé à avoir. Selon cette interprétation, la valeur adaptative n'est plus une grandeur réelle qu'on mesure, mais une

probabilité. Il n'y a alors aucun lien déterministe entre valeur adaptative et nombre exact de descendants: au contraire même, ce lien ne peut être qu'indéterministe, car intrinsèquement probabiliste.

**Les arguments échangés donnent l'image
d'un débat polarisé autour de deux positions incompatibles**

Ainsi, pour reprendre un exemple proposé par R. Brandon et S. Carson, des végétaux clonés ont la même valeur adaptative, puisqu'ils sont identiques en tous points et qu'ils ont donc tous la même disposition à contribuer à la génération suivante. Pourtant, dans la réalité, certains se développent mieux que d'autres alors qu'ils sont cultivés dans des environnements identiques: au bout de quelque temps, leurs biomasses diffèrent, de même que leurs inflorescences, si bien que, pris dans leur ensemble, ces végétaux clonés n'ont pas tous le même succès reproductif. La théorie de l'évolution, parce qu'elle mobilise notamment la notion de valeur adaptative, ne permet en aucun cas de prédire de manière exacte le succès reproductif des organismes individuels alors qu'ils avaient tous, initialement, la même valeur adaptative. En ce sens, le caractère statistique de la théorie de l'évolution serait dû au caractère indéterministe de la valeur adaptative.

Pourtant, là aussi, un contre-argument épistémique est possible: le caractère probabiliste de la valeur adaptative selon son interprétation propensionniste ne résulterait en aucun cas d'un indéterminisme sous-jacent, mais, au contraire, de nos limites de connaissance. Le destin des organismes et leur succès reproductif sont soumis à de très nombreux facteurs dont nous ignorons le détail, qu'il s'agisse, dans notre exemple, de différences imperceptibles entre organismes clonés ou encore d'erreurs subtiles dans la production de conditions environnementales supposées identiques. C'est pour cette raison, affirme notamment A. Rosenberg, que la valeur adaptative est souvent formulée en termes probabilistes.

Le débat, enfin, ne se cantonne pas aux manifestations du hasard dans l'évolution à l'échelle macroscopique. Il explore aussi les sources possibles de hasard dues aux propriétés microscopiques de la matière, allant jusqu'à envisager une influence de ses propriétés quantiques (*voir l'encadré page 70*). Là encore, les arguments échangés donnent l'image d'un débat polarisé autour de deux positions incompatibles: les uns voient dans l'indéterminisme quantique une preuve du caractère aléatoire de l'évolution, les autres rappellent que l'indéterminisme quantique n'est peut-être que le fruit de notre ignorance.

Serions-nous dans une impasse? La prise en compte de l'ensemble des termes du débat suggère cependant une issue. Les arguments et contre-arguments avancés mettent en lumière deux difficultés. Tout d'abord, de nombreux phénomènes ont été identifiés comme sources de hasard dans l'évolution. Quelle est la contribution relative de ces différents phénomènes au caractère statistique global de la théorie de l'évolution? Ensuite, ces phénomènes concernent des niveaux d'organisation différents allant des effets de populations aux propriétés microscopiques. Sont-ils tous pertinents pour expliquer le caractère statistique de la théorie de l'évolution? La question qui doit être au cœur du débat n'est donc pas tant celle de l'indéterminisme de l'évolution que celle de la contribution relative des différents processus évolutifs au caractère statistique de la théorie et de la pertinence des niveaux d'explication choisis.

Plusieurs facteurs, plusieurs niveaux

Répondre à la question « Pourquoi la théorie de l'évolution est-elle statistique? » nécessite donc de prendre en compte tous les facteurs possibles et de déterminer leur hiérarchie: l'évolution naturelle résulte de plusieurs processus, eux-mêmes décomposables en sous-processus et ainsi de suite, l'ensemble agissant à de multiples niveaux d'organisation du vivant (*voir la figure 3*). Puis il s'agit d'évaluer, niveau par niveau, le caractère statistique de chacun de ces facteurs et de quantifier leur contribution relative au processus évolutif dans son ensemble.

Concrètement, la difficulté est double. D'une part, cela suppose que l'on dispose de l'éventail complet des processus évolutifs à chaque niveau explicatif, de celui des écosystèmes à celui des phénomènes microscopiques. Or leur liste n'est pas figée, comme en témoigne la découverte récente du transfert latéral de gènes: les bactéries, par exemple, récupèrent des fragments de gènes d'autres bactéries, même d'espèces radicalement différentes. D'autre part, la quantification de la contribution relative de chaque processus est encore balbutiante. Il n'est donc pas encore possible de statuer sur l'origine du caractère probabiliste de la théorie de l'évolution. Néanmoins, ce programme ambitieux n'est peut-être pas hors de portée: des chercheurs étudient en laboratoire l'évolution d'organismes à courte durée de vie, tels que les bactéries et la mouche drosophile. Cette évolution en éprouvette permettra peut-être de préciser les processus en jeu ainsi que leur contribution relative. •

L'ARGUMENT DE LA PERCOLATION QUANTIQUE

Quand on pense au caractère aléatoire de l'évolution une source de hasard vient immédiatement à l'esprit: les mutations génétiques qui apparaissent de façon aléatoire d'un individu à un autre, et qui sont pour partie responsables de la variabilité des espèces à la base de l'évolution. Quelles sont les causes de ces mutations? Ces causes sont-elles indéterministes par nature, ou leur caractère aléatoire provient-il de notre ignorance des détails? C'est ainsi que le débat sur le hasard des mutations s'est notamment déplacé au niveau ... quantique.

