

Collège de France

Année 2004-2005

Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales
Pr. Anne Fagot-Largeault

17 mars 2005

Séminaire de Michel Morange (Centre Cavaillès, ENS)

L'HOMME ET LE SINGE

Le problème sur lequel je vous ai laissés en suspens jeudi dernier, je le reprendrai le 31 mars, c'est-à-dire dans quinze jours et il s'enchaînera très bien avec le côté "noir" de l'anthropologie contemporaine, que j'ai appelé dans le titre de ce cours-là, "le problème du mal". La semaine prochaine par contre, j'aborderai le "côté joyeux" et "trionphant de l'anthropologie contemporaine" à travers les idéaux exprimés par la bioéthique.

Aujourd'hui j'ai le plaisir d'accueillir Michel Morange, qui m'avait suggéré un titre lapidaire "le singe et l'homme". Ce qu'il va faire, je ne serais pas en mesure de le faire moi-même. Je vais vous présenter Michel Morange en quelques mots : il est à la fois biologiste et historien de la biologie. Comme biologiste, il travaille sur "le stress cellulaire", et comme historien des sciences, il a écrit un magnifique ouvrage intitulé "Histoire de la biologie moléculaire", qui est paru aux éditions "La découverte", en 1994, qui a ensuite été traduit en anglais et publié en anglais aux presses de l'université de Harvard. Depuis, il a publié également en français et en anglais, à Harvard, un ouvrage intitulé "La part des gènes", et qui va, je pense inspirer en partie le cours d'aujourd'hui, ouvrage dans lequel il relativise la "religion du gène". Plus récemment encore, en 2003, il a publié aux éditions Odile Jacob, un livre intitulé "La vie expliquée ? Cinquante ans après la double hélice". C'est un livre dans lequel il reprend pour la discuter, l'idée de François Jacob, lequel disait que l' "on n'étudie plus la vie dans les laboratoires", et Michel Morange prétend que, la question "Qu'est-ce que la vie ?" est tout à fait une question qui a du sens, dans le contexte de la science contemporaine. Je lui laisse maintenant la parole.

Michel Morange : Merci beaucoup Madame Anne Fagot-Largeault de cette présentation. Je voulais m'excuser d'abord de ne pas avoir assisté... aux cours

précédents !, pour des raisons d'enseignement, parce que j'étais moi-même pris par mon service d'enseignement, mais d'après le programme que j'ai vu, vous avez abordé il y a maintenant un mois environ, le problème de la diversité biologique, et j'imagine que vous avez parlé au cours de ce cours aussi de la diversité génétique ou des marqueurs génétiques de la diversité humaine.

Donc, je voulais... ce que je vais faire aujourd'hui est différent, puisque lorsque l'on regarde la diversité génétique humaine, on s'intéresse à des marqueurs génétiques, qui permettent de distinguer des individus, des groupes à l'intérieur de la population humaine, et par exemple, de suivre les mouvements des populations humaines au cours de l'histoire de l'humanité.

Ce que je vais faire aujourd'hui au contraire, c'est m'intéresser "aux" gènes qui sont d'une certaine manière, communs à l'ensemble des individus "humains", qui font... qui feraient ou qui font, la spécificité humaine, juste peut-être un petit peu pour parler de cette diversité génétique et donc de ses approches, où l'on essaie de trouver des marqueurs génétiques qui distinguent les différents individus humains, les différentes populations, - pour vous dire, ou vous rappelez que, la population humaine, l'humanité est très homogène du point de vue génétique, beaucoup plus que les populations animales, avec laquelle on peut la comparer, - par exemple, les chimpanzés ont une bien plus grande diversité génétique que la population humaine. On explique cette "relative absence de diversité" génétique dans l'espèce humaine par le passage de l'humanité par une sorte de "goulot d'étranglement", il y a cent, deux cents, trois cents millions d'années, c'est-à-dire l'existence d'un nombre d'individus fondateurs relativement faible, et cette diversité a été, en quelque sorte, perdue, au moment de la diversité sans doute antérieure, venant d'étapes antérieures de l'évolution, a été perdue au cours de ce goulot d'étranglement. Deuxièmement, comme vous le savez sans doute, plus récemment on a comparé, on a réussi à comparer des marqueurs génétiques chez l'homme moderne et chez l'homme de Néandertal, et montrer que clairement, l'homme de Néandertal, appartenait à une espèce différente.

Alors évidemment ces travaux sont difficiles à apprécier, il semble quand même... ils ont été confirmés, il semble quand même qu'ils montrent qu'il y a eu peu de croisements génétiques, peu d'échanges génétiques, s'il y en a même eu, entre l'homme de Néandertal et l'homme moderne, ce qui là encore, a contribué encore à

