



**HAL**  
open science

## Le tsunami moléculaire

Jean Francois Daniel Nicolas, Jean Michel Rossignol

► **To cite this version:**

Jean Francois Daniel Nicolas, Jean Michel Rossignol. Le tsunami moléculaire : L'impact de la biologie moléculaire sur les sciences du cancer, du développement et de l'évolution ces cinquante dernières années.. 2022. hal-04518991

**HAL Id: hal-04518991**

**<https://hal.science/hal-04518991>**

Preprint submitted on 24 Mar 2024

**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.

# Le tsunami moléculaire<sup>1</sup>

Jean-François Nicolas et Jean-Michel Rossignol

« One moment does not lead to another. The door opens and the tiger leaps. »<sup>2</sup>

« But cells are matter that dances. »<sup>3</sup>

IL Y A CINQUANTE ANS la biologie moléculaire (*cf.* glossaire) commençait à s'intéresser à des problèmes censés relever d'autres disciplines, quand elle ne s'aventurait pas au-delà de la biologie<sup>4</sup>. Ce fut un tsunami.

L'objectif de ce dossier est de présenter la réponse de chercheurs français, qui ont vécu en tant qu'acteurs ce tsunami, à la question suivante : la biologie moléculaire a-t-elle changé, ces cinquante dernières années, votre discipline ? De quels résultats lui est-elle redevable et ceux-ci ont-ils impacté ses concepts ?

Les domaines choisis par l'un d'entre nous (JMR) pour illustrer cette question furent : le problème du cancer (Jean Feunteun, L'univers des oncogènes), les sciences du développement (Jean-François Nicolas, D'un vertige l'autre) et de l'évolution (Pierre Capy et Dominique de Vienne, L'évolution de l'évolution) et les découvertes des archées et des virus géants, traités dans le volume 1. Ces choix se sont avérés judicieux et il nous incombe de tirer quelques conclusions générales qui peuvent aussi servir d'introduction à ces belles contributions.

En 1970, la biologie moléculaire<sup>5</sup> était forte de son « dogme central » (*cf.* glossaire) qui classe et hiérarchise les molécules, fournit des concepts nouveaux pour comprendre le vivant et produit avec le « génie génétique » (*cf.* glossaire) des outils moléculaires d'analyse (enzymes de restriction, PCR, séquençage, hybridation, transfection, vecteurs viraux, librairies génomiques, transgénèse etc.). Parmi ses concepts, outre le dogme central, ceux de régulation génétique (niveau ADN, gènes) et d'allostérie (niveau protéines, *cf.* glossaire, protéines allostériques) vont s'avérer être fondamentaux. Ils montrent comment les molécules et les gènes en interagissant créent des flux d'information essentiels au vivant.

**La biologie moléculaire et le Cancer.** En 1970, le cancer était sur la liste des problèmes considérés à portée de main de la biologie moléculaire. Il était généralement compris comme la survenue de cellules se multipliant de manière incontrôlée, pour elles-mêmes, suite à un événement simple, dans un organisme considéré comme permissif et neutre (la cellule cancéreuse faisant partie du « soi immunologique »). Trois hypothèses, sur l'origine de l'événement simple, prévalaient, chacune étayée par quelques résultats expérimentaux : le cancer, une maladie de la différenciation cellulaire (*cf.* glossaire), les changements de propriétés des cellules cancéreuses reproduisent des changements des cellules durant le développement, le cancer, une maladie virale (certains virus causent le cancer) et le cancer en tant que maladie génétique somatique (les carcinogènes sont souvent des mutagènes) voir même parfois comme processus évolutif somatique<sup>6</sup>.

Cinquante ans plus tard, les deux premières hypothèses des années 70 ont été rejetées, au profit de celle du cancer dû à des mutations somatiques accompagnant un processus évolutif. Jean Feunteun nous raconte les tâtonnements qui ont conduit à la voie génétique qui demeure l'explication centrale. Cependant il est apparu que le cancer ne se réduit pas à la simple génération de cellules se multipliant de manière incontrôlée dans un organisme neutre. On dispose actuellement d'une synthèse solide permettant d'organiser la recherche, avec en filigrane une théorie plausible du cancer<sup>7</sup>, qui avait été clairement entrevue dès les années 70 (*cf.* les notes 4 et 5), mais il reste encore des zones d'ombre. On le verra, c'est à la genèse de nouveaux domaines scientifiques et médicaux que l'on a assisté, comme l'atteste les titres

<sup>1</sup> Introduction à : La biologie et la révolution moléculaire : récits choisis, à paraître en 2022 dans « Histoire de la recherche contemporaine », CNRS éditions.

<sup>2</sup> *L'instant ne prépare pas à l'instant qui suit. La porte s'ouvre et le tigre bondit.* Virginia Woolf, *The Waves*.

<sup>3</sup> *Mais les cellules sont de la matière qui danse.* Uri Alon, *An Introduction to Systems Biology Design Principles of Biological Circuits*, 2020.

<sup>4</sup> Jacques Monod, *Le hasard et la nécessité*, 1970.

<sup>5</sup> Michel Morange, *The Black Box of Biology, A History of the Molecular Revolution*, 2020 ; *Une histoire de la biologie*, 2016.

<sup>6</sup> Nowell PC, *Clonal evolution of tumor cell populations.* *Science* 194(4260):23–28, 1976.

<sup>7</sup> *The biology of cancer* de Robert A. Weinberg, 2014 qui fait suite textes fondateurs de Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg, *The Hallmarks of Cancer*, 2000, 2011, 2015. *Frontiers in Cancer Research Evolutionary Foundations, Revolutionary Directions*, Carlo C. Maley, Mel Greaves, (eds), 2016.

de ces quelques ouvrages généraux sur ces sujets<sup>8</sup>.