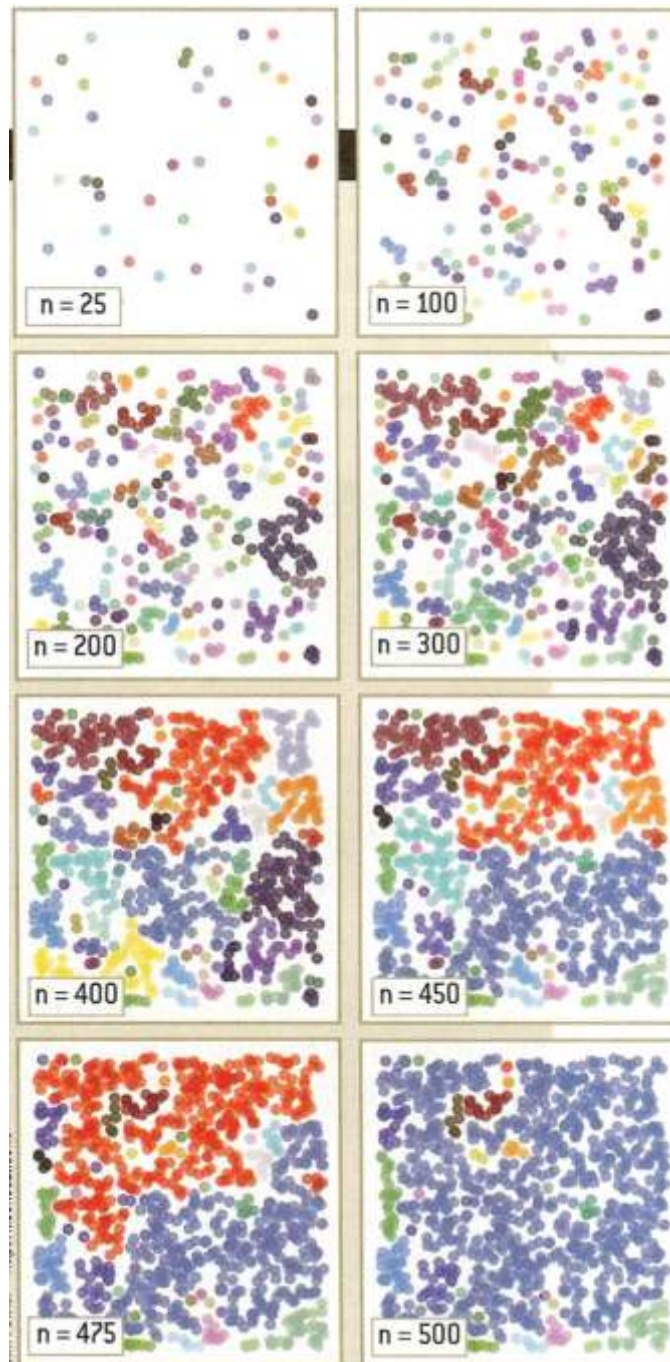
Certains philosophes, en effet, s'interrogent: et si la théorie de l'évolution tenait son caractère statistique non pas des phénomènes macroscopiques, mais de propriétés microscopiques de la matière même dont sont constitués les organismes? Par sa forme probabiliste, la mécanique quantique a fortement perturbé l'hypothèse du déterminisme physique: ne parle-t-on pas d'indéterminisme quantique? Se pourrait-il que cet indéterminisme microscopique «percole» au niveau macroscopique de l'évolution naturelle, c'est-à-dire se manifeste à l'échelle macroscopique? Se pourrait-il, par exemple, qu'une incertitude quantique naisse au niveau d'une mutation ponctuelle et ait des conséquences évolutives majeures?

C'est ce que propose, entre autres, le philosophe canadien David Stamos, qui identifie plusieurs mécanismes physico-chimiques par lesquels l'indéterminisme quantique pourrait percoler au niveau de l'évolution. Ainsi, selon lui, le transfert d'un atome d'hydrogène d'une base de l'ADN à une autre peut se produire par effet tunnel. Prédit par la mécanique quantique, cet effet a été observé notamment dans les métaux conducteurs: bien que séparés par un vide, deux métaux peuvent échanger des électrons, lesquels ont une probabilité non nulle de passer d'un côté à l'autre. De même, selon D. Stamos, un atome d'hydrogène peut passer d'une molécule à une autre par effet tunnel. Or ce transfert modifie la configuration spatiale des molécules concernées. Celles-ci risquent alors de s'apparier avec une mauvaise base lors de la réplication de l'ADN, ce qui peut entraîner des mutations ponctuelles qui seront soumises aux lois de l'évolution.

La portée réelle de tels cas de percolation quantique est néanmoins difficile à évaluer. Supposons que de l'indétermination quantique se manifeste au niveau d'entités macroscopiques biologiques; rien n'indique qu'il s'agisse là d'une raison majeure du caractère statistique de la théorie de l'évolution. Au contraire même, la percolation quantique pourrait n'avoir qu'un rôle anecdotique parmi les nombreuses autres causes de modifications de gènes.

