



HAL
open science

L'ontophylogénèse : une extension du darwinisme à l'intérieur de l'organisme

Tarik Issad

► **To cite this version:**

Tarik Issad. L'ontophylogénèse : une extension du darwinisme à l'intérieur de l'organisme. 2019. hal-02410516

HAL Id: hal-02410516

<https://hal.science/hal-02410516>

Preprint submitted on 13 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'ontophylogenèse : une extension du darwinisme à l'intérieur de l'organisme

par

Tarik ISSAD

**Université de Paris, Institut Cochin, CNRS, INSERM,
F- 75014 PARIS, France,
E-mail : tarik.issad@inserm.fr**

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Introduction	5
1. La vision déterministe du vivant : forces, limites et contradictions	7
1.1. Déterminisme génétique, stéréospécificité et interactions protéiques.....	8
1.2. Déterminisme génétique, stéréospécificité et différenciation cellulaire.....	11
2. La vision stochastique du vivant	12
2.1. L'expression stochastique des gènes.....	12
2.2. Sélection cellulaire au cours du développement embryonnaire.....	16
3. Généalogie de l'endodarwinisme	21
3.1. Roux, un précurseur méconnu.	21
3.2. Mécanisme hasard-sélection en immunologie.....	26
3.3. Mécanisme hasard-sélection et développement neuronal	28
3.3. Données expérimentales confirmant un comportement aléatoire des cellules.....	28
3.4. Données expérimentales confirmant l'expression aléatoire des gènes.	29
4. Pourquoi la vision déterministe du vivant résiste-t-elle ?	29
Conclusion	32
Références	33

Résumé

Dans le cadre du déterminisme génétique, le génome porte un programme qui dirige de façon précise le fonctionnement des cellules et le développement embryonnaire, aboutissant à la construction de l'organisme adulte. L'information contenue dans la séquence d'ADN est traduite en une séquence protéique, conférant à cette dernière une structure tri-dimensionnelle et une activité bien définie. Cependant, ce modèle est basé la spécificité des interactions des protéines avec leurs partenaires cellulaires qui doivent être univoques afin que l'information portée par l'ADN et traduite dans la structure des protéines ait un sens. Or de nombreuses données montrent une non-spécificité des interactions protéiques, remettant en question un fonctionnement du vivant sur la base d'un modèle stéréospécifique de type clef-serrure.

De plus, le modèle déterministe ne permet pas d'expliquer comment à partir d'une cellule œuf unique se fait une différenciation cellulaire donnant différents tissus au cours du développement, puisque le programme génétique est identique dans toutes les cellules issues de la cellule initiale.

Dans les années 1980, Jean-Jacques Kupiec a proposé de remplacer le modèle déterministe par un modèle stochastique, dans lequel l'expression des gènes dans la cellule se ferait de façon aléatoire, tandis que le micro-environnement cellulaire (nutriments, interactions avec d'autres cellules) stabiliserait le phénotype de la cellule. Ainsi, à l'instar de la sélection naturelle darwinienne, le développement embryonnaire se ferait sur un mode hasard-sélection, dans lequel l'accès aux ressources permettant la survie ou la stabilisation de certaines interactions jouerait un rôle déterminant. Cette extension du darwinisme à l'intérieur de l'organisme (endodarwinisme) permet de dépasser les contradictions du déterminisme génétique, en unifiant ontogenèse et phylogenèse en un seul processus, baptisé ontophylogenèse. Dans ce mémoire, nous exposerons les principaux points de cette théorie, nous retracerons une généalogie de la notion d'endodarwinisme, et nous proposerons enfin quelques pistes pour tenter de comprendre pourquoi, malgré de nombreuses données expérimentales, la vision déterministe persiste en biologie.

Mot clefs :

Déterminisme génétique ; Expression stochastique des gènes ; Ontophylogenèse ; Endodarwinisme ; Hasard-selection ; Différenciation ; Embryogenèse.

Abstract

In the context of genetic determinism, the genome carries a precise program that controls the functioning of the cells and the embryonic development, resulting in the construction of the adult organism. The information contained in the DNA sequence is translated into a protein sequence, giving the latter a three-dimensional structure and a well-defined activity. This model is based on the specificity of protein interactions with their cellular partners that must be unambiguous so that the information carried by the DNA and translated into the protein structure makes sense. However, numerous data show a non-specificity of protein interactions, challenging the functioning of living organisms on the basis of a stereospecific key-lock model. Moreover, the deterministic model does not make it possible to explain how, starting from a single egg cell, cellular differentiation gives rise to different tissues during development, since the genetic program is identical in all cells originating from the initial cell. In the 1980s, Jean-Jacques Kupiec proposed to replace the deterministic model with a stochastic model, in which the expression of genes in the cell would be random, while the cellular microenvironment (nutrients, interactions with other cells) would stabilize the phenotype of the cell. Thus, like Darwinian natural selection, the embryonic development would be done in a random-selection mode, in which access to resources allowing the survival or stabilization of certain interactions would play a determining role. This extension of Darwinism within the organism (endodarwinism) makes it possible to overcome the contradictions of genetic determinism by unifying ontogenesis and phylogenesis in a single process, called ontophylogenesis. In this work, we will present the main points of this theory, we will retrace a genealogy of the notion of endodarwinism, and we will finally try to understand why, despite numerous experimental data, the deterministic vision persists in biology.

Keywords:

Genetic determinism; Stochastic gene expression; Ontophylogenesis; Endodarwinism; Chance-selection; Differentiation; Embryogenesis.

Introduction

Quelques mois après l'annonce par Bill Clinton, en juin 2000, de l'achèvement du projet de séquençage du génome humain, la publication en France de « Ni Dieu, ni gène » [1] par Jean-Jacques Kupiec et Pierre Sonigo, eut un retentissement particulièrement important, tant chez les scientifiques qu'auprès du grand public. Le parfait « timing » de cette publication par rapport à l'aboutissement du « Human Gene Project », son titre accrocheur, aux accents libertaires, et son contenu « subversif », à une époque où le tout génétique a encore largement le vent en poupe, expliquent certainement l'importante médiatisation dont a bénéficié cet essai. Invités à s'exprimer dans de nombreux média écrits et audiovisuels, les auteurs eurent le loisir d'exposer et de défendre leurs théories. Dans le même temps, ils eurent l'occasion de présenter ces thèses au cours de conférences données devant leur collègues biologistes, qui les reçurent parfois avec grand enthousiasme, mais qui le plus souvent les rejetèrent avec scepticisme, voire avec ironie.

Dans cet ouvrage, les auteurs défendent la thèse selon laquelle le déterminisme génétique a conduit la biologie moderne dans une impasse, d'où il ne sera possible de sortir qu'au prix d'un changement de paradigme. Selon ces auteurs, il faut abandonner la thèse selon laquelle le « programme » génétique contenu dans l'ADN contrôle de façon rigoureuse et déterministe le fonctionnement des cellules et leur devenir au sein de l'organisme. Il faut au contraire voir le fonctionnement de l'ADN comme un générateur aléatoire de protéines, et la différenciation cellulaire comme une stabilisation par l'environnement du phénotype cellulaire le plus favorable à la cellule à un instant donné et à un endroit donné au sein de l'organisme. Plutôt que de petites machineries obéissant aux ordres contenus dans la séquence d'ADN, les cellules doivent être considérées comme des entités soumises à des variations stochastiques, et de ce fait ayant une grande plasticité, qui leur permettra, selon les situations, soit de coopérer, soit au contraire d'entrer en compétition avec leurs voisins pour le partage de l'espace et des ressources énergétiques

Nous avons pris arbitrairement l'année 2000 et la publication de « Ni Dieu, ni gène » comme date charnière pour introduire ce mémoire. Cette publication, adressée à une large audience, s'appuyait partie sur un travail théorique de Jean-Jacques Kupiec sur la différenciation cellulaire et le développement embryonnaire initié dans les années 80 [2-5], ainsi que sur des travaux expérimentaux réalisés par des scientifiques de différents horizons. Près de vingt ans après la publication de « Ni Dieu, ni gène », alors que de nombreuses études

ont confirmé plusieurs des thèses développées par les auteurs, le cadre de pensée des chercheurs en biologie reste essentiellement déterministe.

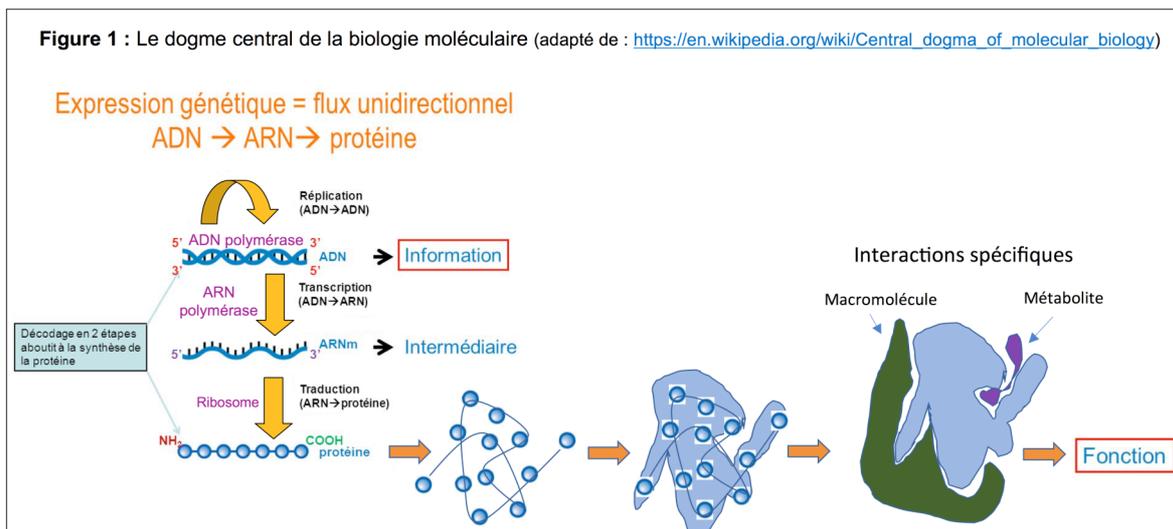
Dans ce mémoire, après une présentation des visions déterministe et stochastique du vivant, nous tenterons de retracer la généalogie des notions d'expression stochastique des gènes et d'endodarwinisme, qui ont conduit au concept d'ontophylogenèse, et nous discuterons les principales conséquences qui découlent de cette théorie. Enfin, nous proposerons quelques pistes de réflexion pour tenter de comprendre pourquoi, en dépit d'un nombre important d'arguments théoriques et expérimentaux, la vision déterministe reste malgré tout prégnante chez la plupart des chercheurs en biologie.