cette relative absence de diversité génétique humaine. Outre cette "relativement faible" diversité génétique humaine, il faut voir que les gènes, les marqueurs génétiques utilisés pour mesurer cette diversité, correspondent en général à des gènes qui n'ont pas de fonction importante, on pourrait dire que "souvent très souvent", pas toujours, mais très souvent, les marqueurs génétiques précisément concernent des gènes dont la fonction est relativement sans importance. Ils sont d'ailleurs d'autant de meilleurs marqueurs génétiques, que, ils ont été peu soumis à la sélection naturelle, et donc ce qui veut dire qu'ils ont des fonctions qui ne sont pas soumises à la sélection naturelle, et donc qui sont relativement mineures ou que les variantes que l'on observe ne modifient pas cette fonction, et donc ne se prêtent pas à une action de la sélection naturelle. C'est le cas par exemple de cette comparaison dont je parlais, entre l'être humain moderne et l'homme de Néandertal, puisqu'on regarde là des marqueurs génétiques qui sont des séquences des mitochondries, et on ne s'intéresse par du tout à la fonction de ces séquences, mais simplement au fait qu'elles ont un taux de variabilité relativement élevé et qu'elles se prêtent donc à une bonne comparaison pour un événement qui, du point de vue de l'évolution est relativement récent.

Donc, je vais parler aujourd'hui des gènes qui, justement, des formes géniques qui sont communes à l'ensemble des êtres humains, au lieu de parler des "différences génétiques" entre les êtres humains, et je vais m'intéresser au contraire, aux gènes dont les fonctions et les variations de fonction au cours de l'évolution humaine, ont pu avoir une importance sur l'émergence de l'homme moderne. Alors, mon titre, vous l'avez dit, était... ambitieux, et évidemment je ne vais pas faire une comparaison, entre l'homme et le singe, euh... pour faire une telle comparaison il faudrait être un expert dans des disciplines scientifiques très diverses, de l'anatomie comparée, à la paléontologie, à l'étude des comportements animaux, toutes disciplines dans lesquelles je ne suis pas un expert, d'autre part, ici, dans cette maison, il y a justement des experts remarquables dans toutes ces disciplines et je ne me risquerais pas à aborder ces questions ! Donc je vais me limiter à un problème bien plus modeste, même si, vous le verrez, je reviendrai peut-être justement à, éventuellement une comparaison entre ce que je vais dire et les faits dont il faut rendre compte, c'est-à-dire des faits anatomiques, des faits de comportement, mais je vais me limiter à un domaine qui est, "quelles sont les variations génétiques qui ont permis, "qui ont permis", qui ont accompagné la

formation d'homo sapiens sapiens, de l'homme moderne." Quels sont les événements génétiques qui, à partir d'environ six ou sept millions d'années, ont fait que l'être humain a divergé de cet ancêtre commun entre l'homme et le chimpanzé ?

Mon point de départ sera un certain nombre de discours qui ont été tenus, par des biologistes et des généticiens, j'en ai donné ici dans la petite feuille résumée, j'en ai donné deux exemples. Ces discours ont été tenus lorsque le séquençage du génome humain a touché à sa fin, c'est-à-dire à la fin des années du siècle précédent, lorsque l'on savait que le génome humain allait être très bientôt publié, un certain nombre de biologistes, de généticiens ont commencé à s'interroger sur précisément, "le problème de la spécificité génétique humaine", avec l'idée que, "le seul génome humain ne permettrait pas de dire ce qui est génétiquement spécifiquement humain, et qu'il serait nécessaire de comparer ce génome avec d'autres génomes, et en particulier les génomes des organismes vivants qui nous sont les plus proches".

Et je vous ai donné une première citation, qui date donc de 1998, et où, dans cet article, les auteurs disant que, "il s'agissait que l'objectif, dorénavant, était de savoir quels étaient ceux de nos gènes qui nous faisaient humains." Alors, trois, quatre années plus tard, va être décidé aux États-Unis, le séquençage du génome du chimpanzé. C'est en 2002, c'est à un moment où justement le programme de séquençage du génome humain est en train de s'achever, où donc les capacités de séquençage sont à nouveau disponibles pour séquencer d'autres génomes, et le problème se pose à ce moment-là, de savoir quels seront ces génomes, qui vont être séquencés après le génome humain ? Et le choix du chimpanzé est apparu un peu comme une surprise, parce que ce n'est pas le singe, le simien, qui soit le plus utilisé dans la recherche biologique et médicale. Beaucoup pensaient que ce serait le macaque, ou le singe rhésus, dont le génome serait séquencé, pour la raison que cela a été depuis des années et des décennies, un modèle pour la recherche biomédicale, et que donc la connaissance du génome du singe macaque aurait pu avoir immédiatement des applications dans le champ biomédical. Or ce n'est pas le génome qui a été choisi, c'est celui du chimpanzé, et l'argument qui a été avancé, en particulier par le professeur Sakaki, et je vous ai donné une citation de ce qu'il disait à l'époque, "le séquençage du génome du chimpanzé nous dira ce qui nous fait humains". Le professeur Sakaki a été un des moteurs, un des artisans les plus énergiques pour le séquençage du génome du chimpanzé, avec précisément l'idée