Le plus inattendu est peut-être à quel point la complexité du phénomène avait été mal appréciée. On sait aujourd'hui que « l'événement simple » correspond à, en moyenne, des mutations dans une dizaine de gènes clés, sélectionnés parmi plus d'une centaine possible (qui sont identifiés), pour que la cellule cancéreuse ait acquis les propriétés qui la rendent si redoutable. Le processus d'initiation et la progression de la tumeur prennent plusieurs décennies. On sait aussi que la cellule multi-mutée n'est pas le seul élément du cancer. Aux mutations internes s'ajoutent des modifications externes. Les cellules cancéreuses détournent des cellules normales d'une dizaine de types différents pour construire des microenvironnements (ou pseudo-organes). Du réseau d'interactions impliquant toutes les cellules du microenvironnement, via les voies de signalisation et leurs ligands (*cf. glossaire* pour ces deux termes), émergent des propriétés qui rendent compte de l'angiogenèse (construction de vaisseaux sanguins dans la tumeur) et des métastases.

Un mot sur ces dix mutations clés et pourquoi dix plutôt qu'une ou deux. La réponse sera que la cellule tumorale progresse par expansions clonales (*cf. glossaire*) successives dans un organisme à la fois hostile et aidant. Les dix mutations clés sont autant d'adaptations à des pressions de sélection venant des propriétés de la cellule et de l'organisme (et des traitements !). La progression du cancer ne fait de sens que dans une explication évolutionniste. Voyons cela très succinctement.

1) La première mutation active, dans une cellule, les voies de signalisation impliquées dans le contrôle normal de la prolifération (diverses manières sont possibles). Une prolifération incontrôlée -première expansion clonale- s'en suit. Mais elle entraîne à terme les cellules mutées vers la sénescence (*cf. glossaire*), la destinée de toute cellule somatique qui se divise, et la plupart meurent.

2) La tumeur ne peut progresser que si une nouvelle mutation clé (*cf. glossaire*) apparaît qui neutralise la sénescence. De nouveau diverses manières sont possibles. Ces mutations affectent souvent p53 (*cf. glossaire*), un facteur de transcription (*cf. glossaire*), qui, dans la cellule normale, répond aux signaux de stress ou de dommage de l'ADN soit en déclenchant la réparation des dommages, soit son auto-destruction par ce que l'on appelle la « mort cellulaire programmée », (*cf. glossaire*). La cellule cancéreuse, maintenant mutée dans deux gènes clés, échappe à cette mort programmée et est à l'origine d'une nouvelle expansion clonale. Mais, p53 étant muté, les cellules de ce clone ne sont plus capables de réparer

leur ADN. Elles sont devenues génétiquement instables et vont accumuler d'autres mutations. Ces mutations sont dites passagères (*cf. glossaire*) car elles ne sont pas essentielles à la progression tumorale. Toutefois, à ce stade, la plupart de ces cellules vont disparaître après avoir effectuées un nombre fixe de divisions car c'est le sort des cellules normales somatiques, le nombre de division qu'elles peuvent effectuer est fixé par la taille des télomères (*cf. glossaire*) de leurs chromosomes, elles ne sont pas immortelles.

3) L'étape suivante consiste dans l'apparition d'une troisième mutation dans un nouveau gène clé qui va rendre la cellule tumorale immortelle, par exemple, une mutation qui va activer une enzyme, la télomérase (*cf. glossaire*) capable de maintenir l'intégrité des télomères. Nouvelle expansion clonale de la cellule mutée dans 3 gènes clés et dans beaucoup d'autres (dues à l'instabilité génétique) et qui continue à en accumuler encore d'autres. Cependant les modifications qu'entraînent toutes ces mutations ont mis en alerte le système immunitaire de l'organisme qui maintenant reconnaît ces cellules comme étrangères (ne faisant pas parti du soi immunologique) et les élimine. Bon nombre vont disparaître. La tumeur doit maintenant faire face à une pression de sélection qui vient de l'organisme.

4) Il faut donc encore d'autres mutations dans d'autres gènes clés et de nouvelles expansions clonales pour que des cellules quadruplement mutées et génétiquement instables échappent aux attaques de l'hôte.

Notons que beaucoup des mutations clés concernent des gènes de contrôles fermant ou donnant accès à ces processus cellulaires (qui nécessitent l'intervention de dizaines d'autres gènes). Le facteur de transcription p53 est un bon exemple. Ces mutations ont toujours une action permissive, jamais instructive. Notons aussi que l'instabilité génétique, caractéristique de toutes les cellules cancéreuses, facilite à la fois l'apparition des mutations clés et des nombreuses mutations passagères. C'est ce qui rend l'étude du cancer si difficile : il faut identifier les mutations clés parmi un fatras de mutation passagères neutres ! Les méthodes du *big data* aident beaucoup.

Tels sont cinq des dix éléments du modèle actuel de la progression tumorale (*cf. note 6*). Il aura fallu plusieurs décennies pour établir ce modèle. Parmi les autres éléments de la synthèse actuelle, l'établissement des microenvironnements par les cellules cancéreuses, leur dissémination et l'établissement de métastases, sont ceux qui restent encore insuffisamment déchiffrés.

L'impact sur la médecine est très fort et a fait rentrer la biologie moléculaire dans le quotidien des médecins

<sup>8</sup> Molecular biology of cancer de Lauren Pecorino, 2021, Computational Systems Biology Approaches in Cancer Research de Inna Kuperstein and Emmanuel Barillot, 2020 ; Cancer signalling, from molecular Biology to targeted Therapy de

Christoph Wagener et al. , 2017 ; The Molecular Basis of Cancer de John Mendelsohn et al., 2015 ; Systems Biology of Cancer de Sam Thiagalingam, 2015.

oncologiques. Elle intervient au niveau du diagnostic et du traitement. Par exemple à l'histopathologie des tumeurs s'est ajoutée une classification moléculaire basée sur le séquençage partiel ou complet des génomes (*cf.* glossaire) des cellules cancéreuses. Et cela va plus loin, la tumeur d'un individu est toujours différente de celle d'un autre individu car chaque tumeur résulte de la combinaison particulière de mutations dans dix gènes clés (sélectionnés parmi plus d'une centaine possible). C'est de l'identification de ces gènes que découle souvent le choix des traitements. Et ensuite avec des médicaments ciblés, de plus en plus fréquemment issus du génie génétique, les résultats peuvent être spectaculaires !