1. La vision déterministe du vivant : forces, limites et contradictions

De façon très schématique, on peut considérer que la plupart des activités cellulaires sont réalisées par les protéines. Le dogme central de la biologie moléculaire implique, tout au moins dans sa version originale, qu'à un gène correspond une protéine, et qu'à une protéine correspond une fonction ou activité enzymatique.

L'activité d'une protéine est déterminée par sa structure tri-dimensionnelle, qui dépend elle-même de la séquence des acides aminés qui la compose.

Au cours des années soixante, les principales étapes aboutissant à la synthèse des protéines ont été élucidées. La séquence d'acides aminés d'une protéine est codée par la séquence des bases portées par le gène correspondant. Il s'agit généralement d'une séquence d'ADN, qui est transcrite en une séquence d'ARN puis traduite en la séquence d'acides aminés composant la protéine (Figure 1).



La structure de la protéine va lui permettre d'interagir de façon spécifique, suivant un modèle clef-serrure, avec d'autres macromolécules et constituants cellulaires (autres protéines, acides nucléiques, métabolites, membranes lipidiques, etc.) permettant ainsi la construction et le fonctionnement de la cellule, et par suite, de l'organisme.

Selon ce modèle, l'information circule de façon *unidirectionnelle* depuis l'ADN vers les protéines, le gène déterminant la structure et la fonction de la protéine. Ainsi, l'ADN contiendrait donc, dans la séquence des bases qui le composent, toutes les informations nécessaires à la fabrication d'un individu. La dualité génotype/phénotype se trouverait donc expliquée par la dualité ADN/protéine.

Cependant, il est important de noter que ce modèle est basé non seulement sur une transmission unidirectionnelle de l'information depuis l'ADN vers les protéines, mais également sur une notion centrale, celle de la *spécificité des interactions* des protéines avec leurs partenaires cellulaires (autres protéines, macromolécules, métabolites, etc.), qui doivent être univoques afin que l'information contenue dans l'ADN et traduite dans la structure des protéines ait un sens. En effet, c'est cette spécificité des interactions entre molécules, ou stéréospécificité, basée sur la forme et/ou la charge des molécules, qui *via* des interactions univoques entre molécules, permet la transmission physique de l'information, et donc la réalisation du programme génétique.

Ainsi, comme le souligne Jacques Monod, la construction d'un individu repose entièrement sur cette stéréospécificité des interactions moléculaires :

Il n'en reste pas moins que la construction d'un tissu ou la différenciation d'un organe, phénomènes macroscopiques, doivent être considérés comme la résultante intégrée d'interactions microscopiques multiples dues à des protéines, et reposant sur leurs propriétés de reconnaissance stéréospécifique, par formation *spontanée* de complexes non covalents.¹

Ces interactions moléculaires dépendant elles-mêmes de l'information contenue dans la séquence d'ADN, on comprend aisément que cette vision devait conduire à des programmes de recherches de séquençage de l'ADN des êtres vivants, avec l'idée que l'on serait capable de comprendre l'individu en déchiffrant l'information contenue dans son génome.

Cependant, cette vision déterministe du vivant, basée sur la notion de l'existence d'un ordre préétabli, d'un « programme » codé dans l'ADN, doit faire face à un certain nombre de contradictions, tant sur le plan théorique qu'expérimental.

1.1. Déterminisme génétique, stéréospécificité et interactions protéiques

Comme nous l'avons vu plus haut, la réalisation du programme génétique implique la traduction de l'information contenue dans la séquence d'ADN en interactions physiques, hautement spécifiques, des protéines avec les différents constituants cellulaires (autres protéines, ADN, ARN, lipides, sucres, etc.).

Or un certain d'arguments permettent de battre en brèche cette notion de spécificité.

Tout d'abord, d'un point de vue épistémologique, il est important de souligner que la spécificité n'est pas un concept dérivé de l'expérience, mais un regard arbitraire que nous portons sur le monde, selon une règle du tout ou rien, qui sous-entend que deux molécules

¹ Monod, « Le hasard et la nécessité, Editions du Seuil (1970), Coll. Points Science, p118-119

sont ou ne sont pas spécifiques l'une de l'autre [6]. En fait, une molécule peut interagir avec de nombreux partenaires avec des affinités plus ou moins grandes, et l'expérimentateur doit fixer un seuil arbitraire en deçà duquel il considère l'interaction comme non spécifique. Mais cela ne signifie pas pour autant que ces interactions de faible affinité n'ont pas lieu dans l'organisme, et qu'elles n'ont pas d'effets biologiques.

D'un point de vue expérimental, un nombre considérable de données indique que les interactions moléculaires dans la cellule ne sont pas univoques.

Il faut tout d'abord noter que les protéines interagissent entre elles grâce à des domaines d'interactions (motifs structuraux d'une centaine d'acides aminés) qui peuvent se retrouver dans de nombreuses protéines [7]. Ces domaines d'interactions lient des séquences courtes, de 4 à 10 acides aminés, présentes sur une multitude de protéines. Ces données sont corroborées par de nombreuses analyses protéomiques, qui révèlent la grande connectivité des interactions protéiques et soulignent le fait qu'une même protéine peut interagir avec de nombreux partenaires.

De plus, la structure tridimensionnelle des protéines n'est pas rigide mais hautement flexible, une même protéine pouvant adopter plusieurs structures ayant des spécificités différentes. De plus, un grand nombre de protéines possèdent des régions intrinsèquement désordonnées [8], qui n'acquièrent de structure fonctionnelle que lorsqu'elles sont stabilisées grâce à leur interaction avec d'autres partenaires (ce qui remet en cause la notion classique de la relation entre gène, structure protéique et fonction).

En outre, alors que l'on pensait qu'une protéine devait être dotée d'une seule fonction, il apparaît clairement maintenant qu'une même protéine peut avoir différentes activités, suivant sa localisation cellulaire, son interaction avec d'autres partenaires ou suivant les modifications post-traductionnelles qu'elle a subies (phosphorylation, acylation, glycosylation, etc.). Ainsi, une enzyme connue pour phosphoryler (ajout de phosphate sur une molécule) les lipides (la PI-3 kinase), s'avère également capable de phosphoryler des protéines, alors qu'une enzyme capable déphosphoryler les lipides (PTEN) s'avère également capable de déphosphoryler certaines protéines [9].

Enfin, de façon encore plus surprenante, un même site catalytique sur une enzyme peut réaliser deux réactions chimiques totalement différentes, comme cela a été récemment montré pour une enzyme appelée OGT, dont le site catalytique unique est capable à la fois de réaliser une réaction de glycosylation (ajout d'un résidu sucré sur ces protéines) et une réaction de protéolyse (coupure des liaisons entre acides aminés au sein d'une protéine). Ainsi, on se rend

compte maintenant qu'une même enzyme est capable d'avoir des activités différentes sur des substrats différents [9]. On voit donc qu'il existe un nombre important d'observations qui remettent en cause la notion classique d'une relation univoque entre gène, structure protéique et fonction.

De même, alors que les cellules sont supposées répondre à des signaux extérieurs provenant d'autres cellules ou de l'environnement dans lequel elles se trouvent grâce à des récepteurs censés reconnaître de façon spécifique certaines molécules, on s'aperçoit maintenant qu'un même récepteur membranaire peut répondre à différents ligands extracellulaires. En outre, de nombreux récepteurs membranaires, après avoir lié leurs ligands, utilisent les mêmes voies de signalisation intracellulaire (cascades de phosphorylations) pour transmettre leurs effets [9]. De plus, les nombreux facteurs de transcription activés par ces voies de signalisation peuvent se lier à des séquences d'ADN présentes à haute fréquence dans le génome.

Ainsi, une cellule de mammifère reçoit des milliers de signaux différents. Chaque signal reçu va activer une cascade de signalisation pouvant aboutir, par le jeu combinatoire des interactions protéiques, à la stimulation de milliers de cibles intracellulaires (par exemple, des facteurs de transcription). Le nombre de cascades de signalisation étant restreint, de nombreux stimuli extracellulaires différents vont emprunter la même voie de signalisation pour aboutir à des effets biologiques différents. La non-spécificité des interactions implique en outre que toutes les cascades de signalisation sont interconnectées. Dans ces conditions, il devient difficile de comprendre comment une cellule peut fonctionner [9].

Afin de « sauver les phénomènes » et conserver la notion de spécificité, cruciale pour la vision déterministe du vivant, les biologistes invoquent alors différents mécanismes comme la « compartimentalisation » spatiale ou temporelle des protéines, qui, en empêchant ou favorisant certaines interactions, permettrait d'expliquer la spécificité de réponse à différents signaux. Cependant, pour être effectifs, ces mécanismes impliquent que la cellule possède déjà une organisation macroscopique et un état de différenciation permettant une localisation sub-cellulaire adéquate ou une expression à un moment précis. Or, et *c'est là le cœur de la contradiction*, dans le cadre du déterminisme génétique, l'état macroscopique d'une cellule est précisément ce que les interactions entre molécules sont censées déterminer [6]. Nous aboutissons au contraire à l'idée que l'effet d'un signal ne dépend pas de sa nature moléculaire intrinsèque mais de l'état global de la cellule. Nous arrivons donc à une contradiction majeure au sein de la théorie, puisqu'il est devenu nécessaire d'invoquer le

phénotype pour expliquer l'action du génotype, alors que c'est le génotype qui est supposé déterminer le phénotype [6].

1.2. Déterminisme génétique, stéréospécificité et différenciation cellulaire

Le concept de stéréospécificité permettait également d'expliquer comment l'information génétique régule le fonctionnement du génome lui-même : les gènes codant pour des protéines impliquées dans la construction ou le fonctionnement de l'organisme (gènes de structure) sont contrôlés par des gènes régulateurs, qui codent pour des protéines faisant office de signaux inhibant ou stimulant l'activité des gènes de structures. Ainsi, à partir du modèle de l'opéron lactose, Jacob et Monod proposent l'existence de régulations en cascade des gènes. Chez les êtres multicellulaires, certaines protéines régulatrices pourraient quitter la cellule qui les a synthétisées, et coordonner la différenciation d'autres cellules, permettant d'expliquer le développement d'un organisme au cours de l'embryogenèse par les réseaux d'interaction entre molécules.

Le problème central de l'embryogenèse est de comprendre comment, à partir d'une cellule unique, l'œuf fécondé, sont produites des cellules différenciées qui s'organisent en tissus cellulaires ordonnés.

On savait en effet depuis longtemps qu'au cours du développement de l'embryon, les cellules s'influencent mutuellement, induisant la différenciation de leurs voisines [10]. Ce phénomène d'induction embryonnaire est alors conçu comme un mécanisme déterministe, suivant un modèle instructif dans lequel les cellules reçoivent des instructions (sous la forme de signaux protéiques) provenant de cellules environnantes. Le déterminisme génétique va donc tenter d'expliquer le développement embryonnaire via la production de signaux instructifs et la stéréospécificité des interactions.