que la comparaison entre le génome du chimpanzé et de l'homme, nous révélerait beaucoup de choses sur notre propre génome et "les gènes qui nous font humains", et, en particulier il est l'auteur d'un séquençage d'un chromosome complet de chimpanzé et d'une comparaison de ce chromosome complet de chimpanzé avec le même, le chromosome homologue humain. Je vous en parlerai un tout petit peu après. Ce n'est pas la seule déclaration, et outre celles que j'ai mises dans l'affiche, on a lu, beaucoup, beaucoup, de déclarations allant dans le même sens ou même allant encore plus loin. Par exemple dans un autre article, j'ai trouvé cette phrase, "la comparaison des génomes nous permettra de voir les différences qui font que l'homme "est" homme", ou bien encore cette autre phrase, "le séquençage nous permettra de dire lesquels de nos gènes nous forment humains, de dire quelles sont les formes humaines de nos gènes", et de décrire ou de décrire encore, autre citation, "les traits du génome humain qui sont proprement humains". Toutes déclarations qui vont, d'une certaine manière dans le même sens. Je reviendrai sur les ambitions de ces déclarations, juste pour vous faire remarquer qu'elles sont étonnantes même du point de vue des biologistes et des généticiens, en particulier quand on parle des "formes humaines de gènes", c'est aller tout de même "contre" un modèle, largement soutenu par la majorité des biologistes qui dit que "les gènes n'ont pas la marque de l'espèce à laquelle ils appartiennent", c'est-à-dire que les gènes humains ne sont pas différents des gènes des autres animaux, ce qui d'ailleurs, justifie que l'on puisse faire des organismes génétiquement modifiés, sans franchir une barrière.

Madame, vous aviez écrit d'ailleurs, il y a quelques années, un article sur "le respect du patrimoine génétique", le respect de l'être humain, où justement, vous vous élevez un peu contre cette sacralisation du génome humain et des gènes humains. Donc il est assez intéressant de voir dans les ambitions qui ont été exprimées, il y a quelques années, des idées qui, d'une certaine manière, sont tout à fait hétérodoxes par rapport au discours dominant des biologistes. Alors ces déclarations vont servir tout de même de point de départ à cet exposé, et ce que je vais essayer de faire c'est d'interroger ces ambitions, donc d'essayer de voir au fond, quelles sont les ambitions de ces projets ? Qu'est-ce qui est visé ? Qu'est-ce qui est attendu, que peut-on faire ? Quel type de connaissance peut-on espérer acquérir ?, et puis dans une deuxième partie, j'essaierai éventuellement de voir les limites de ces ambitions, d'une certaine manière de "critiquer" peut-être certaines ambitions

excessives. Ce que je vais faire successivement, dans une première partie je voudrais essayer de voir quels sont les modèles de l'action des gènes, auxquels il est fait appel, pour rendre compte de précisément, des événements génétiques qui ont accompagné la formation de l'être humain moderne. Puis ensuite, j'en viendrai donc à cette comparaison des génomes, et je vous montrerai qu'il y a deux manières aujourd'hui, pour les biologistes, d'effectuer cette comparaison, une approche systématique, une comparaison systématique, et une comparaison plus ciblée, avec la recherche de gènes "candidats". Puis ensuite j'essaierai de discuter justement à la fois les ambitions et les limites de ces travaux, et dans une conclusion, j'essaierai de voir un petit peu les conclusions philosophiques, épistémologiques, éthiques, qui peuvent se dégager du parcours que nous aurons suivi.

Donc, ma première partie sera consacrée aux modèles génétiques qui peuvent rendre compte des événements génétiques qui ont accompagné l'évolution humaine. Alors en réalité ce seront les modèles qui peuvent rendre compte du point de vue des généticiens, d'un "accroissement de complexité", ou d'une modification importante dans le fonctionnement, les caractéristiques de l'organisme. Je ne voudrais pas trop parler de "complexité", parce que c'est un terme un peu passe partout et il faudrait passer beaucoup de temps pour essayer de définir ce que l'on entend par là et en quelle mesure on peut parler d'une augmentation de complexité avec l'apparition de l'être humain ? Disons "comment du point de vue génétique, peut-on rendre compte des modifications relativement importantes, qui ont caractérisé le passage de cet ancêtre, commun aux êtres humains et aux chimpanzés, jusqu'à l'homme moderne ?". Donc c'est une question générale, et je vais vous donner des modèles, un petit peu généraux, qui ont été utilisés, tout au long de l'histoire de la génétique, pour rendre compte, au fond, des accroissements de complexité génétique qui ont pu se produire au cours de l'évolution.

Alors, le premier modèle est apparu très tôt, même avant les débuts de la génétique, et probablement on peut.... son origine est à la fin du 19^e siècle, et on peut trouver, par exemple chez **Galton**, déjà des remarques qui vont dans ce sens. L'idée au fond, est que chaque organisme vivant peut être décomposé en un certain nombre de parties et que chacune de ces parties est reproduite de génération en générations, "grâce" à des particules matérielles qui sont transmises au cours de ces générations. Donc, c'est le modèle conceptuel qui servira ensuite de base, dans

lequel la génétique pourra se développer, à partir du début du 20^e siècle. Donc l'organisme est décomposable en parties élémentaires et chacune de ces parties, la construction de chacune de ces parties est sous la responsabilité, due à l'action d'un certain nombre de composants matériels que l'on appellera ultérieurement "les gènes".