Les techniques qui ont permis ces avancées viennent en premier lieu de la biologie moléculaire, (*cf.* Jean Feunteun), de la biologie moléculaire du développement (à partir des années 80) comme par exemple l'utilisation de souris transgéniques pour tester la fonction des oncogènes ou l'implication du système immunitaire, et massivement du post séquençage du génome humain (les « omics » et le *big data*, après 2000).

Parmi les concepts élaborés par ce nouveau domaine, ceux empruntés à la théorie synthétique de l'évolution (variation génétique ou épigénétique aléatoire, sélection, expansion clonale, dérive génétique et même équilibres ponctués) sont, nous venons de le voir, particulièrement structurants et, constituent une théorie plausible du cancer. D'autres concepts sont empruntés au développement (réactivation d'opérations de l'embryogenèse, concept de cellule souche, transition épithélio-mésenchymateuse). A partir de 2015 le recours à la biologie des systèmes s'avère incontournable (compréhension des voies de signalisation (*cf.* glossaire), comparaison des séquences de milliers de génome de cellules cancéreuses pour, par exemple, distinguer les mutations clés des mutations passagères).

### **La biologie moléculaire et le Développement.**

Tout autre est l'histoire des relations entre la biologie moléculaire et le développement (*cf.* Jean-François Nicolas, *L'embryologie : d'un vertige l'autre*). En 1970 l'embryologie (*cf.* glossaire) était depuis longtemps dans une impasse. L'embryologie expérimentale avait obtenu des résultats décisifs, mais l'embryologie chimique n'avait pas pu identifier les acteurs des mécanismes mis en jeu et ses concepts comme les champs morphogénétiques ou même l'induction (*cf.* glossaire) étaient dépréciés. De plus comment imaginer que les protéines, des catalyseurs de réactions chimiques, pourraient fabriquer un organisme ? De nombreux biologistes considéraient que le problème du développement pourrait bien être au delà de l'entendement humain<sup>9</sup>. Certains pensaient que des centaines de milliers de gènes étaient peut-être impliqués (la taille des génomes des animaux le

suggérait). Nombre de biologistes moléculaire pensait qu'il fallait repartir de zéro avec de nouveaux modèles animaux. Qu'en fut-il ?

La solution vint de là où on ne l'attendait pas, avec un organisme étranger à l'embryologie et dont bien peu pensait qu'il pourrait un jour guider la compréhension du développement des vertébrés, la drosophile (*cf.* glossaire). En 1980, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus en utilisant les techniques classiques de mutagenèses à saturation (*cf.* glossaire et crible génétique) appliquées aux gènes de la formation des segments de la larve, montraient, à la surprise générale, qu'un tout petit nombre de gènes sont impliqués. D'autre part, fin 1982, grâce au « *chromosome walk* », (un travail de bénédictin), du biologiste moléculaire David Hogness, les deux premiers gènes du développement furent clonés. Ils furent le fil d'Ariane. En effet en 1984, des gènes homologues furent retrouvés chez les vertébrés et ils remplissaient la même fonction ! Nouvelle grosse surprise et d'autres suivront. Ces résultats ont fondé la génétique moléculaire du développement et ont fait émerger une nouvelle discipline, la biologie évolutive du développement (l'évo-dévo).

Cinquante ans après, le problème du développement semble être en grande partie résolu dans ses mécanismes. Et il s'avère que les principes avaient déjà été énoncés en 1970 ! (*cf.* Jean-François Nicolas, *L'embryologie : d'un vertige l'autre*). Quand aux concepts, l'avancée de la connaissance des mécanismes du développement a réhabilité plusieurs de ceux de l'embryologie expérimentale et en a effacé d'autres. De nouveaux concepts, empruntés à la biologie des systèmes ont été incorporés. Mais le plus inattendu fut l'émergence de la biologie évolutive du développement : en déchiffrant les mécanismes du développement ce sont aussi ceux de l'évolution qui commencèrent à être dévoilés (*cf.* le paragraphe suivant).

Les techniques qui ont permis ces avancées viennent en premier lieu de la génétique classique (cribles génétiques) et de la biologie moléculaire (génie génétique, clonage et séquençage des gènes, bibliothèques génomiques et de cDNA, l'hybridation, séquençage des génomes etc.).

**La biologie moléculaire et l'Évolution.** Qu'en est-il de la science de l'Évolution (*cf.* Pierre Capy et Dominique de Vienne) ? En 1970 elle n'était pas dans l'agenda de la biologie moléculaire. Dans sa théorie synthétique de l'évolution (TSE, ou « synthèse moderne » ou néodarwinisme) elle avait incorporé la génétique de Thomas Hunt Morgan aux trois piliers du darwinisme : variation phénotypique, adaptation (*fitness*, *cf.* glossaire) différentielle et adaptation

<sup>9</sup> « Je ne vois rien de contraire à l'intuition dans la possibilité qu'il existe dans le monde naturel des phénomènes qui sont hors de portée de la compréhension humaine ne serait-ce que par leur

complexité même ». Le développement embryonnaire pourrait être l'un d'eux. Evelyn Fox Keller, *Expliquer la vie*, 2002