En outre, l'argument de la percolation quantique suppose acquis l'indéterminisme de la mécanique quantique. Or si la forme probabiliste de cette théorie ne fait aucun doute et ressort de sa formulation même, son caractère indéterministe est plus délicat à évaluer: il est lié à l'interprétation que l'on fait de la mécanique quantique. La conçoit-on comme une représentation réaliste ou non réaliste des phénomènes de la nature? La plupart des interprétations sont indéterministes: pour elles, les relations d'incertitude de Heisenberg, par exemple, selon lesquelles certaines paires de variables ne peuvent être connues simultanément, sont une propriété intrinsèque de la matière. Cependant, d'autres interprétations dites «à variables cachées non locales» sont déterministes: elles envisagent l'existence de variables additionnelles qui rendent la théorie compatible avec une hypothèse déterministe, tout en permettant de retomber sur sa formulation usuelle.

Ainsi, justifier le caractère indéterministe et statistique de l'évolution naturelle à l'aide de la mécanique quantique soulève du même coup la question du caractère indéterministe de la mécanique quantique, une question qui donne elle-même lieu à débat.



LORSQU'ON AJOUTE ALÉATOIREMENT des points sur une feuille blanche, il existe un seuil à partir duquel la majorité des points sont connectés en un vaste îlot qui envahit toute la feuille. Ce phénomène, nommé percolation, est un modèle classique en physique statistique pour étudier les transitions de phase dans les milieux désordonnés. Dans la séquence ci-contre, extraite d'un film, les points, à l'origine multicolores, prennent la couleur des amas auxquels ils se connectent au fil du temps. Le nombre n repère l'image au sein du film. Le seuil de percolation a été atteint entre les images 475 et 500. Selon certains philosophes, une mutation due à un phénomène quantique pourrait de même percoler à l'échelle des individus: dans un groupe constitué d'autant d'individus de génotype A que de génotype a, une telle mutation changeant le génotype a en A ferait basculer par percolation la population vers un génotype A homogène