Alors dans ce modèle, il y a l'idée qu'au fond de toute caractéristique, à toute caractéristique correspond un ou quelques gènes, et on peut de cette manière et c'est ce que, quand je parlais de Galton je voulais dire que Galton a été l'un des premiers à considérer que la reproduction humaine, par exemple, ne concerne pas seulement les caractéristiques physiques mais aussi les caractéristiques mentales, comportementales, donc on peut, dans ce modèle, prendre une caractéristique humaine, aussi marquée qu'un comportement, et chercher, sans problème, je veux dire cela fait partie du cadre de pensée, on peut chercher le ou les gènes qui sont impliqués dans la réalisation de cette caractéristique. Prenez un exemple, au début du 20^e siècle, un généticien, qui s'appelle **Godardt** va proposer un modèle, dans lequel il explique la faiblesse d'esprit ou "débilité mentale", par l'existence d'un gène et d'une mutation inactivant de gène, il établira de superbes arbres, dans des familles où il y a plein de débilité mentale, où il pensera avoir démontré que la débilité mentale obéit à des lois mendéliennes, que la mutation responsable est une mutation récessive, dans le sens mendélien, qui obéit parfaitement donc aux lois mendéliennes. Ses travaux seront critiqués, mais néanmoins il me semble que l'on retrouve un peu, jusqu'aux années 1960 et même après, l'idée que "tout organisme peut être décomposé", donc plus un organisme est complexe, plus il va y avoir, d'une certaine manière, besoin de gènes, pour rendre compte de cette complexité de structure et de fonctionnement. Et... si vous prenez un auteur qui pourtant ne peut pas être soupçonné de "simplicité", comme l'exemple, peut-être de **Godardt** que je mentionnais précédemment, François Jacob en 1977, dans un article qui pourtant est très important puisque c'est là que François Jacob introduit "le concept de bricolage", donc il s'appelle "Bricolage et évolution", François Jacob, donc essaie de voir "comment" l'évolution des formes vivantes s'est opérée, il parle de l'idée que probablement, un grand nombre des événements évolutifs sont des "événements de régulation", j'y reviendrai, mais il dit néanmoins que, lorsqu'on est passé au cours de l'évolution des formes vivantes, lorsque l'on est passé à des ordres supérieurs, par exemple lorsque les mammifères sont apparus, et bien il est clair qu'à ce moment-là,

il y a eu "apport d'informations génétiques nouvelles". Donc c'est l'idée que l'évolution progresse "par apports d'informations génétiques nouvelles, le contenu génétique augmente, en relation avec cette augmentation de complexité structurale et fonctionnelle".

On retrouve, d'une certaine manière, à l'intérieur même du matériel génétique, cette idée, dans l'idée qui lui est liée que, l'organe le plus complexe de l'être humain étant son cerveau, une grande partie de génome doit être consacrée à la construction et au fonctionnement de cet organe. Vous êtes tous familiers, je pense avec les projections par exemple somato-sensorielles, du corps humain au niveau du cortex cérébral, ces fameuses "cartes" que l'on trouve au niveau du cortex cérébral, et qui représentent l'être humain, vous savez sans doute que ces représentations en fait sont très déformées, et puisque par exemple la main et le pouce, vont avoir une taille exacerbée au niveau du cortex cérébral, puisque ce sont des organes qui jouent un rôle particulièrement important. Eh bien vous avez au fond, d'une manière tout à fait identique, l'idée que dans le génome vous allez avoir, non pas une représentation du corps humain tel qu'il est, mais une représentation "déformée" pour tenir compte de la complexité des différents organes, et le cerveau lui-même occupera, nécessitera, le fonctionnement d'une grande partie du génome. Alors les chiffres ont varié, au cours des années. Dans les années 1960 par exemple, il était assez commun de rencontrer dans les manuels l'idée que le génome humain contenait deux cent mille gènes, et que 70% de ces gènes étaient responsables de la construction du cerveau, et j'ai retrouvé encore en 1998, très tard donc, un article qui s'intéressait justement au problème du "déterminisme génétique de la construction des structures nerveuses", et dans cet article il était dit, alors le nombre de gènes totaux humain avait commencé à diminuer, on va voir qu'il a encore plus diminué dans les années qui ont suivi, à l'époque donc l'auteur prenait la valeur de cent mille gènes différents et il reprenait la même valeur de 70%, 70% !, de ces cent mille gènes, sont responsables de la construction du cerveau humain. Donc ça c'est le premier modèle, si vous voulez, qui au fond, essaie de projeter sur le génome une certaine idée que nous avons de la complexité.