héritable (Lewontin, 1970<sup>10</sup>). Elle en avait déduit la prépondérance de la dynamique des gènes dans les populations, décrite par la mathématique de la génétique des populations. Ses lois étaient celles de la sélection naturelle. Comme elles montraient qu'une somme de petites variations est capable d'expliquer la macroévolution, le saltationnisme (*cf.* glossaire) avait été écarté au profit du seul gradualisme génétique (*cf.* glossaire). Et bien sûr toute forme de lamarckisme était exclue. Enfin, et peut-être surtout (pour notre discussion) comme l'adaptation prend en compte le phénotype, la nouveauté et l'innovation (*cf.* glossaire pour ces deux termes), aucun recours aux mécanismes qui les génèrent n'était nécessaire. C'est peut-être ce droit d'ignorer les infinis complexités de la fabrication du phénotype et des nouveautés, qui fait la force de cette théorie, son attraction, sa beauté. Le dogme central de la biologie moléculaire (*cf.* glossaire) n'avait fait que renforcer les fondements de la théorie synthétique de l'évolution. La relation génotype-phénotype avait trouvé sa base moléculaire (ADN, ARN-Protéine), et l'impossibilité du retour du phénotype vers le génotype justifiait pleinement l'exclusion de ce dernier (et donc du développement) de la théorie. D'ailleurs, en 1986 Bruce Wallace, un étudiant puis un collaborateur de Theodosius Dobzhansky, pouvait écrire : « *The issue for this symposium is whether developmental biology requires a rethinking of the Modern Synthesis. I shall argue that it does not* »<sup>11</sup>. Le triomphe de la sélection naturelle et de la génétique sur la biologie marquait-il la fin de l'histoire pour cette science ?

Cinquante ans après, les énormes progrès enregistrés dans la compréhension moléculaire de la structure du génome, de la construction du phénotype et de son adaptabilité, de la variation, de la nouveauté, de l'innovation et des relations génotype-phénotype (et chacun de ces éléments s'est avéré être tellement plus complexe que l'on imaginait !), le séquençage systématique des génomes, ont-ils remis en question la TSE voire même la théorie de l'évolution ? Tout d'abord, soulignons-le, cette dernière reste inchangée: les trois piliers du darwinisme restent la fondation inébranlée de cette science. Cependant, si on en juge par les titres de ces quelques ouvrages<sup>12</sup>, la TSE est questionnée, matière à d'âpres discussions et les problèmes sont difficiles à résoudre ! Et donc impossible à résumer ici. Contentons d'une explication volontairement un peu caricaturale et de quelques commentaires qui introduiront les articles de ce volume dans ce contexte.

<sup>10</sup> Lewontin RC, The Units of Selection. Annual Review of Ecology and Systematics 1: 1-18, 1970

<sup>11</sup> Le sujet de ce symposium est de décider si la biologie du développement requiert de repenser la synthèse moderne. Je soutiendrai que ce n'est pas le cas. Integrating Scientific Disciplines, William Bechtel, (ed.), 1986.

<sup>12</sup> **The origins of order, Self-organisation** and selection in Evolution, Stuart A. Kauffman, 1993, What evolution is, Ernst Mayr, 2002, **Developmental Plasticity** and Evolution, Mary Jane West-Eberhard, 2003, Evolution - the **Extended Synthesis**, Massimo Pigliucci, Gerd B. Müller (eds.), 2010, Scientific and

L'explication : pour que la TSE soit remise en cause, il faudrait prouver (a) qu'autre chose que les gènes importe dans la transmission, l'adaptation ou le phénotype, (b) ou que ces entités ne sont pas autonomes (c) ou que des modes de variation ne rentrent pas dans le gradualisme. Cela affecterait ses axiomes en même temps que le cadre de son traitement mathématique. Qu'en est-il ?

Concernant le gradualisme, la situation est la suivante. La compréhension moléculaire de la variation, de l'innovation, de la nouveauté, de l'homologie, morphologique ou moléculaire, par la biologie évolutive du développement est un challenge qui, selon certains, pourrait justifier le retour du saltationnisme. Les mutations qui affectent les gènes sélecteurs (*cf.* glossaire), les maître gènes (*cf.* glossaire), celles qui sous-tendent les cooptions de groupes de gènes (un des éléments de la variation facilitée<sup>13</sup>) ou même celles qui concernent des éléments de contrôle de l'expression des gènes, peuvent provoquer des sauts qualitatifs de différentes ampleurs. De plus l'apport de gènes par transfert horizontal (massif dans le cas des fusions endosymbiotiques, *cf.* P. Forterre) ou les duplications massives des génomes ne rentrent pas non plus très simplement dans le cadre du gradualisme. Deux exemples concrets de ces situations. 1) le gène sélecteur *Apterous* (un gène sélecteur, *cf.* glossaire) contrôle l'identité du compartiment dorsal de l'aile des insectes (*cf.* Jean-François Nicolas, L'embryologie : d'un vertige l'autre). Chez les coléoptères et seulement chez eux, *Apterous* a ajouté, d'un coup, par cooption, à l'identité de l'aile antérieure, **tous les gènes** du développement de l'exosquelette. L'émergence de l'élytre, est due en partie à cette cooption du module (*cf.* glossaire) génétique « exosquelette » dans le module compartiment de l'aile antérieure par *Apterous* (Tomoyasu et al. 2009). Notons que cette cooption est facilitée par ces modularités (*cf.* glossaire) de l'embryon (les compartiments), du réseau génétique et des régions de contrôle des gènes. C'est aussi un cas de « divergence par dissociation » : l'aile postérieure n'est pas affectée. 2) chez les mammifères certaines des caractéristiques du placenta sont dues à l'exaptation (*cf.* glossaire) d'éléments de rétrovirus (*cf.* Pierre Cappy et Dominique de Vienne) ! Ces deux exemples montrent que l'arbre de l'évolution est déterminé au moins en partie par la nature des mutations. C'est bien un retour du saltationnisme.