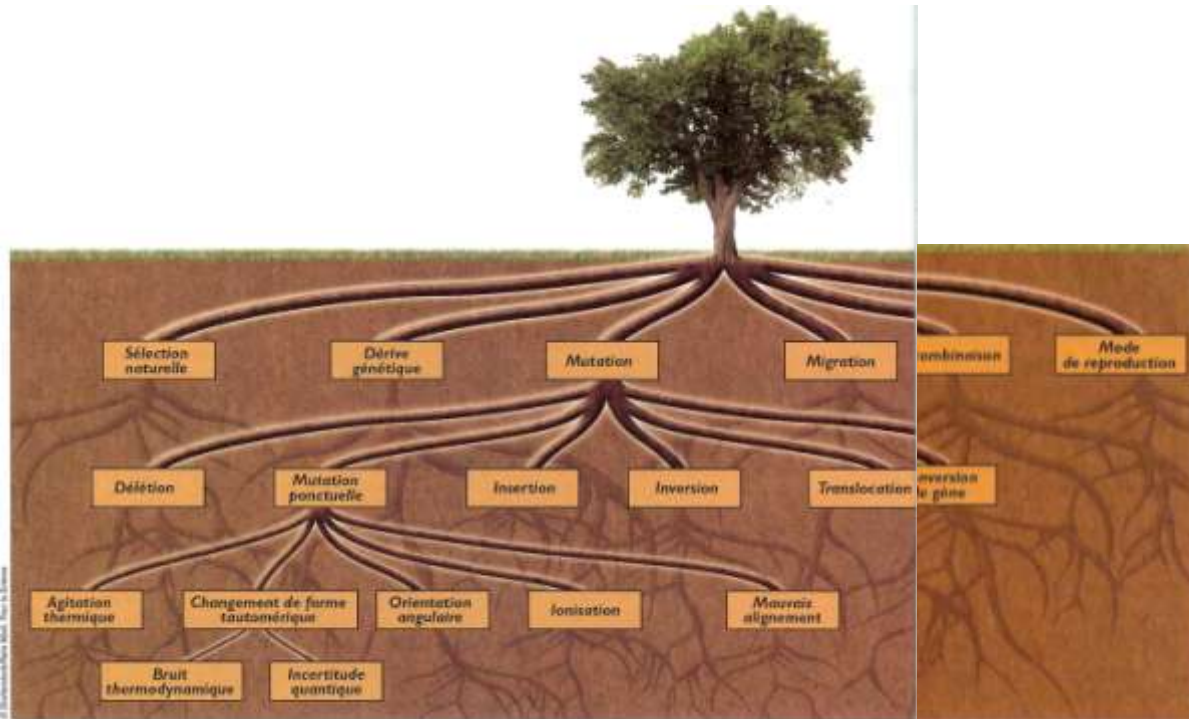


Fig 2. L'ÉVOLUTION NATURELLE est souvent symbolisée par un arbre, dont les branches représentent les différentes espèces du vivant et leur filiation (même si cette représentation évolue vers un buisson suite aux études phylogénétiques des organismes unicellulaires). Nous avons recensé ici, sous la forme très simplifiée des racines de cet arbre, les processus connus dont elle est le fruit. Les grosses racines à la base du tronc constituent les grandes classes de facteurs d'évolution: la sélection naturelle, la dérive génétique de génération en génération, la mutation d'un gène, la recombinaison des gènes, la migration des populations et la reproduction. Chacun de ces processus se décompose à son tour en sous-processus. Par exemple, plusieurs mécanismes peuvent causer une mutation génétique: la déletion d'une séquence, la mutation d'une base de l'ADN, la modification du gène par insertion d'une séquence ou inversion de ses bases, sa translocation le long de l'ADN, ou encore sa conversion par échange d'une séquence avec un autre gène. De même, ces sous-processus se décomposent en sous-sous-processus, etc. Pour déterminer la part d'aléatoire dans l'évolution, il s'agit de recenser tous les processus existants et d'évaluer, pour chaque niveau, la contribution relative des processus qui le composent.

BIBLIOGRAPHIE

- C. Malaterre et F. Merlin, **Sur l'origine du caractère stochastique de la théorie de l'évolution**, dans *Les mondes darwiniens* [sous la dir. de T. Heams et *al.*], pp. 337-358, Syllepse, 2009.

- **L'évolution. Rien ne l'arrête !**, *Dossier Pour la Science*, n°53, avril 2009.

- A. Rosenberg, **Discussion note: indeterminism, probability, and randomness in evolutionary theory**, *Philosophy of Science*, vol. 58, pp. 535-544, 2001.

- D. N. Stamos, **Quantum indeterminism and evolutionary biology**, *Philosophy of Science*, vol. 58, pp. 154-184, 2001.

- R. Brandon et S. Carson, **The indeterministic character of evolutionary theory: no « no hidden variables» proof but no room for determinism either**, *Philosophy of Science*, vol. 53, pp. 315-337, 1995.

LE CANCER SOUS L'EMPRISE DU MILIEU

Jean Pascal CAPP, maître de conférences en biologie moléculaire et membre du Laboratoire d'Ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, à l'INSA de Toulouse.

(Pour la Science Novembre 2009)

On admet généralement que le cancer résulte d'une série d'altérations de gènes. Cette théorie ignore que l'expression des gènes est aléatoire et sous-estime le rôle de l'environnement des cellules. Peut-on rendre cohérentes ces informations ?

Au bout de plusieurs décennies de recherche sur le cancer, les scientifiques partagent l'idée que des altérations des chromosomes et des gènes sont le moteur du développement des tumeurs cancéreuses. Une multitude de données épidémiologiques et expérimentales relie les mutations génétiques et les anomalies des chromosomes aux cancers. Par exemple, la majorité des cellules de tumeurs présentent des altérations qui activent des « gènes de cancer », des oncogènes, tels les gènes *ras*, ou inactivent des gènes suppresseurs de tumeurs, les anti-oncogènes, telle gène *p53*.

Pour autant, une question reste ouverte: quels sont les événements qui déclenchent la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses? Par ailleurs, même si des progrès thérapeutiques ont été enregistrés pour certains cancers, on manque de traitements efficaces. Depuis peu, les biologistes redécouvrent une évidence qu'ils avaient négligée: les interactions cellulaires et le micro-environnement des cellules, où elles évoluent, sont une des clés du fonctionnement des tissus et de leur destruction, dans le cas du cancer. En outre, plutôt que de considérer les cellules comme des objets biologiques programmés par leur génome et soumis à ses défaillances, il est nécessaire de prendre en compte un fait biologique désormais avéré: les gènes s'expriment de façon aléatoire du fait de la faible concentration des molécules nécessaires à cette expression; la synthèse des molécules (ARN et protéines) qu'ils codent ne s'effectue pas par « toutou rien », mais avec des variations dans le temps et entre cellules voisines, même lorsque ces cellules se trouvent dans un environnement homogène et constant.

En considérant l'ensemble de ces éléments, et non plus seulement les altérations génétiques, notre approche de la cancérogenèse évolue. Revenons d'abord sur l'histoire de la théorie génétique des cancers. Nous expliquerons ensuite quelques-uns des faits expérimentaux qui font penser que cette théorie ne rend pas complètement compte des phénomènes biologiques se déroulant dans une tumeur. Enfin, nous proposerons une théorie alternative qui, à la lumière du jeu du hasard et des interactions cellulaires, tente de rendre cohérentes la plupart des données expérimentales obtenues jusqu'à présent.

En 1976, le biologiste américain Peter Nowell, de l'Université de Pennsylvanie, proposa que les cancers naissent et se développent à cause de désordres génétiques apparaissant par hasard dans une cellule. Ces mutations provoquent la perte de contrôle de la prolifération, si bien que les cellules filles se divisent plus facilement que les autres. Elles déstructurent le tissu, tout en accumulant de nouvelles modifications génétiques. Des sous-populations de cellules de plus en plus agressives sont progressivement sélectionnées du fait de leur insensibilité aux mécanismes naturels qui contrôlent la prolifération cellulaire. Elles finissent par envahir d'autres tissus et par provoquer la mort.