Alors, deuxième modèle génétique, qui lui va naître dans les années 1960, et à partir des travaux de l'équipe française de biologie moléculaire, **d'André Lwoff**, François Jacob et Jacques **Monot**, c'est le modèle régulateur de l'évolution. Vous savez que François Jacob et Jacques Monot ont distingué dans le génome deux

types de gènes, des gènes structuraux, responsables des structures donc des protéines qui jouent des rôles enzymatiques ou structuraux dans les cellules, et puis des gènes régulateurs, dont le seul rôle est de contrôler l'activité, l'expression des autres gènes. Ce modèle va être utilisé par certains évolutionnistes, avec l'idée que l'évolution concerne probablement, non pas les gènes structuraux mais surtout, les gènes régulateurs, que les grands événements de l'évolution, les grands changements des formes vivantes, correspondent à des variations dans les gènes régulateurs et non pas dans les gènes structuraux. Alors, ce qui est intéressant du point de vue historique d'ailleurs, c'est de suivre François Jacob et Jacques Monod eux-mêmes, qui ont d'une certaine manière ouvert le chemin vers cette extension mais en même temps n'ont pas prolongé ce modèle. En 1962, dans une conférence qui s'était tenu à l'Académie pontificale des sciences, et à laquelle ont participé François Jacob et Jacques Monod, on trouve un article très intéressant de ces deux auteurs. D'abord je soulignerai que c'est assez amusant de trouver un article de François Jacob et Jacques Monod dans les comptes-rendus de l'Académie pontificale des sciences, mais.... je ferme la parenthèse ! (sourire), on trouve... Alors, que trouve-t-on dans cet article ? On trouve d'abord une présentation de leurs travaux, donc, simplement ils exposent le modèle de l'opéron, ils exposent le rôle de l'ARN messenger, le contrôle de l'expression génétique, donc première partie, la plus importante, ils présentent les résultats qu'ils viennent d'obtenir.

Deuxième partie, ils essaient d'en voir les conséquences, et là on trouve, l'idée que, - comme ils le disent -, il ne leur a pas échappé qu'une variation dans un gène régulateur peut avoir des conséquences évolutives importantes. C'est la seule phrase que l'on trouve, et, à ma connaissance, ces deux auteurs ne feront pas référence à cette idée plus tard dans leurs travaux. Comme je vous l'ai dit, François Jacob dira bien, mais assez tard d'ailleurs, il reprendra cette idée beaucoup plus tard que des variations de régulation peuvent avoir un rôle dans l'évolution des formes vivantes, mais il donnera à ces variations de régulation, un rôle relativement limité puisqu'il ne considèrera pas qu'elles sont responsables des grands embranchements de l'évolution.

On peut s'interroger d'abord sur la raison pour laquelle François Jacob et Jacques Monod n'ont pas poussé plus cette idée, je pense qu'il y a trois raisons. La première c'est que c'était une idée très hétérodoxe, puisqu'elle allait "contre" la théorie néo-darwinienne de l'évolution, la "théorie synthétique", qui avait toujours

considéré qu'il n'y avait pas "petites" et "grandes" mutations, mais que toutes les mutations qui avaient permis le phénomène évolutif étaient des mutations de petite amplitude. Et en cela, les partisans de la théorie synthétique de l'évolution, s'opposaient à un généticien, Richard Goldsmith, qui lui distinguait de manière très tranchée "micro" et "macro" mutations. Donc, première raison c'est l'idée qu'il pourrait y avoir des mutations "spécifiques" des grandes étapes de l'évolution est une idée hétérodoxe, probablement une des raisons pour lesquelles François Jacob et Jacques Monod n'ont pas plus poussé cette idée. Il faut rappeler que la biologie moléculaire et la théorie synthétique de l'évolution, sont nées dans les mêmes années, et ont largement avancé de concert, en s'opposant d'une certaine manière toutes les deux, à la biologie considérée comme "traditionnelle". Donc il y a une sorte d'alliance stratégique qui a toujours lié ces disciplines, même si la communication entre elles n'est pas toujours très facile, qui peut expliquer cette réserve à aller dans un modèle qui attaquait, qui pouvait au moins sembler attaquer le modèle néo-darwinien. La deuxième raison, je pense, est que, à l'époque, il n'y a absolument pas l'idée qu'il puisse y avoir conservation de gènes, essentiels par exemple pour le développement embryonnaire, chez des organismes très différents. On parle beaucoup, aujourd'hui des travaux par exemple de **Ed Lewis** sur les gènes **homéotiques** de drosophiles, travaux pour lesquels il va recevoir le prix Nobel quelques années plus tard, c'est ultérieurement que l'on découvrira toute l'importance de ses travaux, parce que, pour Lewis, c'est très clair, le modèle qu'il établit est un modèle valable pour la drosophile. Il n'est pas question, il n'est pas imaginable je pense, pour les biologistes de cette époque, que des mécanismes génétiques responsables du développement de la drosophile, puissent être, de cette manière, conservés, aient pu être conservés au cours de l'évolution. Et ce sera la découverte des gènes homéotiques et de leur conservation précisément dans l'évolution, qui amènera cette révolution conceptuelle. Donc je pense qu'en 1960, d'une certaine manière pour Monod et Jacob, même si l'idée que des variations de gènes de régulation puissent avoir un rôle dans l'évolution, on ne pense pas qu'il y ait conservation génétique et du même coup, il n'est pas possible de donner à ces variations régulatrices un rôle majeur. Pour qu'elle puissent avoir un rôle majeur, il faut qu'il y ait conservation des composants génétiques. Alors, toujours est-il que si Monod et Jacob ne vont pas reprendre, poursuivre dans cette idée, ils ont néanmoins amorcé un mouvement qui va se développer, en particulier à l'instigation de deux...

d'un chercheur Américain, **Alan Wilson**, qui va reprendre cette idée, et effectivement travailler et écrire de nombreux articles suggérant que, les "variations évolutives importantes sont dues à des variations dans les systèmes de régulation de l'expression génétique". Donc "grandes étapes de l'évolution = modifications des systèmes régulateurs".