Les propositions (a) et (b) prêtent aussi à débats. Un exemple type, celui de la plasticité du développement, origine de la plasticité du phénotype. Cette plasticité

Philosophical Perspectives on Evolution and Development by Alan C. Love (eds.), 2015, Challenging the Modern Synthesis, Denis M. Walsh and Philippe Huneman, (eds.), 2017, **Evolutionary Causation** Biological and Philosophical Reflections, Tobias Uller Kevin N. Laland (eds.), 2019, The Modern Synthesis, Evolution and the **Organization of Information**, Thomas E. Dickins, 2021

<sup>13</sup> The Plausibility of Life, Resolving Darwins Dilemma Marc W. Kirschner, John C. Gerhart, 2005.

est bien documentée. Elle peut permettre l'adaptation immédiate à des changements environnementaux. C'est reconnu de tous. Mais si le phénotype nouveau **induit par le milieu** se maintient suffisamment longtemps, il est susceptible d'être **assimilé génétiquement** (cf. glossaire). Pour Stuart A. Newman, il en est de même pour l'organisation induite par les propriétés physiques des cellules et tissus<sup>14</sup>. Si assimilation génétique il y a, alors, adaptation, phénotype et transmission dépendent les uns des autres, (b) semble être réfutée ; de plus, l'adaptation n'est plus aléatoire, elle est biaisée par la capacité des organismes à la produire et elle précède la transmission, (a) semble aussi être réfutée. L'importance donnée à la plasticité et à l'assimilation génétique dans l'évolution est, pour certains, majeure. Mary Jane West-Eberhard écrit : « *Environmental induction is probably more important than mutation for the origin of adaptive novelties* »<sup>15</sup>.

De nombreux autres points de friction sur les propositions (a) et (b) existent : modes non génétiques de transmission, importance des contraintes développementales, adaptabilité et sélection naturelle (voir les références dans les notes 11 et 12).

Ces débats parfois commencés dès les années 30 n'en finissent pas. Denis M. Walsh et Philippe Huneman écrivaient encore en 2017 : « *It is an important theoretical, historical, and philosophical exercise to hold early 21st-century biology up against 20th-century evolutionary theory and to ask how much the former challenges the latter, and how well, if at all, the latter can accommodate the former* »<sup>16</sup>. Quel contraste avec ce qu'écrivait Jacques Monod, en 1970, « Pour l'essentiel, cependant, le problème (de l'évolution) est résolu et l'évolution ne figure plus aux frontières de la connaissance ». A lire les articles de ce dossier on a le sentiment que ce qui, probablement, manque c'est une théorie du développement incluant les résultats de la biologie de l'évolution du développement (cf. Jean-François Nicolas) et même peut-être de l'« éco-évo-dévo » (cf. Pierre Capy et Dominique de Vienne). On en perçoit les prémises<sup>17</sup>. Elle donnerait, à notre sens, les clés pour une synthèse avec la TSE.

Quoi qu'il en soit, quand le développement à partir des années 80 a pu, finalement, s'intéresser à l'évolution, un pas considérable, dans la compréhension des

mécanismes de la nouveauté et de l'innovation a été franchi. Et quand celui-ci a pu commencer à tester expérimentalement des scénarios évolutifs, après les années 2000, un deuxième pas, tout aussi important a encore été franchi.

Cela donne, finalement, raison aux évolutionnistes de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle qui pensaient avec Wilhelm Roux « *In consequence of the intimate causal connections existing between ontogeny and phylogeny, many of the conclusions drawn from the study of ontogeny will throw light on phylogenetic processes* »<sup>18</sup>.

## Conclusion

Tsunami moléculaire il y eut. Toute la biologie et même la science de l'évolution furent touchées.

Tsunami moléculaire donc mais s'est-il accompagné d'un tsunami conceptuel ? Moins sûr !

Pour le développement la plupart des concepts n'attendaient que d'être reformulés pour rebriller ; pour la nouvelle science du cancer elle les a empruntés aux autres sciences ; pour la science des systèmes biologiques, elle les doit aux systèmes complexes. Quant à celle de l'évolution le retour du saltationnisme est ... un retour et le problème de la plasticité phénotypique reste un problème... C'est peut-être avec la jeune science de l'évolution du développement que des changements conceptuels les plus visibles se sont produits. Les concepts de modularité et de parcimonie moléculaire, clés pour comprendre ce qui dans la variation est nouveauté ou innovation (cf. glossaire pour ces trois termes), devraient aider à une théorie du développement prélude à une synthèse avec la TSE.

Beaucoup plus d'innovations que de nouveautés donc.

Pourtant, comme le montre ce dossier, notre compréhension des phénomènes est, dans tous les domaines, sans aucune comparaison à celle d'il y a cinquante ans et les surprises les plus inattendues furent bien nombreuses.

*Combien de tigres, encore, derrière les portes ?*

<sup>14</sup> Multicellularity Origins and Evolution, Karl J. Niklas, Stuart A. Newman, John T. Bonner eds, 2016 ; Origination of Organismal Form Beyond the Gene in Developmental and Evolutionary Biology

Gerd B. Müller and Stuart A. Newman eds, 2003.

<sup>15</sup> « *L'induction environnementale est probablement plus importante que la mutation pour l'origine des nouveautés adaptatives.* »

<sup>16</sup> « *C'est un important exercice théorique, historique et philosophique que de confronter la biologie du début du XXI<sup>e</sup> siècle à la théorie évolutionniste du XX<sup>e</sup> siècle et de se demander dans quelle mesure la première défie la seconde et dans quelle mesure, le cas échéant, la seconde peut s'adapter à la première.* » Extrait de Challenging the Modern Synthesis, 2017.

<sup>17</sup> Evolutionary developmental Biology, Scott F. Gilbert (ed), 2021, Gene Regulatory Networks, Isabelle S. Peter (ed), 2020, Homology, Genes, and Evolutionary Innovation, Günter P. Wagner 2014.

<sup>18</sup> « *En conséquence des liens de causalité intimes existant entre l'ontogénie et la phylogénie, nombre des conclusions tirées de l'étude de l'ontogénie éclaireront les processus phylogénétiques.* » Cité par Scott F. Gilbert, 2021, voir note 17.







## GLOSSAIRE

Tous les mots suivis d'un astérisque (\*) sont définis dans le glossaire.

### A

#### Activation de la transcription

Induction de la transcription\* d'un gène\* (cf. Répression). La régulation de la transcription peut avoir lieu : en cis. C'est un effet positionnel dû à l'insertion à proximité du gène d'une séquence (cf. Cis Regulatory Element) capable d'augmenter sa transcription (promoteur-activateur). en trans. Dans ce cas c'est un facteur protéique qui intervient directement sur la machinerie de transcription du gène (transactivateur).