Cependant, ce modèle bute également sur la contradiction du déterminisme génétique liée à la non-spécificité des signaux, décrite ci-dessus. En outre, une contradiction inhérente au modèle provient du fait que pour induire la différenciation d'une cellule voisine, la cellule qui donne l'instruction doit elle-même être différenciée, puisqu'elle est capable de produire un signal que sa voisine ne produit pas. Le modèle doit donc présumer une diversité de cellules dont il est censé expliquer l'apparition.

Ici encore, on va tenter de « sauver les phénomènes », en invoquant cette fois l'existence d'une asymétrie dans la cellule initiale (gradients morphogénétiques) conduisant à une répartition inégale entre les cellules filles lors des divisions successives, et donc de fait conduire à des cellules filles différenciées, permettant d'enclencher un processus de

différenciation qui se poursuivra sur un modèle instructif. Cependant, ici encore, on ne fait que déplacer le problème, l'origine de cette asymétrie supposée au sein de la cellule œuf restant mystérieuse : le modèle doit présupposer l'hétérogénéité qu'il est censé expliquer [1]

2. La vision stochastique du vivant

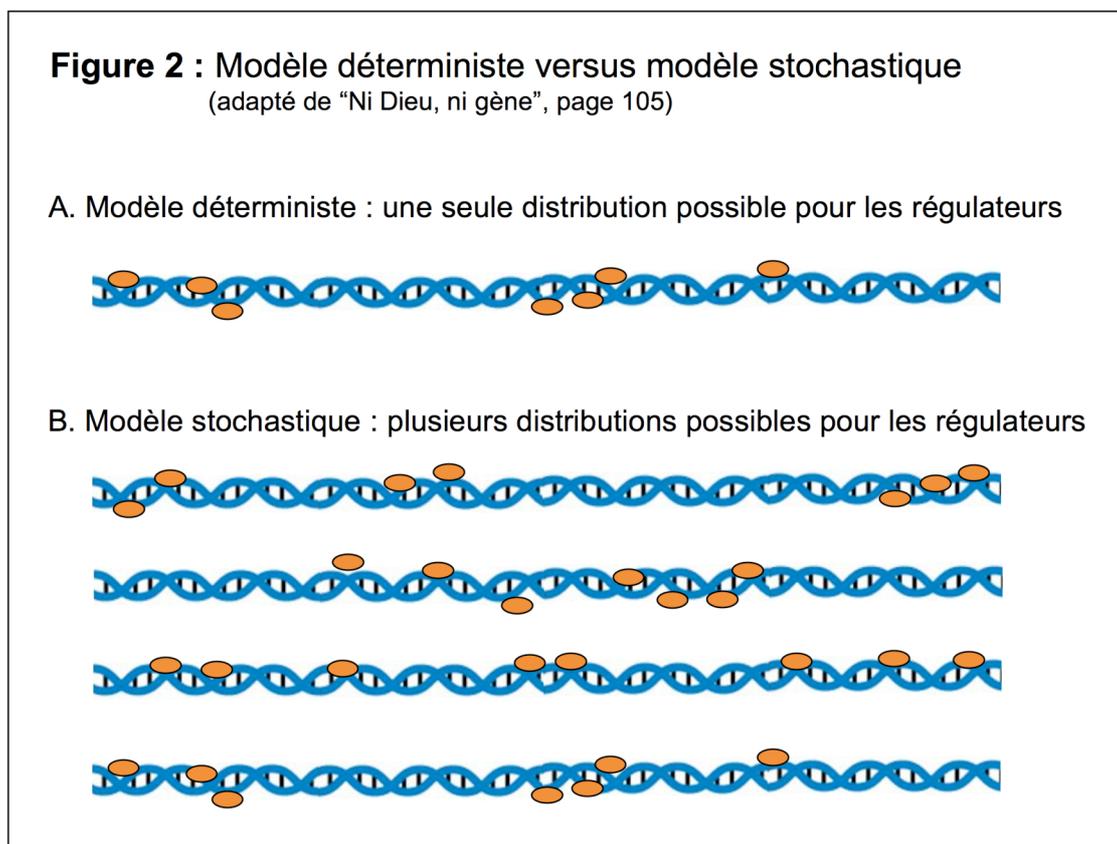
Dans les années 1980, Kupiec propose d'abandonner le modèle instructif basé sur un « programme » génétique déterministe, pour faire place à un modèle faisant appel à une théorie darwinienne de la différenciation cellulaire, basé sur une expression stochastique des gènes [2-5]. Baser un phénomène aussi reproductible que l'embryogenèse sur un processus probabiliste était évidemment très audacieux. Cependant, comme l'explique Kupiec [1], la probabilité n'est pas incompatible avec la reproductibilité, mais au contraire traduit l'existence d'ordre là où il n'y en avait pas en apparence. En effet, la probabilité d'un événement X est sa fréquence lorsque le nombre d'expériences réalisées tend vers l'infini. Ainsi, si je lance une pièce un million de fois la fréquence d'événements « pile » sera de 50%, alors qu'elle pourra être de 70% ou 30% si je ne lance la pièce que 10 fois. La probabilité traduit donc une structure stable du monde (la structure physique de la pièce dans notre exemple) qui ne se manifeste pas au niveau des événements individuels mais au niveau d'événements qui se répètent un très grand nombre de fois : un phénomène aléatoire est reproductible statistiquement au niveau d'une population d'événements. Une population d'événements est décrite par sa moyenne et sa variance (mesure de la variabilité d'une variable par rapport à sa moyenne). Si la variance est faible, un phénomène probabiliste peut sembler se comporter comme un phénomène déterministe, puisque chaque fois qu'il se produira, le résultat, très proche de la moyenne, semblera identique. Il n'y a en fait pas de différence qualitative entre déterminisme et probabilisme, le déterminisme étant le cas limite du probabilisme, quand la probabilité est égale à 1.

Ainsi, un processus probabiliste peut être hautement reproductible.

2.1. L'expression stochastique des gènes

Comme nous l'avons déjà souligné, le modèle déterministe repose sur des interactions très spécifiques qui ne laissent aucune place au hasard. Dans ce modèle, l'expression d'un gène est contrôlée de façon très précise, par la liaison spécifique d'un activateur ou d'un répresseur sur la séquence d'ADN dite promotrice, généralement en amont de la séquence codée par le gène.

La chromatine est constituée par l'ADN et les nombreuses protéines régulatrices qui s'y associent. Selon la structure de la chromatine (ou, pour le dire de façon schématique, selon la manière dont ces régulateurs se répartissent sur l'ADN), certains gènes seront activés et d'autres inhibés. Dans le modèle instructif, la spécificité des interactions implique que sur un fragment d'ADN, une seule combinaison sera réalisée, conduisant à un profil d'expression de gènes déterminé (Figure 2A). Cependant, ici encore, la spécificité des interactions entre régulateurs et séquences d'ADN pose problème. En effet, les séquences reconnues par ces régulateurs sont très petites (6 paires de bases) et elles se retrouvent statistiquement présentes sur de très nombreux gènes. Pour « sauver » la spécificité, on fait alors appel à des facteurs cachés, à découvrir, qui, en s'associant aux régulateurs connus, confèreraient une spécificité aux interactions. Cette quête interminable pour découvrir de nouveaux facteurs spécifiques ne fait que déplacer le problème sans le résoudre.

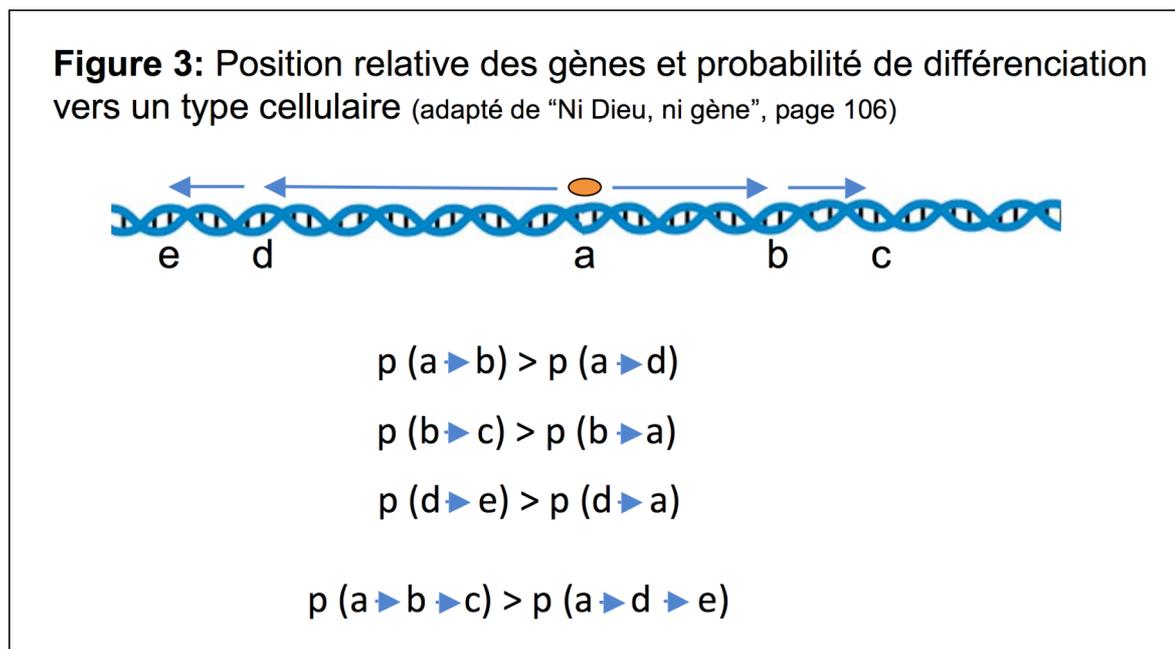


On comprend donc mal alors comment, lors de la différenciation cellulaire, un grand nombre de gènes vont être activés ou réprimés de façon très précise, par des activateurs ou

répresseurs eux-mêmes synthétisés par d'autres gènes, suivant un « programme » génétique qui va coordonner le fonctionnement spatial et temporel de ce réseau complexe.

Contrairement au modèle instructif, le modèle d'expression stochastique des gènes n'est pas basé sur une spécificité de reconnaissance des séquences d'ADN par des régulateurs, qui peuvent s'associer à un grand nombre de séquences d'ADN, donnant lieu à plusieurs combinaisons, c'est à dire plusieurs structures possibles de la chromatine, chacune ayant une certaine probabilité de se réaliser (Figure 2B).

Si on considère qu'à chaque état de la chromatine va correspondre un profil d'expression de gènes et donc un état de différenciation particulier de la cellule, on voit alors que dans une population cellulaire homogène, de nombreuses possibilités de différenciation sont ouvertes pour chaque cellule. Il faut cependant noter que cette « liberté moléculaire » est soumise à un certain nombre de contraintes imposées par la structure même du génome, c'est à dire la séquence des gènes sur l'ADN. Considérons la séquence d'ADN comprenant 5 gènes, *a*, *b*, *c*, *d* et *e* représentée sur la figure 3.