Ceci d'ailleurs est aussi en partie une réponse à une difficulté qui apparaît dans ces années-là, qui est issue du travail des généticiens, des biochimistes qui comparent les espèces vivantes, et travaux qui montrent que, les variations génétiques se produisent régulièrement, au cours de l'évolution. C'est les années 1960 où l'on découvre "l'horloge moléculaire", cette sorte de variation régulière, dans les gènes, horloge moléculaire qui va être un outil essentiel pour justement, établir des arbres "philo-génétiques" basés sur des données moléculaires, mais observation qui va totalement à l'encontre de la théorie darwinienne, puisqu'elle semble suggérer que l'évolution est un processus régulier, qui obéit au temps, alors que la théorie néo-darwinienne suggère que ce sont les variations du milieu, ce sont les variations du milieu de vie, qui conditionnent les variations des espèces. Alors, précisément, Alan Wilson va dire, "mais il n'y a pas contradiction ! Les variations régulières que nous observons, ce sont les variations dans les gènes structuraux, et les variations que nous n'observons pas, parce qu'elles sont mineures mais qui sont essentielles pour les événements évolutifs, ce sont les variations dans les gènes régulateurs". Et en 1975, il publie avec **Marie-Claire King**, un article dans "Science", où il montre, pour la première fois, qu'il y a une distance génétique faible entre l'homme et le chimpanzé, très faible, de l'ordre de 1,5%. C'est d'ailleurs, on le verra, le chiffre qui est encore toujours valable, c'est un article qui va avoir un grand impact, et l'interprétation donnée par Wilson, est très claire, ceci montre que les mutations importantes pour l'évolution humaine, celles qui l'ont distingué du chimpanzé sont peu nombreuses et ne concernent pas ces protéines structurales que l'on peut étudier facilement, mais des gènes régulateurs essentiels. Alors ça c'est le deuxième modèle génétique, donc "les variations essentielles sont des variations régulatrices".

Un troisième modèle va apparaître un peu plus récemment, et je pense, en liaison étroite avec le séquençage du génome humain, et la découverte que le génome humain contient un nombre limité de gènes, de l'ordre de trente mille, vingt-cinq, trente mille, un nombre clairement inférieur à celui qui avait été prévu quelques décennies plus tôt.

Première découverte, nombre limité de gènes, alors je ne veux pas rentrer dans le détail, on peut dire que c'est vrai mais que chaque gène peut donner plusieurs produits, etc., c'est une discussion qui dépasse le cadre de ce séminaire, toujours est-il que le chiffre va frapper les esprits, et d'autre part, deuxième découverte qui est sans doute encore plus importante, ces gènes, les gènes sont préconservés au cours de l'évolution, c'est-à-dire qu'il y a une grande parenté génétique entre l'homme et même des organismes assez distants comme la drosophile, et depuis on a séquencé le génome de la souris, et là, la comparaison montre encore plus, cette conservation des gènes. Donc, l'évolution vivante génère des formes de vie très différentes, aux développements différents, aux caractéristiques différentes, mais ceci est basé sur une conservation forte du nombre et de la nature des gènes. Comment faire face à cette difficulté ? Le modèle qui est proposé, qui est encore je pense, qui est un modèle qui est encore en cours de développement, et sans doute appelé à une bien plus grande importance dans les années futures, est l'idée que "la complexité, ou les nouveaux modes de fonctionnement apparaissent, simplement par une "nouvelle combinatoire", un nouveau fonctionnement intégré, de pièces élémentaires qui au fond, sont très peu spécifiques de chaque espèce". Et la complexité donc, dans ce fonctionnement intégré de ses composants élémentaires, fonctionnement dont on essaie de rendre compte par une description en termes de "réseaux", et par un effort de modélisation de ces réseaux. L'idée est que des variations très mineures dans la nature de certains de ses composants, donc qui ne modifient même pas la fonction de ses composants mais peut-être certaines interactions qu'ils sont susceptibles d'avoir avec d'autres composants, ou la force de ces interactions ou leur durée, ces petites variations vont être suffisantes pour générer, engendrer des fonctionnements du réseau qui seront totalement différents. Mais ceci évidemment pour être appréhendé nécessite que l'on quitte un peu cette description qualitative qui a été celle des biologistes jusqu'à maintenant et qu'on aille vers une description beaucoup plus formalisée, cela même de faire apparaître ces différents modes de fonctionnements. Mais donc c'est un troisième modèle où là, la nouveauté apparaît plus dans le fonctionnement global que dans des variations des pièces élémentaires.