I: instabilité génétique

P. Nowell s'appuyait sur l'observation d'anomalies chromosomiques récurrentes, notamment dans les leucémies, des cancers du sang. Il modernisait ainsi la théorie de l'origine chromosomique du cancer. que l'Allemand Theodor Boveri (1862-1915) avait émise au début du xx^e siècle. Le chercheur américain introduisit également la possibilité d'une « instabilité génétique » propre aux cellules cancéreuses. Elle leur

permettrait d'accumuler des anomalies génétiques à une vitesse plus élevée que les cellules normales.

Cette conception génétique des cancers, nommée théorie des mutations somatiques, a été perfectionnée depuis lors, notamment par l'Américain Bert Vogelstein à partir de 1990. Celui-ci a proposé la notion d'instabilité génétique «juste adéquate». Au début du processus, des protéines qui limitent le nombre de mutations, par exemple en contribuant à réparer les dommages à l'ADN, sources de mutations - on dit qu'elles maintiennent la stabilité du génome - sont également altérées. L'ADN étant moins bien protégé, des mutations supplémentaires deviennent plus probables. Ces mutations s'accumulent suffisamment vite pour donner aux cellules des caractéristiques plus agressives, mais pas assez rapidement pour devenir délétères.

Plus récemment, d'autres chercheurs ont ajouté à ce tableau la notion de changements épigénétiques. Ces derniers ne touchent pas les séquences des gènes elles-mêmes, mais leur expression, par le jeu de modifications chimiques et structurales de la chromatine, le filament ressemblant à un collier de perles formé par la molécule d'ADN et les protéines qui lui sont liées. Par exemple, des gènes suppresseurs de tumeurs ou impliqués dans la réparation de l'ADN sont ainsi inhibés. La cellule a alors encore moins de latitude pour contrôler ses divisions ou empêcher les mutations. Dans d'autres cas, ces modifications réactiveraient des gènes inactifs, ce qui contribuerait à la prolifération des cellules dans la tumeur.

L'instabilité épigénétique serait aussi importante dans la cancérogenèse que l'instabilité génétique. Toutefois, les changements épigénétiques sont transitoires et soumis à des variations aléatoires rapides. Cela contribue à ce que les cellules tumorales présentent des caractéristiques variables au sein d'une même tumeur.

Des cellules mutées, mais normales

Parmi la variété des anomalies que nous avons brièvement décrites, il est difficile d'identifier les événements qui déclenchent la cancérogenèse. En conséquence, une question continue à faire débat dans la communauté des chercheurs en cancérologie: quel est l'événement déclencheur de la cancérisation? Est-ce la mauvaise séparation des chromosomes au moment de la division cellulaire, d'où résultent une anomalie du nombre de chromosomes nommée aneuploïdie et d'autres altérations chromosomiques telles les translocations? Des mutations ponctuelles sont-elles en cause? Certains estiment que l'instabilité chromosomique des cellules cancéreuses ne serait qu'un effet secondaire causé par des mutations. Pour d'autres, ces dernières ne peuvent, à elles seules, rendre les cellules cancéreuses; l'aneuploïdie est indispensable. Il n'y a donc aujourd'hui aucun consensus quant aux événements génétiques qui déclenchent l'apparition de cellules cancéreuses.

D'autres informations brouillent un peu plus le débat. Des cellules normales peuvent, elles aussi, comporter de nombreuses mutations, a fait remarquer Harry Rubin, de l'Université de Berkeley, dès les années 1980. Leur comportement est aberrant si on les cultive sous forme d'une seule couche cellulaire, mais normal dans une culture à plusieurs couches. De plus, des cellules cancéreuses ne forment plus de tumeurs après avoir été placées dans un micro-environnement normal, a découvert H. Rubin. Mina Bissell, du Laboratoire Lawrence Berkeley, en Californie, a elle aussi trouvé, grâce à un système de culture en trois dimensions qui imite le tissu normal du sein, que des cellules malignes sont capables de retrouver un comportement normal si leurs interactions avec le micro-environnement sont modifiées. Cette réversion peut être reproduite à l'aide d'inhibiteurs des voies cellulaires activant la prolifération cellulaire (*voir la figure 3*). Ces résultats montrent que l'environnement tissulaire peut maintenir des cellules potentiellement cancéreuses dans leur état normal.

Autre pierre dans le jardin de la théorie des mutations somatiques, l'équipe de Ana Soto et Carlos Sonnenschein, de l'Université Tufts, à Boston, a découvert en 2004 qu'un agent mutagène agissant uniquement sur le stroma, le tissu de soutien des cellules épithéliales, déclenche des cancers d'origine épithéliale alors que les mutations ne touchent pas directement ces cellules. Les cellules épithéliales deviendraient malignes parce que les interactions des cellules du stroma et des cellules de l'épithélium sont perturbées, et non directement à cause d'altérations génétiques.

Ces différentes observations paraissent contradictoires. En fait, il est possible de les concilier si l'on prend en compte l'expression aléatoire des gènes et les interactions cellulaires, c'est-à-dire le micro-environnement. Selon l'hypothèse explorée aujourd'hui par plusieurs équipes et que nous allons développer, l'expression aléatoire des gènes serait stabilisée lors de l'évolution normale des cellules, mais son contrôle serait déstabilisé dans les cancers.