Supposons que l'affinité du régulateur est la même pour chacun de ces gènes et que le régulateur est initialement placé en *a* (c'est à dire qu'il active le gène *a*, produit la protéine *A* qui conduit à une cellule de type *A*). Ce régulateur obéit aux lois de la physicochimie qui implique que son interaction avec *a* ne possède qu'une stabilité relative, qui dépend de ses constantes d'association et de dissociation avec *a*. Il sera donc amené à se dissocier et

commencera à diffuser, effectuant une marche au hasard, qui pourra soit le ramener sur la séquence a , soit sur une autre séquence. Étant proche de a , la probabilité pour ce régulateur de retourner sur a sera plus grande, mais la probabilité d'aller en b n'est pas négligeable. Une fois en b , il aura une probabilité plus forte de passer en c que de retourner en a . Le régulateur également aurait pu, avec une probabilité bien plus faible, passer de a à d , et dans ce cas, c'est le passage en e qui aurait ensuite été le plus probable. Ainsi, deux séquences d'activation de gènes ont des probabilités plus importantes de se réaliser : la séquence $a \rightarrow b \rightarrow c$, et avec une probabilité moindre, la séquence $a \rightarrow d \rightarrow e$.

La probabilité de transition du régulateur est un paramètre central du modèle d'expression aléatoire de gènes et va déterminer les caractéristiques principales de la différenciation cellulaire. En effet, plus la probabilité de transition d'un gène à l'autre est forte, plus tôt elle se réalisera. Elle déterminera donc la chronologie séquentielle de l'expression des gènes au sein d'une cellule. Elle déterminera également le nombre de cellules d'un type donné au sein d'une population cellulaire : plus la probabilité de transition vers un gène donné est grande, plus le nombre de cellules exprimant ce gène dans la population sera important.

Dans ce modèle, c'est la position des gènes sur l'ADN², et non la spécificité des interactions moléculaires, qui définit la probabilité de transition des régulateurs et la séquence d'expression de gènes, et donc *in fine* définit la différenciation cellulaire au cours du développement. Il est important de noter que cette probabilité est transmissible de génération en génération, puisqu'elle dépend des propriétés physico-chimiques du régulateur (affinité pour les séquences d'ADN) et de la position relative des gènes sur l'ADN.

Ainsi, alors que dans le modèle déterministe, la chronologie d'expression des gènes et la différenciation cellulaire étaient définies par un « programme » impliquant des réseaux de signaux échangés par les cellules et contrôlant l'expression des gènes au moyen de régulateurs spécifiques, dans le modèle stochastique, ce programme est remplacé par des probabilités de transition des régulateurs.

² À noter que pour simplifier le raisonnement, dans ce modèle, l'ADN est représenté comme une structure linéaire. En réalité, la structure de la chromatine comprend de nombreux repliements et boucles, et la distance entre deux gènes ne dépend pas nécessairement de leur espacement sur la séquence linéaire de l'ADN, mais de la structure tridimensionnelle de la chromatine. Le principe général reste cependant le même, à savoir que la probabilité de transition du régulateur d'un gène à un autre dépendra de l'organisation tridimensionnelle des gènes au sein de la chromatine, elle-même étant en partie conditionnée par leur position relative sur la séquence linéaire d'ADN.

2.2. Sélection cellulaire au cours du développement embryonnaire

Dès 1938, Spemann avait montré qu'au cours du développement de l'embryon, les cellules s'influencent mutuellement, induisant la différenciation de leurs voisines [10].

Dans le cadre du modèle instructif, cette induction s'effectue par échange de signaux entre cellules (molécule sécrétée par la cellule inductrice ou produite à la surface de cette cellule et qui sera reconnue par un récepteur spécifique présent sur la cellule cible).

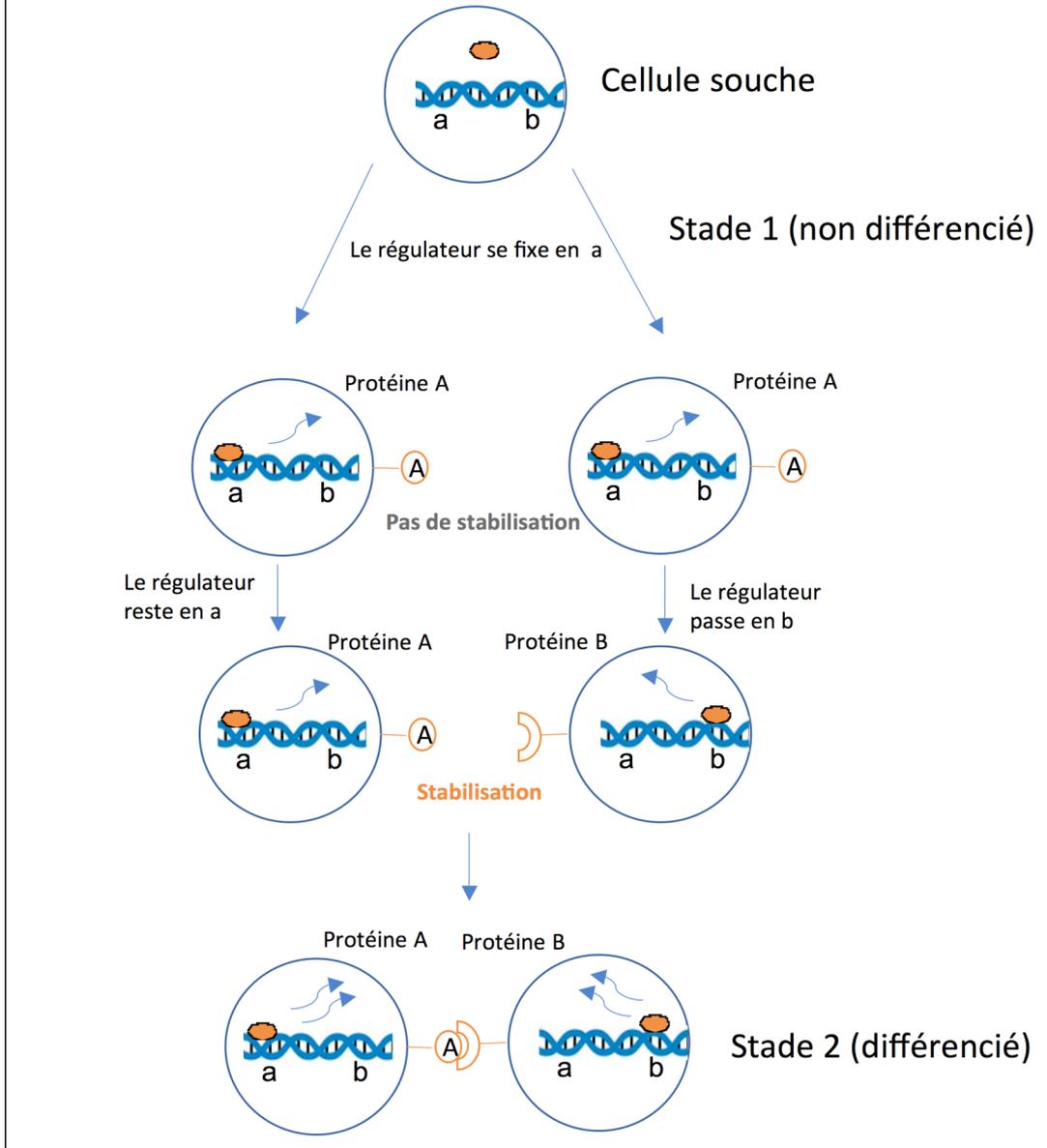
Dans le cadre du modèle stochastique, le développement embryonnaire repose sur deux mécanismes :

- l'expression aléatoire des gènes décrite précédemment, qui génère une grande diversité de type cellulaires
- une sélection des cellules au cours du développement, qui permet un tri des types cellulaires, dirigeant l'embryon vers le stade adulte. Ce tri s'effectue par stabilisation entre cellules d'une combinaison favorable obtenue de façon aléatoire par expression stochastique des gènes.

La figure 4 illustre le « développement embryonnaire » selon un modèle stochastique d'un organisme ne comprenant que deux cellules, déterminées par les gènes *a* et *b* produisant les protéines A et B. L'interaction entre les protéines A et B entraîne une cascade de réactions, par exemple des phosphorylations, qui va modifier la structure du régulateur et stabiliser son interaction avec l'ADN.

Dans la cellule souche, la molécule régulatrice va se fixer en priorité sur le gène *a*, et donne naissance à deux cellules de type A. L'interaction entre les deux cellules exprimant les molécules A ne stabilise pas l'expression génétique. Le déplacement aléatoire du régulateur sur le gène *b* dans une des deux cellules va activer la production de la protéine B. L'interaction entre les protéines A et B va alors stabiliser l'expression génétique dans les deux de cellules. La stabilisation l'expression de gènes induite par l'interaction entre les protéines A et B aura donc conduit à l'apparition de deux cellules A et B stablement différenciées.

Figure 4: Différenciation cellulaire dans le modèle stochastique
(adapté de "Ni Dieu, ni gène", page 119)

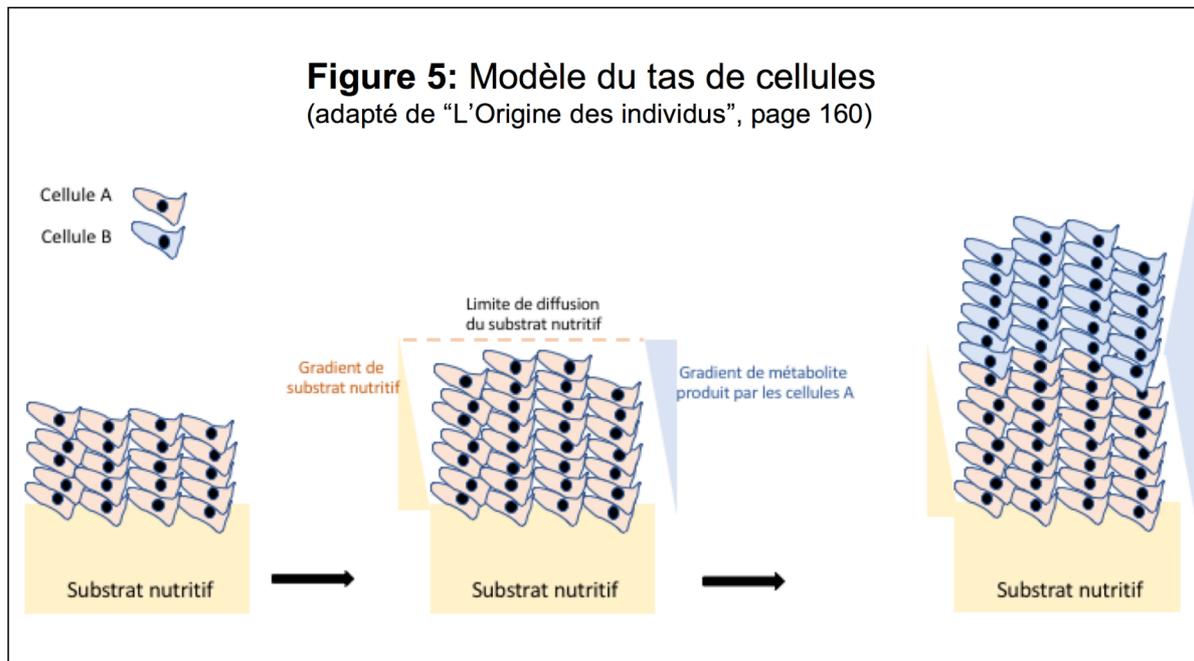


En outre, certains mécanismes de stabilisation d'expression de gènes, comme par exemple les modifications de histones de la chromatine, sont connus comme étant transmissibles d'une cellule mère à la cellule fille (modifications épigénétiques). De tels mécanismes pourraient alors permettre la formation d'un tissu adulte constitué de deux types cellulaires, A et B.