Et alors quatrième modèle : c'est un modèle que l'on retrouve de manière un petit peu permanente dans l'histoire de la biologie et de la génétique, c'est l'idée que "l'évolution se fait par perte de fonctions, par perte de gènes". Le premier à avoir très

clairement proposé ce modèle est André Lwoff, dans un ouvrage publié en 1944, et qui à cause de la date de publication n'a pas eu un grand impact, qui s'appelait "L'évolution physiologique, étude de perte de fonctions chez les micro-organismes", et ce que montrait André Lwoff, c'est que beaucoup des événements évolutifs, sont des pertes de fonctions, pertes de fonctions qui d'une certaine manière, libèrent l'organisme pour probablement réaliser d'autres fonctions, et néanmoins qui rendent l'organisme plus dépendant de son environnement. On rappelle un célèbre débat qu'André Lwoff avait eu avec un professeur de la Sorbonne, où ce professeur lui disait que les biologistes moléculaires n'expliquaient rien de la complexité humaine, et André Lwoff lui avait dit, "vous êtes peut-être plus complexe, mais si je vous mettais dans un milieu qui ne contienne que du sucre et de l'azote, je ne sais pas ce que vous feriez, alors que ma bactérie **eschellia eschiacoli**, elle, elle se développerait." Donc c'est l'idée que l'évolution a fait perdre un certain nombre de fonctions mais en même temps, évidemment, permet éventuellement d'autres fonctions. Eh bien on va retrouver dans les travaux que je vais vous montrer, on retrouve quelquefois cette idée, c'est-à-dire que l'évolution humaine est peut-être liée à la perte d'un certain nombre de caractéristiques spécifiques des espèces inférieures, et donc d'un certain nombre de gènes, perte qui, d'une certaine manière, aurait libéré l'être humain pour acquérir d'autres capacités, donc l'idée qu'il y a une évolution par perte de fonctions, est une idée que l'on retrouve assez fréquemment. Bien évidemment elle pose un peu un paradoxe, parce que, certes la perte de fonctions peut jouer un rôle, mais on voit difficilement comment un tel modèle peut fonctionner seul. Il faut quand même que d'une manière ou d'une autre, il faut quand même que le compartiment "informations génétiques" s'enrichisse, à un moment ou à un autre. Bien, dans cette première partie je voulais donc, simplement vous montrer quelques modèles, généraux, susceptibles de rendre compte d'événements évolutifs importants.

Donc maintenant je vais rentrer dans le cœur du débat, la comparaison des génomes humains et du génome de singe, et première peut-être partie, sous-partie de cette partie, quelques informations assez pratiques, concrètes, sur ce qu'est séquencer un génome, et combien d'étapes sont nécessaires pour obtenir une bonne séquence d'un génome.

Sans doute vous avez été frappé comme tout le monde l'a été par les annonces répétées que le génome humain était séquencé. C'est assez étonnant, au cours des dernières années, chaque année à peu près, on avait une annonce solennelle que le génome humain était séquencé. On pouvait s'interroger mais il me semblait que l'année dernière on nous avait déjà dit qu'il était séquencé, alors qu'en est-il ? En réalité, pour comprendre ces annonces répétées, il faut un petit peu voir comment une séquence est élaborée. Il y a plusieurs étapes dans l'élaboration. La première, lorsqu'une première ébauche d'une séquence est faite, il y a beaucoup d'imprécisions, sur ces séquences, et il y a beaucoup de trous, dans les séquences, c'est-à-dire que l'on a une sorte de texte, mais d'un texte avec des trous, et surtout un texte où il peut y avoir de nombreuses erreurs.

Et la première étape est précisément de combler ces trous et d'essayer de supprimer ces erreurs. Ce qui veut dire que, comme pour un manuscrit, il y a plusieurs étapes dans l'écriture de la séquence du génome, et au fond chacune de ces annonces, correspondait simplement à un état de rédaction du manuscrit, les premières annonces, c'est un moment où il restait encore beaucoup d'erreurs et beaucoup de trous dans le génome. Même une fois que, - on peut dire ce travail de séquençage brut, est achevé -, donc, qu'il y a eu de nombreuses relectures, que l'on est à peu près sûr de la séquence, que l'on a comblé les trous, la deuxième étape est maintenant d'essayer, à cette séquence, de faire correspondre des gènes fonctionnels. Et ceci est très difficile parce que les biologistes connaissent des "signaux de début et de fin des gènes", mais ces signaux sont parfois difficiles à distinguer, et d'autre part vous savez que dans les organismes supérieurs, les gènes eux-mêmes sont fragmentés, et reconnaître quelles sont les parties des gènes qui sont codantes, informatives, et celles qui ne le sont pas, est une tâche qui est très difficile. Il y a des méthodes, mais elles sont longues, délicates, et même lorsque l'on a de bons arguments informatiques pour affirmer que, un gène, que le gène commence bien à telle position, finit bien à telle partie de la séquence, contient cinq ou six introns, il n'est pas encore certain que ce gène est exprimé, actif. On a pu ne pas voir des signaux qui en empêchent l'expression.