Micro-environnement: un effet stabilisateur

Expliquons-nous. Le développement cancéreux relève non seulement d'une division cellulaire anarchique mais aussi d'un processus nommé différenciation cellulaire. En effet, au départ d'un cancer, des cellules se «transforment» en cellules ayant des caractéristiques de différenciation anormales (qui varient selon les cancers et entre cellules d'une même tumeur). La notion de différenciation signifie qu'une cellule emprunte, en exprimant certains gènes et en réprimant d'autres, un « chemin » qui lui donne un type particulier. Ce chemin est influencé par les «signaux» moléculaires que la cellule reçoit de son environnement, selon une séquence temporelle précise.

On peut interpréter cette observation de deux façons. Selon la première, déterministe, la combinaison de gènes exprimés par une cellule est le résultat d'instructions venant des signaux extracellulaires. Ils conduisent la cellule à suivre un programme de différenciation: certains gènes sont transcrits, d'autres inhibés, grâce à des facteurs de transcription et de répression activés par les signaux. Le «profil» d'expression génétique de chaque cellule serait donc déterminé et résulterait d'un schéma établi par un «programme génétique».

Dans une perspective différente, la différenciation peut être vue comme un processus sélectif découlant de l'expression aléatoire des gènes. Selon ce modèle, les cellules souches et progénitrices d'un tissu (non différenciées ou seulement partiellement différenciées) expriment aléatoirement des combinaisons différentes de gènes. Celles qui expriment par hasard la bonne combinaison de gènes au bon endroit sont stabilisées par les interactions cellulaires, c'est-à-dire maintenues sur la bonne voie de différenciation ou dans leur état différencié, tandis que les autres continuent à exprimer leurs gènes de façon aléatoire ou meurent.

Dans ce processus de type darwinien, les contraintes externes du micro-environnement interviennent non comme déclencheurs d'un programme génétique, mais comme agents stabilisateurs d'une expression génique intrinsèquement instable et aléatoire. Autrement dit, les gènes des cellules s'expriment de façon aléatoire et instable jusqu'au moment où le milieu les stabilise dans un état de différenciation.

.Comment se produit cette stabilisation? Nous l'avons indiqué, le micro-environnement communique avec la cellule par des signaux. Ceux-ci mettent en route des «voies de signalisation», composées des récepteurs membranaires, qui sont modifiés par les signaux, et de chaînes d'enzymes qui activent ou inhibent d'autres protéines, dont des facteurs de transcription qui se fixent sur les gènes.

Dans un processus sélectif de différenciation, les cellules sont maintenues dans leur état par des voies de signalisation activées au cours du processus de différenciation. Ces voies maintiennent certains facteurs de transcription en quantité suffisante auprès des gènes nécessaires à cet état de différenciation; ces gènes s'expriment donc fortement et longtemps, ce qui entraîne une diminution de la variabilité d'expression de la plupart des gènes. Cela freine la division des cellules différenciées.

Les voies de signalisation activées agiraient aussi sur la chromatine. Elles la maintiendraient dans une configuration «ouverte » au niveau des zones chromosomiques où se trouvent les gènes impliqués dans l'état de différenciation des cellules. À l'inverse, d'autres zones chromosomiques se retrouveraient progressivement dans une configuration « fermée » qui empêcherait l'expression d'autres gènes.

Un darwinisme cellulaire

Si l'on suit cette approche, tout facteur mécanique ou chimique qui perturberait les relations entre les cellules d'un tissu pourrait rendre l'expression de leurs gènes plus aléatoire et hétérogène d'une cellule à l'autre: des combinaisons nouvelles de gènes et des protéines correspondantes seraient exprimées, ou l'intensité d'expression de certains gènes changerait, avec comme conséquence une production augmentée ou réduite de certaines protéines.

De ce fait, certaines cellules sortiraient du cadre de différenciation constitué par le micro-environnement: elles se «dédifférencieraient» ou présenteraient des caractéristiques de différenciation aberrantes. De plus, l'expression de gènes qui stimulent la prolifération cellulaire augmenterait dans la population de cellules grâce à l'avantage de croissance que cette expression leur confère. Sans rétablissement du contrôle micro-environnemental, elles proliféreraient spontanément et de façon anarchique.

Les découvertes des dernières années sur certains types de cellules souches et leur implication dans la cancérogenèse appuient cette thèse. Une cellule souche est une cellule capable de s'autorenouveler (de se diviser en deux cellules filles, dont l'une au moins est identique à la cellule mère) et de se différencier en plusieurs types de tissus; elle est dite multipotente. C'est le cas de cellules souches présentes dans de nombreux tissus des organismes adultes. Une cellule souche présente dans la peau ou dans le sang, par exemple, peut se différencier en des types cellulaires autres que ceux de leur tissu d'origine, en neurone par exemple, si elle est placée dans l'environnement adéquat (en présence de facteurs de croissance particuliers).

Alors que l'on s'attendrait à ce que les cellules souches adultes n'expriment que quelques gènes spécifiques de leur tissu d'origine, des gènes variés y sont transcrits. Par exemple, une cellule souche du sang peut exprimer des gènes que l'on trouve normalement activés dans des neurones. Une telle variabilité s'accorde bien avec le modèle sélectif de la cancérogenèse: les cellules expriment les gènes de façon aléatoire, et présentent de ce fait spontanément des caractéristiques de différents tissus; seules certaines de ces caractéristiques sont ensuite sélectionnées et stabilisées par le micro-environnement, c'est-à-dire le tissu environnant.