Enfin, un autre facteur important, le micro-environnement cellulaire, intervient dans le modèle d'ontogenèse basé sur l'expression stochastique des gènes, conduisant au concept d'ontophylogénèse proposé par Kupiec.

Une expérience de pensée, appelée modèle du « tas de cellules » illustre particulièrement bien cette notion (Figure 5) : si une colonie de cellules pousse en plusieurs couches sur un

milieu nutritif, la multiplication des cellules de la couche supérieure dépendra de la concentration du nutriment dans le milieu nutritif et de sa vitesse de diffusion à travers les différentes couches de cellules.



A partir d'une certaine hauteur, les cellules de la couche supérieure ne reçoivent plus de nutriments et cessent de se multiplier. Cependant, l'agitation thermique et la non-spécificité des molécules se fixant sur l'ADN conduisent à une expression stochastique des gènes, et certaines cellules pourront, à un moment donné, synthétiser des enzymes leur permettant d'utiliser des métabolites secondaires du nutriment initial, produits par les cellules des couches inférieures. Ces cellules auront un avantage leur permettant de survivre et de se multiplier, constituant ainsi une nouvelle couche de cellules différenciées, puisqu'elles possèdent des activités cellulaires différentes. D'autres cellules ne pourront survivre, et en effet, un taux important de mort cellulaire est observé de manière systématique à différents stades au cours de l'embryogenèse. Ainsi, chaque fois qu'un proto-organisme de ce type est placé dans un environnement identique, il se développera de la même façon, puisqu'il subit la même contrainte sélective. Expression stochastique des gènes et reproductibilité ne sont donc pas incompatibles.

Ainsi, l'expression stochastique des gènes peut être vue comme un générateur de diversité phénotypique cellulaire. Les cellules ne suivent pas à la lettre un programme génétique précis, mais utilisent leur génome de façon plus ou moins aveugle comme une « boîte à outils » dans laquelle elles puisent de façon aléatoire pour trouver des solutions leur permettant de survivre

en fonction des ressources disponibles dans leur environnement local. La non-spécificité des interactions moléculaires introduit de l'aléatoire dans l'ontogenèse, puisqu'à partir des mêmes molécules, plusieurs structures sont possibles. C'est l'environnement dans lequel baigne la cellule qui va sélectionner la structure la mieux adaptée.

Le modèle du « tas de cellules » est évidemment très rudimentaire, mais il illustre un principe général permettant d'expliquer l'apparition de la multi-cellularité. Au cours de l'évolution, les organismes auront ensuite connu une complexification de leur structure et une optimisation de leur régulation.

L'ontogenèse et la phylogenèse ne forment alors qu'un seul processus, comprenant trois facteurs : l'ADN, qui en déterminant le niveau d'expression et la composition des acides aminés qui composent les protéines, va influencer les probabilités d'interaction de protéines entre elles et des protéines avec l'ADN ; l'environnement, qui stabilise ou sélectionne certaines cellules plutôt que d'autres ; l'histoire de la cellule va déterminer sa structure à un instant donné, et donc limiter les possibilités de combinatoire des interactions et influencer son potentiel de différenciation futur. L'ontogenèse et la phylogenèse se sont donc produites en même temps par un seul processus dénommé ontophylogenèse par Kupiec. Ainsi, ce modèle implique qu'au sein d'une lignée phylogénétique, à chaque génération, l'identité de l'individu se reconstruit suivant un mécanisme hasard-sélection au cours de l'embryogenèse.

L'élégance de ce modèle vient de ce qu'il permet d'unifier, sous un même principe général, le mécanisme aboutissant à la formation de l'individu lors de l'ontogenèse et celui proposé par Darwin pour expliquer l'origine des espèces au cours de l'évolution (variations aléatoires suivi d'un tri à postériori). En effet, suivant le modèle proposé par Kupiec, dans un environnement local donné au cours du développement de l'organisme, les cellules exprimant une combinaison de gènes favorables à leur survie (par exemple la capacité à se nourrir à partir d'un métabolite produit par d'autres cellules) seront favorisées. Elles pourront donc se maintenir et proliférer, alors que les autres cellules seront éliminées ou tout au moins ne proliféreront plus.

L'analogie avec la théorie proposée par Darwin pour l'évolution des espèces (compétition entre variants d'une même espèce pour les ressources alimentaires et sélection des variants les mieux adaptés) a conduit à l'émergence du concept d'«endodarwinisme» pour désigner cette compétition entre cellules au sein d'un même organisme.

Ce darwinisme cellulaire au sein de l'organisme ne se limiterait pas seulement à l'embryogenèse, mais pourrait constituer la base même des relations entre cellules et entre

organes lors des processus physiologiques et pathologiques chez l'adulte. Si le développement embryonnaire correspond à une adaptation des cellules aux ressources métaboliques, cette même logique doit être retrouvée dans les fonctions des tissus adultes. Notre organisme devrait donc être considéré comme un écosystème qui abriterait une multitude d'animaux, qui pourraient soit coopérer, à l'image des symbioses entre espèces observées dans la nature, soit être en compétition les uns avec les autres pour leur survie au sein de cet environnement que constitue le « milieu intérieur » cher à Bernard. Ainsi, comme le souligne Sonigo³, une cellule de foie accomplit des fonctions spécialisées du foie non pas parce qu'elle obéit à un programme génétique lui commandant de « se faire foie » car l'organisme a « un besoin vital de foie », mais parce que, dans la situation où elle se trouve, c'est la façon dont elle est à même de survivre le plus efficacement.

Dans cette optique, les cellules vivent pour elles, et non pour nous : elles ne recherchent que leur propre intérêt, et ne sont pas déterminées par un projet futur, inscrit dans leur « programme génétique », qui serait d'assurer, de façon altruiste, le bon fonctionnement de l'organisme. Cela conduit à revoir les fonctions assurées par les cellules sous l'angle de l'intérêt propre de la cellule, qui, d'un point de vue évolutif, est antérieure à la constitution de l'organisme. La sélection naturelle s'exerçant d'abord sur la cellule ne pouvait pas prévoir la multi-cellularité et mettre en place un programme génétique qui la contrôlerait, à moins de revenir à la croyance en l'existence d'un dessin dans la nature ayant pour but l'avènement d'êtres multicellulaires. En effet, l'évolution ne peut inventer un programme, elle ne peut que retenir une fonction lorsque celle-ci se réalise.

Il s'agit donc ici d'abandonner la notion d'un organisme effectuant des fonctions selon un programme génétique sélectionné par l'évolution. Par exemple, dans notre organisme, des cellules du système immunitaire, les macrophages, vont phagocyter et éliminer les cellules mortes. Dire que la fonction du macrophage est de nettoyer l'organisme de ses cellules mortes en obéissant à un programme génétique serait aussi absurde que de dire que la fonction du vautour qui dévore une gazelle morte est d'assurer la propreté de l'écosystème auquel il appartient. En se nourrissant, le vautour n'obéit pas au programme génétique d'un écosystème lui commandant de nettoyer la savane.

Il faut donc remplacer notre vision anthropocentrique de l'organisme par celle d'une « société de cellules » dans laquelle les fonctions primitives doivent être vues comme des relations entre cellules sur lesquelles s'est exercée une pression de sélection permettant une

³ Ni Dieu, ni gène. p130

optimisation de l'utilisation des ressources disponibles. Comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, l'idée d'étendre la notion de sélection naturelle au sein de l'organisme avait déjà été émise du vivant même de Darwin.

3. Généalogie de l'endodarwinisme

3.1. Roux, un précurseur méconnu.

Publiée en 2012 sous l'impulsion de Thomas Heams⁴, la première traduction [11] d'un ouvrage jusque-là resté confidentiel⁵ (« La lutte des parties dans l'organisme. ») a permis de faire connaître au plus grand nombre certaines idées visionnaires de l'embryologiste allemand Wilhelm Roux.

Wilhelm Roux (1850-1924) est considéré comme le père fondateur de l'embryologie moderne. Alors que l'embryologie de l'époque, sous l'influence de Haeckel et de sa loi dite biogénétique (ou loi de recapitulation : « L'ontogenèse recapitule la phylogenèse »), restait jusque-là une discipline très descriptive, Roux introduit une approche expérimentale visant à comprendre les mécanismes sous-jacents. Plutôt que de se contenter de disséquer et comparer des embryons de différentes espèces à différents stades du développement, comme le faisaient ces prédécesseurs, Roux veut comprendre l'enchaînement précis des causes et des effets en intervenant sur le développement, et établir ainsi une discipline qu'il nommera « mécanique du développement »[12].

Dans ce cadre, il a réalisé des travaux pionniers en 1885 sur l'entretien de cellules embryonnaires de poulets *in vitro*, ouvrant la voie à la culture cellulaire utilisée de nos jours dans tous les laboratoires de biologie cellulaire. Il est également à l'origine d'une approche expérimentale décisive pour la discipline, l'utilisation des œufs d'amphibiens comme modèle d'étude des premières divisions cellulaires au cours du développement [12].

Son ouvrage, « La lutte des parties dans l'organisme. Contribution pour un perfectionnement de la théorie de la finalité mécanique », constitue cependant un travail hautement spéculatif. A l'instar de Haeckel, Roux veut associer sciences de l'évolution et embryologie, mais selon une perspective radicalement différente : Roux veut importer la notion de sélection naturelle à l'intérieur de l'organisme. La lutte entre les parties (organites intracellulaires, cellules, tissus, organes) serait le principe de base permettant à l'organisme de

⁴ Maître de conférence à l'AgroParisTech et chercheur à l'INRA, T. Heams a soutenu en 2004 une thèse de doctorat sur l'endodarwinisme et l'expression stochastique des gènes, réalisée sous la direction de JJ Kupiec .