#### Activation permissive, activation instructive

Une activation (induction, signalisation, interaction) est dite permissive quand la réponse du receveur est déjà construite mais réprimée, l'activation ne faisant que lever la répression\*. Elle est dite instructive quand la réponse du receveur n'est pas préconstruite et que l'activation fournit des informations pour construire la réponse. Les inductions embryonnaires sont des interactions permissives.

#### ADN

Acide désoxyribonucléique, polymère de 4 désoxyribonucléotides, l'adénosine, la cytidine la guanosine et la thymidine (cf. Gène, Génome, Séquençage)

#### ADN polymérase

Enzyme responsable de la synthèse de nouveaux brins d'ADN\* au cours de la réplication\* et de la réparation\* de l'ADN. Il existe de nombreuses familles d'ADN polymérases.

#### Allèle

Une des formes d'un gène\*. Chez les organismes diploïdes chaque gène a deux allèles, identiques ou pas, un sur chacun des deux chromosomes homologues.

#### Apoptose

cf. Mort cellulaire programmée

#### ARN

Acide ribonucléique, polymère de ribonucléotides.

L'ARN messenger ou ARNm porte le message génétique qui sera traduit en une protéine spécifique par les ribosomes.

Les ARN ribosomiques sont présents dans le ribosome, complexe ribonucléoprotéique composé de deux sous-unités. L'ARN de la petite sous-unité se lie à l'ARNm et assure la médiation de l'interaction entre les codons de l'ARNm et les anticodons de l'ARN de transfert (ARNt) tandis que l'ARN de la grande sous-unité catalyse la formation de la liaison entre les acides aminés lors de la synthèse protéique. L'ARN de la petite sous-unité a été utilisé par Carl Woese pour établir le premier arbre universel du vivant

Les ARNt, les miARN, piARN, siARN, etc., sont d'autres classes d'ARN.

Les ARN de transfert « lisent » les codons sur l'ARN messenger et positionnent les acides aminés correspondant (selon le code génétique) au niveau du ribosome pour leur assemblage en protéines.

Les miARN, piARN, siARN sont des petits ARN qui servent à réguler l'activité de certains gènes et, pour certains de défenses antivirales.

#### ARN polymérase

Enzyme qui synthétise les différents ARN, dont les ARN messagers (cf. Transcription). Chez les archées et les bactéries, une seule ARN polymérase est présente, tandis que plusieurs existent chez les eucaryotes. Elle est aussi présente chez certains virus.

#### Assimilation génétique

Processus décrit par Conrad H. Waddington dans lequel un phénotype\* induit par une condition environnementale

particulière va devenir génétiquement déterminé après plusieurs générations de sélection. Le phénotype sera donc visible même en l'absence du facteur environnemental déclenchant. L'assimilation génétique pourrait être due à de nouvelles mutations ou à la révélation de mutations préexistantes cryptiques.

### B

#### Biologie moléculaire

Discipline de la biologie, issue de l'alliance de la génétique et de la biochimie, qui étudie les bases moléculaires des fonctions biologiques.

#### Biologie systémique

Ou biologie des systèmes, ou biologie intégrative, ou System biology. La biologie des systèmes s'intéresse aux propriétés des réseaux d'interaction et cherche à intégrer différents niveaux d'informations pour comprendre comment fonctionnent les systèmes biologiques. Cette discipline mobilise des biologistes moléculaires, des bio-informaticiens, des physiciens et des modélisateurs.

### C

#### Cis-Regulatory Element

Ou CRE. Séquence d'ADN\* adjacente à un gène\*, sur laquelle des régulateurs transcriptionnels\* (répresseurs ou activateurs) peuvent se fixer pour contrôler le niveau de transcription\*. Les « régions de contrôle » d'un gène contiennent de nombreux CRE organisés en modules\*. On parle de régulation en cis des gènes (cf. Activation en cis ou en trans).

#### Clonage moléculaire

Méthode d'amplification d'un fragment d'ADN\* inséré in vitro dans un vecteur bactérien capable de se multiplier en un très grand nombre d'exemplaires dans des bactéries\*.

#### Compartiment (en embryologie)

Unité indépendante de développement. Elle contient tous les descendants d'un petit groupe de cellules fondatrices, les cellules fondatrices de ce compartiment de l'embryon et seulement elles. Dans le compartiment, un gène sélecteur\* spécifique (ou une combinaison) dicte son identité (comportement, destin, propriétés) en régulant l'activité d'autres gènes. A ses frontières, le compartiment exprime une ou plusieurs protéines signal (VDS\*) qui servent à le subdiviser.

#### Crible génétique

Technique pour rechercher des gènes (ou tous les gènes dans un crible à saturation) impliqués dans un phénotype donné en criblant un grand nombre d'individus mutagénisés. Exemple : recherche de tous les mutants qui altèrent le pattern des soies de la larve de la drosophile \* (cf. Mutagenèse).

### D

#### Développement

Discipline qui étudie chez les organismes multicellulaires les processus de leur construction à partir de l'œuf, les métamorphoses, les régénérations et le renouvellement des cellules des organes (à partir des cellules dites souches).

#### Différenciation

Le processus par lequel une cellule devient un type cellulaire particulier mature (kératinocyte, lymphocyte, muscle, neurone, etc.) après avoir été spécifiée puis déterminée.

#### Dogme central de la biologie moléculaire

Dogme qui stipule que le flux d'information peut circuler de l'ADN\* vers l'ARN\* et de l'ARN\* vers les protéines\* mais pas des protéines\* vers l'ARN\* ou l'ADN\*.