Mais un autre aspect relie plus directement les cellules souches au cancer. Certaines tumeurs recèlent des «cellules souches de cancer» (CSC). En petit nombre, elles sont caractérisées, comme les cellules souches, par leur capacité à proliférer indéfiniment et à produire d'autres types de cellules, à ceci près qu'elles se différencient de façon aberrante et contribuent à la formation de tumeurs. Elles proviendraient de cellules souches normales qui ne seraient plus dans leur voie de différenciation normale, ou de cellules adultes qui se seraient dédifférenciées et auraient acquis des caractéristiques tumorales.

Des perturbations délétères

C'est en 1994 qu'on les a isolées pour la première fois. John Dick et son équipe de l'Université de Toronto montrent alors que des cellules de leucémie myéloïde aiguë dérivent de cellules peu différenciées. Réimplantées chez un animal sain, ces cellules provoquent une nouvelle leucémie. On a mis en évidence par la suite de telles cellules dans d'autres leucémies et dans des tumeurs solides, du sein, du cerveau, du côlon et de la prostate. Plusieurs groupes ont montré que les cellules souches de cancer, tout comme les cellules souches normales cultivées *in vitro*, sont génétiquement instables et accumulent des désordres génétiques à un rythme élevé.

Que des cellules souches soient présentes dans certaines tumeurs et qu'elles soient génétiquement instables ne prouve pas qu'elles seraient la cause initiale du cancer. Voyons tout de même comment interpréter ces faits à la lumière du modèle darwinien de différenciation cellulaire.

Dans un tissu normal, les gènes s'expriment dans les cellules souches, comme dans les autres cellules, de façon aléatoire, sous le contrôle du micro-environnement cellulaire. Reprenons alors notre hypothèse d'une perturbation externe par des facteurs mécaniques ou chimiques: si les interactions des cellules sont modifiées,

les combinaisons de gènes exprimées dans plusieurs cellules souches varient, ce qui est associé à une prolifération excessive. L'instabilité génétique (et épigénétique) propre aux cellules souches peut alors produire des effets délétères les rendant de plus en plus agressives. Ainsi naîtraient les cellules souches de cancer.

En d'autres termes, ces cellules potentiellement cancéreuses proviendraient soit de cellules souches qui ne sont pas correctement contraintes de rester sur leur voie de différenciation, soit de cellules qui se dédifférencient, car plus rien, dans leur environnement, ne les maintient dans l'état qu'elles avaient acquis.

Dans le même esprit, on peut penser que les défauts de réparation de l'ADN, qui constituent des prédispositions au cancer, et les mutations d'oncogènes et d'anti-oncogènes, ne sont vraisemblablement pas capables de déclencher un processus tumoral sauf si le micro-environnement n'exerce plus sa fonction de régulation. Ce n'est qu'en cas de prolifération non contrôlée que les altérations génétiques rendraient les cellules précancéreuses plus agressives. La probabilité qu'une tumeur se forme ait augmentée, mais seulement si le micro-environnement du tissu continue à être déstabilisé.

Certains résultats expérimentaux appuient ce modèle sélectif de la cancérogenèse. Par exemple, en 2007, Carl Walkley et Louise Purton, à l'Université de Melbourne et à l'Institut Dana-Farber de Boston, ont perturbé les interactions des cellules progénitrices du système sanguin et de leur «niche» dans la moelle osseuse, où elles sont stockées. Ils ont constaté qu'un syndrome myéloprolifératif -qui peut causer des cancers - se déclenchait, c'est-à-dire que des cellules sanguines se mettaient à proliférer anormalement.

Il serait assez simple de tester plus avant le modèle sélectif à l'aide de cultures cellulaires à trois dimensions. On comparerait l'hétérogénéité de l'expression de certains gènes entre des cellules normales formant une structure différenciée et des cellules dont on perturberait le micro-environnement. On examinerait, conséquences de ces perturbations l'instabilité génétique, par exemple le nombre de mutations apparues au cours du temps. S'il se révélait que l'expression et la stabilité des gènes étaient modifiées, on disposerait de nouveaux arguments expérimentaux en faveur de ce modèle, sans avoir la preuve irréfutable du rôle du micro-environnement dans les premières étapes de la cancérogenèse .

Une normalisation possible?

La même logique peut être appliquée à la résistance des cellules cancéreuses aux traitements anticancéreux. Imaginons, par exemple, que l'expression stochastique des gènes dans une population de cellules augmente la synthèse d'une protéine dans un pour cent d'entre elles; et que ces dernières deviennent alors capables de survivre en présence d'un médicament destiné à les détruire. Une petite tumeur encore non cancéreuse contiendrait plus de dix millions de cellules résistantes. Dans la théorie classique, cet avantage sélectif suffirait à expliquer leur multiplication, malgré le traitement. Dans l'interprétation sélective, la perturbation des interactions cellulaires normales du tissu serait, elle aussi, nécessaire pour permettre cette prolifération. Inversement, des interactions conservées, ou rétablies, empêcheraient cette évolution néfaste en provoquant la différenciation des cellules et en stoppant leur prolifération. Diverses molécules pourraient être testées pour vérifier cette hypothèse: activateurs de certaines voies de signalisation, activateurs de molécules d'adhérence ou de jonction intercellulaire, etc.