⁵ *Der Kampf der Theile im Organismus. Ein Beitrag zur Vervollständigung der mechanischen Zweckmässigkeitslehre*, publié en allemand par les éditions W. Engelmann à Leipzig en 1881.

se constituer. Malgré une réception assez fraîche de l'ouvrage par ses collègues embryologistes, il faut noter ce commentaire de Darwin lui-même : « Pour autant que je puisse imparfaitement en juger, il s'agit de l'ouvrage sur l'évolution le plus important qui soit paru depuis quelque temps »⁶

La filiation avec la pensée darwinienne est de fait très prégnante. Un des éléments majeurs de la théorie proposée par Darwin est la notion de variation entre individus au sein de chaque population naturelle. Alors que les évolutionnismes qui l'ont précédé (tel le lamarckisme) tentent d'expliquer comment les différences entre individus apparaissent à l'aide d'hypothétiques forces vitales, Darwin propose de considérer que les variations entre individus constituent l'état par défaut au sein d'une population, et que ce sont ces variations qui sont l'objet de la sélection naturelle. Si une variation favorise l'obtention de ressources alimentaires ou la survie face à un prédateur, l'individu porteur de cette variation aura un avantage dans la « lutte pour l'existence », ce qui lui permettra de transmettre cette variation à sa descendance.

De la même manière, Roux postule que ce qui prévaut à l'intérieur de l'organisme est la variation, et non l'homogénéité.

Tout naturaliste sait que jamais le même phénomène ne perdure sans subir de modification, que jamais il ne se répète de manière parfaitement identique, que tout est en changement perpétuel, l'anorganique comme l'organique. (.....). Tout en effet, y compris les machines de métal, se modifie perpétuellement, que ce soit sous l'action de la chaleur ou de l'usure ou de quoi que ce soit d'autre. Rien ne demeure absolument constant, car tout est en perpétuel changement et tout s'influence réciproquement. (.....). Plus le phénomène est compliqué, plus la conservation de la constance est difficile. Deux cristaux ne sont jamais parfaitement identiques, à plus forte raison deux organismes⁷.

Roux fait de la non-homogénéité le préalable d'une lutte entre les parties au sein de l'organisme. Cette lutte est, selon lui, le mode même de fonctionnement de l'organisme, que ce soit lors de sa constitution au cours du développement ou pour son maintien au cours de la vie adulte. Il s'attachera d'emblée à souligner que même si cela peut sembler contre-intuitif, une lutte, un conflit entre les parties n'est pas en contradiction avec le bon fonctionnement de l'ensemble.

De fait, le chapitre 2 de son ouvrage, au titre éponyme, s'ouvre de la façon suivante :

D'aucuns trouveront étrange l'intitulé de ce chapitre et de ce livre, puisqu'il implique qu'une lutte des parties, qu'un conflit d'éléments ont lieu dans l'organisme animal, là où tout s'exécute selon des lois

⁶ Cité par T. Heams dans sa préface de la traduction française de « La Lutte des parties dans l'organisme », p15.

⁷ La lutte des parties dans l'organisme, pages 78-79

immuables, là où tout est excellemment ordonné, les parties les plus différentes s'imbriquant si parfaitement les unes dans les autres et travaillant conjointement pour former un tout éminemment perfectionné. Comment un ensemble dont les parties sont en désaccord pourrait-il exister ? (...). « Le combat est le père de toutes choses », dit Héraclite. Les conclusions qu'Empédocle, Darwin et Wallace ont déduites de ce principe sont connues (...). De même que la lutte des ensembles a mené à la survie du plus fort, elle peut avoir fait, et faire encore de même à l'échelle des parties lorsqu'une telle interaction des parties existe au niveau interne. Est-il impossible à l'état d'exister lorsque de toutes parts les citoyens rivalisent entre eux et que seuls les plus aptes parviennent à influencer la marche générale des événements ?⁸

Au risque de paraître céder à la tentation d'une lecture biaisée de l'ouvrage, il nous semble intéressant de remarquer que plusieurs passages de ce chapitre ont une résonance particulièrement frappante avec les idées mises en avant par les tenants de l'ontophylogénèse.

Roux s'attache d'abord à démontrer l'existence d'une certaine autonomie des parties, déjà soulignée par l'un des fondateurs de la théorie cellulaire, Rudolf Virchow, qui avait montré que des cellules pouvaient être transplantées d'un organisme à un autre et d'une place à une autre au sein d'un même organisme. De plus, citant Virchow⁹, Roux rappelle que l'association entre parties de l'organisme « n'est pas unitaire au sens traditionnel, mais plutôt sociale, ou plus précisément, coopérative » puisqu'il est possible de retirer des éléments ou des groupes élémentaires de cette association « sans que la pérennité de la coopération soit ruinée ». Selon Roux, Virchow « démontre ainsi que de nombreuses parties ne dépendent pas de manière absolue de l'ensemble ».

Il souligne ensuite que cette autonomie des parties doit être à l'œuvre dès les premières étapes du développement de l'organisme¹⁰ :

En outre, une certaine liberté individuelle de ces parties s'exprime dès la phase embryonnaire du développement par le fait que les formations héritées ne sont pas façonnées par une normalisation héritée des performances de chacune des cellules, mais simplement selon des normes générales concernant la taille, forme, structure et performance de chaque organe. Ainsi, une certaine marge demeure, à l'intérieur de laquelle le processus se régule de lui-même pour l'exécution particulière, pour le développement à partir des cellules particulières. Nous nous en rendons compte grâce à la dissemblance des parties de chaque organe. Aucun hépatocyte n'est parfaitement semblable en taille et en forme à un autre ; pourtant ils s'assemblent tous en un organe performant édifié selon un certain modèle.

Comme le fait très justement remarquer Heams dans sa préface à la traduction française de l'ouvrage, Roux n'est pas « perturbé » dans ses réflexions par la génétique. Les lois de Mendel, bien que déjà énoncées, restaient encore inconnues de la plupart des biologistes, et ne furent « redécouvertes » qu'au début du 20^{ème} siècle.

⁸ *Ibid*, Page 75

⁹ *Ibid*, Page 76

¹⁰ *Ibid*, Pages 76-77

Cette « liberté de pensée » vis-à-vis d'une notion d'hérédité non encore établie lui permet d'envisager l'expression des caractères au sein des différentes cellules d'un tissu selon un mode qui n'est pas sans rappeler celui proposé par Kupiec dans sa théorie de la différenciation cellulaire, basée sur une expression stochastique des gènes au sein de la cellule pouvant être stabilisée ensuite par les interactions que cette cellule établit avec les cellules avoisinantes.

L'hérédité ne nous permet pas d'emblée d'établir que, par sa taille et sa forme, un hépatocyte diffère légèrement de tous les autres et qu'il se joint aux hépatocytes précédents et suivants en se présentant sous un angle un peu différent à chaque fois. Au contraire, l'hépatocyte suivant s'assemble au précédent en fonction de son individualité, en étant simplement déterminé par les besoins liés à sa qualité héritée d'un certain contact avec les capillaires, avec les cellules voisines, etc., tout en étant libre pour le reste.

Cette notion d'hétérogénéité intercellulaire, qui rappelle évidemment celle existant entre individus au sein d'une population animale, incite Roux à conduire plus en avant l'analogie avec la pensée darwinienne, introduisant au sein de l'organisme l'idée malthusienne de finitude des ressources comme point clef de la sélection.

Ainsi Roux rappelle que :

Charles Darwin et Alfred Russel Wallace ont (...) démontré qu'en raison de la multiplication géométrique des organismes il devait exister entre eux une lutte (...), et qu'(...) on pouvait présumer que seuls les meilleurs organismes survivaient.¹¹

Et Roux suppose qu'une situation similaire prévaut au sein de l'individu, la lutte entre les parties pour les ressources métaboliques constituant le mode de construction et le fonctionnement de l'organisme.

L'inégalité des parties devra donc être le fondement de la lutte des parties : c'est d'elle que découle la lutte déclenchée par la croissance et, mentionnons-le dès maintenant, également par le métabolisme. En effet, toutes les parties se consommant dans le métabolisme, il leur est nécessaire de se nourrir afin de se conserver et de produire. À cette occasion, les parties qui, à cause des nutriments disponibles ou pour quelque autre raison, sont moins bien capables, c'est-à-dire moins rapidement et moins parfaitement capables de se régénérer, deviennent bientôt considérablement désavantagées face à celles dont la constitution est plus favorable.¹²

L'organisme est donc vu par Roux comme constitué d'entités reliées entre elles par des relations trophiques, pouvant favoriser tel ou tel type cellulaire au cours de l'histoire de

¹¹ *Ibid*, Page 32

¹² *Ibid*, Page 78

l'individu. Un caractère déterminant favorable à la croissance et/ou à la multiplication d'une cellule par rapport à ses voisines sera sa meilleure capacité à se nourrir.

L'importance de cette lutte pour les ressources au cours du développement embryonnaire est clairement soulignée par l'auteur :

L'ampleur de la lutte des cellules est fonction du nombre de générations cellulaires nécessaire pour que cette lutte produise un effet, et ce nombre dépend bien entendu du moment de la vie de l'individu où le nouveau caractère apparaît. S'il n'apparaît que lorsque l'individu est adulte, au moment où l'on n'observe plus qu'une régénération physiologique, il n'aura d'effet que sur les organes dont les cellules se multiplient physiologiquement en raison d'une régénération ou d'une hypertrophie due à l'activité (...).

Si au contraire la nouvelle variation apparaît tôt, au stade de l'embryon, tous les tissus qui en descendront posséderont ce caractère, et comme la variation dispose d'une capacité à se répandre, son aire de répartition s'étendra proportionnellement à cette capacité aux dépens de celles des autres variations qui étaient auparavant à égalité avec elle.

Roux introduit par ailleurs la notion de stimuli trophiques, qui n'est pas sans rappeler celle de « signaux nourriture », mise en avant par Kupiec dans « L'origine des individus ». Ainsi, certains stimuli pourront soit nourrir directement les cellules, soit favoriser certaines cellules en renforçant leur capacité de nutrition.

De même, pour les cellules exposées à des stimuli, celles qui ont un avantage conséquent et qui (toutes choses égales par ailleurs) se multiplient davantage sont (...) celles dont le stimulus renforce la capacité de nutrition ainsi que la régénération.¹³

Il ajoute :

Comme tout phénomène se déroule selon des proportions dynamiques, cette multiplication des cellules se poursuivra jusqu'à ce que chacune des cellules sur lesquelles le stimulus se répartit n'en reçoive plus assez pour être amenée à une nouvelle multiplication (...).¹⁴

On a curieusement ici le sentiment de retrouver le modèle du tas de cellules décrit dans la figure 5, où l'on observe un ralentissement de la croissance des cellules A lors de l'épuisement du substrat nutritif.