#### Drosophile

Drosophila melanogaster (« au ventre noir »), aussi appelée « mouche des fruits » ou « mouche du vinaigre », est un

insecte de l'ordre des diptères utilisé comme modèle de laboratoire depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

## E

### Embryologie

Étude des processus du développement. Elle fut successivement descriptive et comparative (XIX<sup>e</sup> siècle), expérimentale (début du XX<sup>e</sup> siècle), chimique, moléculaire (à partir de 1980) puis moléculaire et systémique (début du XXI<sup>e</sup> siècle, dénommée ici «la nouvelle embryologie»).

### Eucaryote

Organisme uni-ou multicellulaire dont les cellules possèdent un noyau qui renferme l'essentiel du matériel génétique. Chez les eucaryotes, les ARN\* sont produits dans le noyau et les ARN messagers doivent être ensuite transférés dans le cytoplasme pour être traduits en protéines\*.

### Exaptation

Détournement de la fonction d'un organe pour la mise en place d'une nouvelle fonction. Par exemple l'écaille des reptiles est devenue la plume, à fonction thermorégulatrice chez certains dinosaures, puis un appendice essentiel pour le vol chez certains dinosaures et chez les oiseaux qui en sont issus.

### Expansion clonale

Génération d'une grande population de cellules toutes dérivées d'une même cellule fondatrice ayant acquis un phénotype\* plus favorable que celui de ses voisines et qu'elle peut finir par déplacer.

### Expression des gènes

Ensemble des opérations de production d'une protéine\* ou d'un ARN fonctionnel à partir des gènes : activation\* par les facteurs de transcription\*, transcription\* (production d'une copie ARN) et traduction (production d'une chaîne polypeptidique) en sont quelques-unes des étapes, avec l'épissage des ARN, leur maturation en ARN messager, le repliement de la chaîne polypeptidique en protéine et son activation.

## F

### Facteur de transcription

Régulateur transcriptionnel. Protéine\* qui se lie à une séquence de l'ADN (CRE\*) et régule la transcription\* d'un gène (cf. Activation, Répression.)

### Fitness

Valeur sélective. C'est la capacité à laisser une descendance, mesurée par le nombre de descendants qui atteignent la maturité sexuelle. C'est donc une mesure du succès reproducteur de l'individu, qui dépend à la fois de sa survie et de sa fécondité.

## G

### Gène

Unité d'information génétique. Fragment héritable d'ADN\* flanqué d'une région de régulation (cf. Activation, Répression) dont l'expression contribue à déterminer le phénotype de l'individu.

#### Gènes Hox

Famille de gènes codant des facteurs de transcription\* qui spécifient l'identité des territoires (compartiments\*) de la moitié postérieure de la tête et du tronc de tous les animaux. Chacun de ces territoires est caractérisé par l'expression d'une combinaison particulière des gènes Hox. Ce sont des gènes sélecteurs\*, des maître-gènes\*.

**Gène régulateur** Cf. Facteur de transcription.

#### Gène sélecteur

Gène codant un facteur de transcription\* exprimé seul ou en combinaison avec d'autres, dans un compartiment\* (territoire) d'un animal dont il détermine les comportements

et propriétés (le destin, l'identité) en activant ou réprimant d'autres facteurs de transcription et en s'auto-activant (cf. Gènes Hox et Maître-gène).

### Génie génétique

Technologie de modification de l'ADN\* d'une cellule ou d'un organisme.

### Génome

Ensemble du matériel génétique codé dans l'ADN\*, qui porte l'information héréditaire. Le génome humain est une suite de 3,4 milliards de bases.

### Génétique

Discipline de la biologie qui étudie les gènes, la variation génétique et l'hérédité.

### Génotype

Constitution génétique d'un individu. Dans un sens restreint c'est la combinaison allélique d'un ou de plusieurs locus.

### Gradualisme

Théorie de l'évolution selon laquelle les espèces évoluent graduellement et continuellement par sélection naturelle (Cf. Saltationnisme\*).

## H

### Homologie, homologie profonde

En évolution, on parle d'homologie lorsqu'une ressemblance provient d'un ancêtre partagé et d'homologie profonde (deep homology) lorsque des organes non homologues sont contrôlés par des gènes ou circuits de régulation homologues.

## I

### Induction

En embryologie : processus par lequel un groupe de cellules influence le développement d'un autre groupe de cellules (cf. Voie de signalisation).

En biochimie : initiation ou augmentation de la synthèse d'une enzyme par une substance appelée inducteur.

Dans les deux cas l'induction peut être instructive ou permissive (cf. Activation, permissive, instructive).

### Innovation

Modification radicale d'un caractère morphologique préexistant dont il est homologue. Ne nécessite pas de changement dans le plan d'organisation (voir nouveauté\*).

## L

### Ligand

Substance qui s'attache à une protéine par son site de fixation, comme par exemple, les ligands des récepteurs membranaires.

### LUCA

«Last Universal Common Ancestor». Dernier ancêtre commun aux organismes des trois domaines du vivant, Archées\*, Bactéries\* et Eucaryotes\*.

## M

### Maître-gène

Gène codant un facteur de transcription\* dont l'expression est nécessaire et suffisante pour le développement d'un type cellulaire, d'un tissu, d'un organe ou même d'un compartiment\*. Il est généralement exprimé d'une manière continue et régule l'activité de nombreux autres gènes. Myo-D, Neuro-D, Pax6 ou les gènes Hox sont des maître-gènes.

### Métagénomique

Analyse de l'ADN\* présent dans un environnement donné (intestin, mer, peau, sol, etc.) en vue d'inventorier les organismes qui y vivent.

### Module et modularité

Module : une des unités semi-indépendantes d'un ensemble d'éléments. Les liens entre les modules sont faibles ; les liens entre les éléments des modules sont forts.

Modularité (du développement\*, des réseaux génétiques\*, des gènes\*, de leurs régions de contrôle etc.) : elle permet des changements dans un module\* sans interférence avec les autres modules (dissociation) et donc aussi les recrutements (cooptions) et les duplications suivies de divergences, dans l'évolution.

#### **Mort cellulaire programmée**

Processus cellulaire d'autodestruction par fragmentation, sans libération du cytoplasme. Les cellules apoptotiques sont éliminées par phagocytose.