Une théorie de la cancérogenèse ne peut plus aujourd'hui s'abstenir de prendre en compte l'influence de l'environnement tissulaire sur le fonctionnement des cellules et l'expression aléatoire des gènes. Bien évidemment, le modèle que nous proposons ne prétend pas expliquer à lui seules les premières étapes du cancer. Il vise avant tout à replacer dans un même cadre conceptuel toutes les données contradictoires obtenues ces dernières années. •

BIBLIOGRAPHIE

A. Brock et *al.*, Non-genetic heterogeneity - a mutation independant driving force for the somatic evolution of tumors, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 10, pp. 336-342,2009.

E. Lagasse, Cancer stem cells with genetic instability: the best vehicle with the best engine for cancer, *Gene Therapy*, vol. 15, pp. 136-142,2008.

C.R. Walkley et *al.*, A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency, *Cell*, vol. 129, pp. 109~1110,2001

H. Rubin, What keeps cells in tissues behaving normally in the face of myriad mutations 7, *Bioessays*, vol. 28, pp. 515-524, 2006.

J.P. Capp, Stochastic gene expression, disruption of tissue averaging effects and cancer as a disease of development, *Bioessays*, vol. 27, pp. 1277-1285, 2005.

M.V. Maffini et *al.*, The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis, *J. Cell. Sei.*, vol. 117, pp. 1495-1502,2004.

DARWIN ET LES ORIGINES DE L'HOMME : UN SIECLE DE PERDU

Pascal PICQ – Collège de France

<http://irh.unice.fr/spip.php?article987>

- Nos origines sont africaines, mais il a fallu attendre 1959, soit exactement un siècle après la publication de « l'Origine des espèces au moyen de la sélection naturelle », pour qu'on vérifie l'hypothèse avancée par Charles Darwin dans « La filiation de l'Homme en relation avec la sélection sexuelle » de 1871. Comment a-t-il élaboré cette hypothèse ? Tout simplement en se fondant sur les relations de parenté entre l'Homme et les grands singes africains – les gorilles et les chimpanzés -. Les nombreux fossiles découverts depuis – Mr. Zinj, Ms. Ples, Lucy, Abel, Nariokotome Boy, Toumaï, Ida et tant d'autres – sortent des sédiments grâce à la plus grande théorie jamais forgée par le génie humain : l'évolution. Mais il reste encore tellement à découvrir, car si la paléanthropologie ne cesse de compléter notre arbre phylogénétique, le programme de recherche proposé par Darwin sur nos origines comportementales et cognitives commence à peine. (cf. Pascal Picq et Philippe Brenot, *Le Sexe, l'Homme et l'Evolution*, Odile Jacob 2009 ; Pascal Picq et Yves Coppens, *Le Propre de l'Homme*, Fayard, 2001).

- Où en Afrique ? Depuis la découverte de Lucy en 1974 jusqu'à celle d'Orrorin en 2000, le « fossile du millénaire », les fossiles indiquaient l'Afrique à l'est des vallées du Rift ; c'est l'East Side Story d'Yves Coppens. C'est alors qu'arrive Toumaï provenant du désert du Djourab au Tchad et âgé de 7 millions d'années. Du coup, on ne sait plus si la séparation entre notre lignée et celle qui donnera les chimpanzés s'est faite à l'ouest ou à l'est du Rift. En tout cas, on se trouve près du dernier ancêtre commun aux hommes et aux chimpanzés d'aujourd'hui, bien que l'on continue à ignorer ces derniers. Or voilà qu'ils se rappellent aux bons souvenirs des Hommes avec la publication du séquençage de l'ADN d'un chimpanzé en septembre 2005. D'un côté des fossiles qui enfonce les origines de notre lignée dans le temps, de l'autre de l'ADN qui les rapprochent dans le temps. Le défi des origines se situe là, à la rencontre des ces deux lignées sœurs grâce à des fossiles et des molécules d'ADN.

- On n'a pas encore pris la mesure de la révolution paradigmatique en cours entre, d'un côté, des espèces fossiles de plus en plus nombreuses et, d'un autre côté, un génome se rapportant à moins de 25.000 gènes et quasi identique entre les hommes et les chimpanzés actuels. A moins de sombrer dans un réductionnisme halluciné dans la quête improbable du « gène de la bipédie ou du langage » – ce que font trop de généticiens offrant ainsi une critique aisée et pertinente aux créationnistes et aux sciences humaines envers l'anthropologie évolutionniste -, il convient de rapprocher les recherches sur l'évolution du génome et des comportements, ce qui mobilise l'éthologie et les sciences cognitives comparées pour les espèces actuelles, et l'archéologie préhistorique pour les espèces fossiles. Un changement de paradigme donc, entre les modèles déterministes vers des modèles constructivistes qui interpellent les formes encore mal explorées de ce qu'on appelle l'épigénétique. Se profile, enfin, le programme de recherche suggéré par Darwin en 1871 – 1872.