Enfin, dans un paragraphe résumant les performances de la lutte des parties, Roux semble tenter d'unifier la théorie de la sélection darwinienne entre individus et sa théorie de la lutte des parties dans l'organisme.

Cette tentative d'unification le conduit à une formulation qui pourrait tout à fait correspondre à la définition de l'ontophylogenèse proposée Kupiec¹⁵ :

¹³ *Ibid*, Page 91

¹⁴ *Ibid*, Page 91

Ainsi, Roux écrit :

Nous avons vu ensuite que (...) des cellules retiennent toute une série de qualités qui, en raison de leur caractère général, sont également utiles à l'individu dans sa lutte pour l'existence. En effet, non seulement ces caractéristiques générales qui confèrent la victoire dans la lutte sont les mêmes partout, mais surtout l'organisme, en tant qu'ensemble des parties, a les mêmes besoins que ces dernières et ne peut lutter que par elles. Cependant, lorsque les parties luttent entre elles pour acquérir une efficacité toujours plus grande la performance globale doit aussi augmenter (...). En revanche, parmi ces nombreux caractères performants du point de vue dynamique doit s'opérer une sélection des caractères les mieux adaptés à certains mécanismes auxquels doit recourir l'organisme tout entier, l'individu, dans ses relations au monde extérieur ; et cette sélection doit avoir lieu par le seul et unique biais de la lutte pour l'existence entre les individus. Les individus représentent donc seulement des cas particuliers et des combinaisons de ce qui est capable de se conserver dans la lutte des parties (...).

Cependant, malgré ces intuitions que l'on serait tenté de qualifier de visionnaires, on ne trouve pas de trace, dans son travail expérimental, de protocoles expérimentaux visant à tester ces hypothèses. A sa décharge, on peut noter que les outils et concepts disponibles à l'époque de Roux ne permettaient certainement pas d'aborder ces questions de manière satisfaisante. L'ouvrage de Roux est donc resté sans grand écho, sans doute considéré comme un texte purement spéculatif (un de ses professeurs lui aurait même conseillé de ne plus jamais écrire d'ouvrage philosophique de ce type s'il souhaitait lui-même devenir professeur [12]).

Il aura fallu attendre la deuxième moitié du 20^{ème} siècle pour que la notion de sélection darwinienne à l'intérieur de l'organisme fasse une réapparition sous différentes formes, et ce dans plusieurs champs de la biologie.

3.2. Mécanisme hasard-sélection en immunologie

La réponse immunitaire assurée par les anticorps est l'une des plus efficaces de l'organisme. Un anticorps est une protéine qui se lie de manière spécifique à une substance particulière, que l'on appelle son « antigène ». Cet antigène peut être, par exemple, un motif moléculaire exprimé à la surface d'une bactérie. Les anticorps sont produits par des cellules immunitaires particulières, les lymphocytes B. Le système immunitaire semble capable de synthétiser des anticorps spécifiques contre n'importe quelle entité. La question principale à laquelle ont dû faire face les immunologistes était de comprendre comment rendre compte de l'infinie diversité des anticorps permettant de reconnaître les antigènes présents à la surface

¹⁵ « L'identification cellulaire est donc une extension de la sélection naturelle à l'intérieur de l'organisme. L'ontogenèse et la phylogenèse sont produites en même temps, par le même processus, que nous nommons ontophylogenèse. » Ni Dieu, ni gène, page 126.

des pathogènes ou toxines. D'où la thèse instructionniste : lorsqu'un antigène pénètre dans l'organisme, il agit comme un « moule », instruisant le système immunitaire à produire des anticorps spécifiques de l'antigène détecté.

Cependant, cette théorie posait un problème majeur, puisqu'elle contredisait le dogme central de la biologie moléculaire (Figure 1) qui interdit que l'information circule de la protéine vers l'ADN. La théorie de la sélection clonale, élaborée par Niels Jerne (1955) et Frank Burnet (1957) a permis de sortir de l'impasse du modèle instructionniste [13].

Dans son article intitulé « The natural selection theory of antibody formation », Jerne propose que les anticorps sont synthétisés de façon continue et avec une immense diversité. L'anticorps spécifique de l'antigène pré-existe à l'intérieur de l'organisme avant tout contact avec l'antigène. L'antigène ne crée pas la forme de l'anticorps, mais augmente sa production par les cellules immunitaires [14].

Se saisissant de l'hypothèse sélectionniste de Jerne, Burnet [15] situe quant à lui son explication au niveau des cellules de l'immunité synthétisant les anticorps, et non au niveau des anticorps eux-mêmes : ce sont les cellules immunitaires qui sont sélectionnées, en fonction des anticorps qu'elles portent à leur surface.

En s'inspirant de la théorie de la sélection darwinienne, il postule un mécanisme en deux étapes, avec d'abord une étape de génération de diversité suivie d'une étape de sélection. La première étape consiste en des recombinaisons aléatoires des gènes codant pour les anticorps, permettant de résoudre le problème de la diversité par la combinatoire quasi-infinie qui peut être obtenue avec un nombre de gènes restreints. Ces recombinaisons aléatoires produisent des anticorps différents dans chaque cellule. Des milliards de cellules peuvent ainsi porter des milliards d'anticorps susceptibles de capturer de milliards d'antigènes différents. La deuxième étape (sélection) correspond à une multiplication préférentielle des cellules qui portent les anticorps reconnaissant l'antigène avec une meilleure affinité. Comme le souligne Pradeu [13], Burnet affirme clairement qu'il ne s'agit pas d'un processus d'« instruction », mais bien d'un « processus strictement darwinien au niveau cellulaire ».

Ainsi, de façon assez ironique, c'est ici un modèle hasard-sélection darwinien qui a permis de sauver le dogme central de la biologie moléculaire, un des piliers majeurs de la pensée déterministe [16].

3.3. Mécanisme hasard-sélection et développement neuronal

Une autre théorie majeure de la biologie fait également appel à des mécanismes darwiniens de hasard-sélection. Il s'agit de la théorie de « stabilisation sélective des synapses » au cours du développement du cerveau. Cette théorie, proposée par Changeux en 1976, postule qu'à certaines étapes critiques du développement d'un réseau neuronal, des contacts synaptiques surnuméraires s'établissent. L'activité du réseau va stabiliser certains contacts au détriment des autres, qui seront alors éliminés. Cette théorie sera ensuite confirmée en 1987 par les travaux d'Edelman pour rendre compte de l'organisation d'un réseau neuronal selon un processus darwinien. Edelman réfute la vision instructionniste du fonctionnement du système nerveux. Il considère que l'énorme variabilité fonctionnelle et structurale des systèmes nerveux individuels, et l'adaptabilité des comportements au cours du développement des animaux, sont incompatibles avec un fonctionnement apparenté à celui d'un ordinateur exécutant un programme. Il introduit de la sélection au cours du développement neuronal par mort cellulaire sélective, et une sélection par l'expérience, les comportements induisant le renforcement ou l'affaiblissement sélectifs de diverses populations de synapses. La connectivité des neurones est décrite en termes de plasticité et de compétition, et Edelman parlera explicitement de darwinisme neuronal [17].

3.3. Données expérimentales confirmant un comportement aléatoire des cellules.

En 1964, Jim Till décrit des expériences réalisées par injection de cellules souches hématopoïétique chez la souris donnant des résultats peu compatibles avec un modèle de différenciation instructionniste [18].

Les cellules du sang différenciées ont une durée de vie courte et doivent être renouvelées à partir des cellules souches, qui sont capables d'une part de se multiplier pour entretenir le stock de cellules souches et d'autre part de donner cellules sanguines différenciées. Lorsqu'elles sont injectées chez la souris, les cellules souches vont former des colonies dans la rate, chaque cellule formant une colonie en se multipliant. Chaque colonie contiendra à la fois des cellules différenciées et des cellules souches. Si la différenciation se fait selon un mécanisme instructionniste, soumis à un contrôle rigide, les colonies devraient avoir des caractéristiques homogènes, avec une proportion similaire de cellules souches et de cellules différenciées. Or Till et ses collègues observent une distribution très hétérogène des cellules souches. Ils en concluent qu'au niveau de la cellule unique, l'identification vers un phénotype

hématopoïétique est un phénomène stochastique, et que le comportement régulé du système n'est révélé qu'au niveau des grandes populations cellulaires.

Enfin, au cours des années 1980 et 1990, plusieurs travaux, qu'il serait trop long de résumer ici, ont confirmé le comportement stochastique de plusieurs types cellulaires, incluant myoblastes, des cellules de la crypte intestinale, des hépatocytes, des lymphocytes et des cellules de la crête neurale [19].

3.4. Données expérimentales confirmant l'expression aléatoire des gènes.

La notion même d'expression stochastique des gènes, peu compatible avec le déterminisme de la biologie moléculaire et le paradigme de l'opéron lactose proposé par Jacob et Monod [20], a été largement négligée jusqu'au début des années 2000, en dépit de nombreux résultats expérimentaux en sa faveur [21]. Ce n'est qu'en 2002, dans un article publié dans *Science*, qu'a été rapportée une démonstration éclatante de l'aspect aléatoire de l'expression de gènes à l'aide de gènes rapporteurs codant pour des protéines fluorescentes de couleur différentes [22].

Plusieurs études ont depuis confirmé cette notion, même si dans la plupart des cas, les auteurs continuent d'interpréter ces résultats dans un cadre déterministe, assimilant l'expression stochastique des gènes à un bruit que la cellule doit minimiser pour réaliser son programme génétique [23].

Enfin, il est intéressant de noter qu'une des prédictions de la différenciation cellulaire basée sur l'expression stochastique des gènes est qu'une augmentation de la variabilité d'expression des gènes, associée au comportement exploratoire des cellules, précède l'engagement des cellules dans un processus de différenciation. Une publication récente a confirmé cette prédiction [24], en étudiant sur cellules uniques la différenciation de progéniteurs érythroïdes de poulet, démontrant ainsi que la variabilité de l'expression de gènes peut être considérée comme un paramètre biologique à mesurer lorsque l'on étudie la différenciation cellulaire.

4. Pourquoi la vision déterministe du vivant résiste-t-elle ?

Il est surprenant de constater que malgré l'accumulation de données expérimentales en faveur d'une vision stochastique du vivant, la plupart des chercheurs continuent de penser la biologie sur un mode déterministe. Pourtant, comme nous l'avons indiqué dans les paragraphes précédents, les modèles darwiniens ont déjà investi plusieurs champs de la

biologie (immunologie, neurologie, différenciation cellulaire, embryogenèse) et l'expression stochastique des gènes a été démontrée sans ambiguïté par des expérimentateurs de différents horizons. De plus, l'idée d'étendre le darwinisme à l'intérieur de l'organisme devrait séduire les biologistes, puisqu'elle permet d'unifier l'ensemble du vivant sous un même principe, celui de hasard-sélection.