#### **Mutagenèse**

Exposition de cellules ou d'organismes à un agent qui provoque des mutations de leur ADN.

#### **Mutation passagère**

Mutation qui ne confère pas un avantage à la cellule cancéreuse qui la porte. Cette cellule néanmoins la propage.

#### **Mutation clé**

Ou driver mutation

Mutation qui confère un avantage à la cellule cancéreuse qui la porte. Cette cellule va être à l'origine d'une expansion clonale\*.

## **N**

#### **Nouveauté**

Apparition d'un caractère morphologique qui ne préexiste pas (sans homologie\* avec aucun autre caractère) chez les ancêtres communs. Nécessite un changement dans le plan d'organisation (cf. innovation).

## **O**

#### **Ontogenèse**

Développement de l'organisme de la fécondation au stade adulte.

.

## **P**

#### **Phénotype**

Ensemble des caractères d'un individu, quelle que soit l'échelle d'observation. La variation phénotypique peut-être due à des causes génétiques et/ou non génétiques (cf. Plasticité phénotypique\*).

#### **Phylogénèse**

Histoire évolutive des espèces (cf. Arbre universel du vivant), ou discipline étudiant ce processus.

#### **Plasticité phénotypique**

Capacité des organismes à modifier leur phénotype\* en fonction de l'environnement dans lequel ils vivent.

#### **Protéine**

Polymère d'acides aminés liés de manière covalente par des liaisons peptidiques. Les protéines sont des constituants majeurs des cellules.

#### **Protéines allostériques**

Protéine possédant un site actif qui fixe leur substrat et un second site, le site allostérique, qui fixe des activateurs ou des répresseurs du site actif ; c'est un site de régulation de la fonction de la protéine. Ces protéines ont donc deux conformations possibles (causées par la fixation ou non du ligand régulateur) qui diffèrent par le degré d'activité du site actif.

#### **p53**

Un facteur de transcription\* central dans la régulation de la division cellulaire. Il peut activer la réparation de l'ADN\*, stopper le cycle cellulaire, ou induire la sénescence\* ou l'apoptose\*.

## **R**

#### **Régulateur transcriptionnel**

Facteur de transcription\* mais aussi certains ARN\* (miARN, piARN, siARN).

#### **Réparation de l'ADN**

Ensemble des mécanismes en charge de la reconnaissance et de l'élimination des dommages faits à l'ADN\*. Ces mécanismes assurent donc l'intégrité de l'information génétique.

#### **Réplication de l'ADN**

La réplication correspond à la duplication de la double-hélice d'ADN pour former deux double-hélices identiques. Ce mécanisme implique de nombreuses enzymes : ADN polymérase\* pour synthétiser les nouveaux brins d'ADN, hélicases pour séparer les deux brins, topoisomérases\* pour éliminer les contraintes topologiques associées à l'ouverture des brins, primases pour synthétiser les amorces (primers) nécessaires aux ADN polymérase\* et ligases pour lier les fragments d'ADN néo-synthétisés.

#### **Répression**

En biologie moléculaire, suppression de l'activité d'un gène.

#### **Réseau génétique**

Le réseau de régulation génétique (GRN, Gene Regulatory Network) désigne l'ensemble des régulateurs moléculaires qui interagissent entre eux ou avec d'autres composés cellulaires pour régir les niveaux d'expression de l'ARNm et des protéines. A un génome ne correspond qu'un réseau génétique, invariant, mais une multitude d'états d'activité, chacun défini par un profil particulier d'expression des gènes qui dépend de facteurs internes et externes.

## **S**

#### **Saltationnisme**

Théorie de l'évolution selon laquelle des sauts adaptatifs importants peuvent se produire en une ou quelques générations (cf. gradualisme).

#### **Sénescence**

Arrêt irréversible de la prolifération de cellules qui restent viables.

#### **Séquençage**

Par des techniques de séquençage, on peut déterminer soit : **la séquence nucléotidique** (une suite A, T, G, C ou A, U, G, C) de l'ADN\* et de l'ARN\*.

**la séquence peptidique** des protéines\*.

## **T**

#### **Télomère,**

Structure nucléoprotéique (comportant des séquences ADN\* répétées) à l'extrémité des chromosomes, qui les protège de la dégradation et empêche la fusion avec les autres chromosomes. Les télomères raccourcissent à chaque division.

#### **Télomérase**

Transcriptase inverse ribonucléoprotéique qui rallonge les séquences répétées des télomères\*.

#### **Théorie de l'évolution**

Variation phénotypique, adaptation différentielle et adaptation héritable, sont les trois piliers de la théorie de l'évolution, responsables de l'apparition de toutes les autres caractéristiques. Cette théorie sans cesse revisitée a connu trois périodes : le darwinisme ou l'accent est mis sur la sélection naturelle, le néo-darwinisme ou « synthèse moderne » qui incorpore le mendélisme, la génétique des populations et le dogme central de la biologie moléculaire puis la « synthèse post-moderne » qui incorpore l'épigénétique, l'auto-organisation des réseaux génétiques (avec pour conséquence l'incorporation de l'assimilation génétique, de l'effet Baldwin et des éléments du néo-Lamarckisme) et plus généralement la bio-complexité.

#### **Transcription**

Mécanisme hautement régulé qui permet la synthèse d'un ARN\* complémentaire par la copie d'un des deux brins de

l'ADN\*. Ce mécanisme est assuré par diverses ARN polymérase chez les eucaryotes\*.

## **V**

### **Voies de signalisation**

Ou VDS, ou signalisation cellulaire, ou transduction du signal. Une voie de signalisation convertit un signal

extracellulaire en un signal intracellulaire qui déclenche une réponse de la cellule. Les éléments des VDS sont : des signaux extracellulaires, des récepteurs membranaires, une série plus ou moins longue de réactions chimiques dans la cellule qui aboutissent à des changements dans la régulation de la transcription ou de la forme et motilité de la cellule.