Mais peut-être faut-il remarquer que la proposition endodarwinienne constitue sans doute un bouleversement dans la perception que nous avons de nous-mêmes. Concevoir l'organisme comme une société de cellules, vivant chacune pour elle, est assez difficile à réconcilier avec l'idée que nous nous faisons de notre identité, voire de notre humanité. Nous ne serions en quelque sorte que le résultat d'un regroupement de petits animaux luttant les uns contre les autres ou coopérant pour mieux survivre. On peut penser que ces notions dérangeantes ne facilitent pas l'acceptation du modèle hasard-sélection à l'intérieur de notre organisme. D'autant que dans le modèle hasard-sélection, il nous faut de plus admettre une grande part d'aléatoire dans les processus qui conduisent à la construction de notre être.

Pourquoi cette résistance du déterminisme en biologie, alors que les sciences physiques ont largement intégré la dimension non-déterministe des phénomènes ?

Tout d'abord, parce que le déterminisme génétique permet, au moins en apparence, d'expliquer la remarquable propriété de reproductibilité des phénomènes génétiques. Si un individu, à un stade donné de son développement, se met à développer un organe ou un tissu, c'est parce qu'un *programme génétique* réalise de manière contrôlée le déroulement des opérations. Or nous avons vu que pour maintenir une telle proposition et faire face aux observations qui fissurent ce modèle, les tenants du déterminisme génétique sont contraints d'invoquer sans cesse des hypothèses *ad hoc*, qui amènent de nouvelles investigations, conduisant à de nouvelles observations et de nouvelles explications. Cette démarche, en complexifiant le modèle, entretient l'illusion d'une explication toujours plus fine à découvrir, et semble conforter la notion d'un programme génétique précis comme une horloge. Dans le cadre du déterminisme, la machinerie cellulaire répond aux instructions contenues dans le « code génétique ». La métaphore du code génétique fut forgée par le physicien Schrodinger avant même la découverte de la structure de l'ADN. Dans son livre « Qu'est-ce que la vie ? » [25], paru en 1944, Schrödinger postule que la vie s'organise selon un principe d'ordre codé dans les gènes situés sur les chromosomes, qu'il envisage comme un « cristal aperiodique ». Il propose « que le code en miniature puisse se trouver en correspondance exacte avec un plan de développement très complexe et très élaboré » et contenant en même temps « les moyens

de le mettre à exécution » selon un mécanisme entièrement différent « du mécanisme de probabilité de la physique »¹⁶. Ces postulats influencèrent les biochimistes de l'époque, et Francis Crick, co-découvreur de la structure de l'ADN, indiqua que la lecture de Schrödinger avait été décisive pour lui.

Rappelons ici qu'étymologiquement, le mot « programme » qui vient du grec ancien (« pro » devant, et « gramma », lettre) signifie « écrit à l'avance ». La métaphore programmatique est donc loin d'être anodine, puisqu'elle comporte une notion de prédestination, bien loin du rationalisme scientifique.

Reprenons le titre provocateur de l'ouvrage avec lequel nous avons choisi d'introduire ce travail, « Ni Dieu, ni gène ». Avec ce titre, les auteurs affirment clairement leur rejet d'une « métaphysique » sous-jacente à la notion de programme génétique. Et en effet, l'usage de la métaphore informationnelle conduit à des formulations révélatrices de la charge quasi-mystique portée par l'ADN. Ainsi, Francis Collins, directeur du National Human Genome Research Institute, annonçant l'achèvement du séquençage du génome humain, déclara, lors d'un grand événement médiatique à la maison blanche : « Aujourd'hui, nous célébrons la révélation du livre de la vie », et ajouta que cette avancée permettait aux humains de lire pour la première fois « le livre comprenant nos propres instructions, jusque-là connu de Dieu seulement » (cité par Weigmann [26]). Ainsi, le génome humain représente le « Livre de l'Homme », le cœur de notre nature, déterminant à la fois notre individualité et notre identité en tant qu'espèce [27]. De fait, le faible degré de divergence entre les séquences des génomes de l'Homme et du chimpanzé (1,3%) a constitué un choc, tant pour les scientifiques que pour les philosophes et le grand public. Si comme le propose Mauron [27], le génome est devenu « l'équivalent séculier de l'âme », on comprend qu'il soit encore difficile pour les chercheurs de renoncer à la notion de programme génétique.

¹⁶ Cité par T. Heams, Thèse de Doctorat : Approche endodarwinienne de la variabilité intercellulaire de l'expression génétique, AgroParisTech, 2004

Conclusion

Comme nous avons tenté de le montrer tout au long de cette analyse, de nombreux travaux sont en faveur d'un fonctionnement stochastique du vivant. Au-delà des quelques exemples que nous avons présentés ici, des pathologies comme le cancer, où la grande hétérogénéité des cellules au sein d'une tumeur, ainsi que les compétitions entre cellules normales et pathologiques pour l'espace et les ressources nutritionnelles, constituent certainement un champ d'investigation privilégié pour étudier ces questions. De même, ré-examiner des maladies inflammatoires ou métaboliques sous l'angle de l'endodarwinisme devrait ouvrir de nouvelles perspectives. Ces démarches, tout comme celles visant à démontrer l'aspect « fonctionnel » de l'expression stochastique des gènes, restent cependant relativement isolées. Outre les aspects institutionnels et financiers, et en particulier les écueils liés à l'obtention de crédits ou de promotions dans des champs conceptuellement hors du paradigme dominant, la difficulté à sortir du schéma déterministe a sans doute des raisons plus profondes, en rapport à notre perception du monde. La science moderne s'est bâtie sur le rejet de la métaphysique et de toute notion de finalité interne à la matière. En biologie, la vision fixiste des espèces a été remplacée par une vision évolutionniste, dans laquelle la sélection naturelle a remplacé le programme divin de la création. Pourtant, au cœur de l'organisme, et au plus profond de la cellule, nous n'arrivons pas à nous concevoir comme constitués d'entités moléculaires et cellulaires interagissant de façon stochastique. Peut-être avons-nous encore besoin de continuer à penser qu'il existe en nous un programme qui nous dépasse et qui parfois nous détermine.

Références

1. Kupiec JJ, Sonigo, P. (2000) Ni Dieu, ni gene. Pour une autre théorie de l'hérédité. *Seuils, collection Points Sciences*
2. Kupiec JJ (1983) A probabilist theory for cell-differentiation, embryonic mortality and DNA C-value paradox. *Speculations in Science and Technology* **6**: 471-478
3. Kupiec JJ (1986) A probabilist theory for cell-differentiation: the extension of Darwinian principles to embryogenesis. *Speculations in Science and Technology* **9**: 19-22
4. Kupiec JJ (1996) A chance-selection model for cell differentiation. *Cell Death Differ* **3**: 385-390
5. Kupiec JJ (1997) A Darwinian theory for the origin of cellular differentiation. *Mol Gen Genet* **255**: 201-208
6. Kupiec JJ (2008) L'origine des individus. *Fayard. Collection, Le temps des sciences*
7. Combettes-Souverain M, Issad T (1998) Molecular basis of insulin action. *Diabetes Metab* **24**: 477-489
8. Uversky VN Intrinsically disordered proteins from A to Z. *Int J Biochem Cell Biol* **43**: 1090-1103
9. Issad T and Malaterre, C. (2015) Are Dynamic Mechanistic Explanations Still Mechanistic? *In: History, Philosophy and Theory of the Life Sciences Editors: Charles T. Wolfe, Philippe Huneman, Thomas A.C. Reydon* **11**: 265-292
10. Spemann H (1938) Embryonic Development and Induction. *Flammarion, Paris*
11. Roux W (1881) La lutte des parties dans l'organisme. Contribution pour un perfectionnement de la théorie de la finalité mécanique. . *Editions Matériologiques (2012) Editeurs : Heams, T. et M. Silberstein, M. Traducteurs : Cohort, L., Danizet-Bechet, S., Pasco-Saligny, A.L. , Thébault, C.*
12. Heams T (2012) Préface : La lutte des parties dans l'organisme, ou l'impasse visionnaire. . *Editions Matériologiques (2012) Editeurs : Heams, T. et M. Silberstein, M. Traducteurs : Cohort, L., Danizet-Bechet, S., Pasco-Saligny, A.L. , Thébault, C.* 11-25
13. Pradeux T (2011) Darwinisme, évolution et immunologie. *In: Les mondes darwiniens. Heams, T., Huneman, P., Lecointre, G., Silberstein, M. Editions Matériologiques* **1**: 665-690
14. Jerne NK (1955) The Natural-Selection Theory of Antibody Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **41**: 849-857
15. Burnet F (1957) A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science* **20**:
16. Heams T (2012) Selection within organisms in the nineteenth century: Wilhelm Roux's complex legacy. *Progress in biophysics and molecular biology* **110**: 24-33
17. Edelman G (1987) Neuronal Darwinism. The Theory of Neuronal Group Selection. *New York, Basic Books*
18. Till JE, McCulloch EA, Siminovitch T (1964) A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **51**: 29-36
19. Kupiec JJ (1998) Un mécanisme de hasard-sélection pourrait expliquer la différenciation de plusieurs types cellulaires. *médecine/sciences* **14**: 115-121
20. Jacob F, Monod J (1961) Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* **3**: 318-356
21. Kupiec JJ (2014) Cell differentiation is a stochastic process subjected to natural selection. *In Towards a Theory of Development (ed. A. Minelli and T. Pradeu), Oxford: OUP.* 155-173

22. Elowitz MB, Levine AJ, Siggia ED, Swain PS (2002) Stochastic gene expression in a single cell. *Science* **297**: 1183-1186
23. Raj A, van Oudenaarden A (2008) Nature, nurture, or chance: stochastic gene expression and its consequences. *Cell* **135**: 216-226
24. Richard A, Boullu L, Herbach U, Bonnafoux A, Morin V, Vallin E, Guillemain A, Papili Gao N, Gunawan R, Cosette J, *et al.* (2017) Single-Cell-Based Analysis Highlights a Surge in Cell-to-Cell Molecular Variability Preceding Irreversible Commitment in a Differentiation Process. *PLoS biology* **14**: e1002585
25. Schrödinger E (1944) What is life? *Cambridge University Press, Cambridge, UK.*
26. Weigmann K (2004) The code, the text and the language of God. When explaining science and its implications to the lay public, metaphors come in handy. But their indiscriminant use could also easily backfire. *EMBO reports* **5**: 116-118
27. Maunon A (2001) Is the Genome the Secular Equivalent of the Soul? *Science* **291**: 831-832