Donc commence une étape ultérieure qui est de vérifier que les gènes que l'on a ainsi définis, informatiquement, correspondent bien soit à des protéines, soit à des ARN, mais sont bien exprimés dans les cellules. Il faut voir aussi que dans, et c'était une contrainte du système, dans le séquençage du génome, on a été obligé de fixer

des règles un peu arbitraires, par exemple de taille. Dans les premières ébauches du génome humain, on avait considéré que, un, il ne pouvait pas y avoir de gènes de moins je crois, de trois cents paires de base, je n'ai plus le chiffre exact en tête, c'était une raison très pratique, c'est parce que pour distinguer la partie codante d'un gène, on a des règles mais une de ces règles c'est simplement que cette partie codante ne doit pas être interrompue par ce que l'on appelle des codons, qui sont des "codons stop". Mais la règle pour fonctionner efficacement, exige que l'on ait une certaine "longueur" de séquence, sinon elle n'est pas applicable. Donc par simplicité, on a, au départ, fixé des règles en disant qu'on ne considèrerait pas des gènes de plus petite taille "que"... , environ trois cents nucléo-types je crois. Évidemment, c'est une barrière tout à fait arbitraire, et, là encore, travail supplémentaire, il faut aujourd'hui revenir, essayer de voir est-ce qu'il n'existe pas des gènes de plus petites tailles que cette barrière que l'on avait fixée au début du travail. Donc, un ensemble si vous voulez de difficultés qui font que la séquence d'un génome est un processus évolutif.

Alors, deuxième élément que je voudrais discuter avec vous, c'est la diversité des génomes. Je vous ai dit l'espèce humaine est une espèce biologique à la diversité limitée, mais néanmoins, il y a des variations interindividuelles. Lorsque l'on va comparer le génome de l'être humain avec le génome du chimpanzé, supposez que vous trouviez, dans cette séquence, une différence. Tout le problème est de savoir, est-ce que c'est vraiment une différence entre le génome de l'être humain et le génome du singe ou simplement, est-on tombé sur une forme particulière d'un gène humain, une forme particulière du gène de singe, et la différence eh bien, on aurait pu la trouver entre deux être humains ou entre deux chimpanzés ? Donc ceci veut dire que pour pouvoir faire une comparaison efficace, il faut en réalité avoir une idée des variations génétiques, à l'intérieur de l'espèce humaine, par exemple et à l'intérieur du chimpanzé, si on veut faire une comparaison valable. Sinon on peut difficilement exclure la possibilité que les variations que l'on voit ne soient pas interspécifiques, mais soient en fait des variations intra-spécifiques, ayant éventuellement précédé la divergence entre l'homme et le chimpanzé.

Alors, si aujourd'hui il y a des programmes qui ont été lancés pour explorer cette diversité génétique humaine, il n'y a pas de tels programmes pour le chimpanzé, et quand on parle du chimpanzé d'ailleurs, c'est une approximation, parce qu'il existe en réalité plusieurs espèces de chimpanzés, en particulier il y a au

moins le chimpanzé qui a été séquencé, le **bonobo**, qui est une espèce assez différente, mais même au sein de "**pans troglodytes**", le chimpanzé ordinaire, il y a plusieurs espèces connues. Donc il est clair que là on compare d'une certaine manière l'être humain et UN chimpanzé parmi beaucoup de chimpanzés, c'est une difficulté derrière tous ces travaux, de comparaison. Alors, ceci étant dit, que nous a appris la comparaison directe des génomes ? Pour les raisons que je vous ai dites, elle n'est pas achevée, on a de très bonnes comparaisons comme je le mentionnais entre certains chromosomes humains et certains chromosomes du chimpanzé, moins bonnes pour d'autres parties du génome. Ces premiers résultats montrent néanmoins, confirment, le résultat qu'avait obtenu Marie-Claire King et Alan Wilson dès 1975, par l'analyse à l'époque des protéines, que la distance génétique entre l'être humain et le chimpanzé, est de l'ordre de environ 1,2, 1,3%, très proche de la valeur de 1,5% que ces auteurs avaient avancée. Alors ceci correspond à des variations dites "ponctuelles", des mutations dans le génome, il faut y rajouter d'autres événements, de modifications du génome, des insertions ou des **délaissions**. Et le nombre alors de ces insertions et de délaissions a été trouvé supérieur à ce que l'on pensait, est de l'ordre de 3 à 4% d'après les auteurs. Donc en tout, si on fait la somme de ces deux différences qui ne sont pas tout à fait additives, c'est une somme un peu artificielle, on atteint un chiffre de 4, 5% de divergence. Laissons de côté peut-être les insertions et les délaissions, c'est un domaine encore où il y a pas mal de controverses. Admettons même le chiffre le plus bas, 1,2%, 1,3% de différence, est-ce que cette différence est si faible ? On en reparlera, mais beaucoup de discours ont été tenus, disant que c'était "un choc pour l'être humain de voir que si peu le séparait du chimpanzé"... C'est vraiment un élément d'appréciation, mais, si l'objectif, comme vous allez le voir, est d'essayer d'observer les variations génétiques qui sont responsables de la formation de l'être humain moderne, et donc, comparaison entre l'homme et le chimpanzé, 1,2%, ça veut dire, étant donné que notre, ces deux génomes ont à peu près trois milliards de paires de base, ça veut dire environ quarante millions de variations élémentaires. Alors, admettons qu'au fond, depuis la divergence, les variations se soient produites à la même vitesse dans les deux lignées, ça veut dire tout de même, qu'il y a vingt millions d'événements génétiques élémentaires, qui se sont produits au cours de la formation de l'être humain moderne. Vingt millions, c'est beaucoup. Vingt millions c'est beaucoup et le problème c'est que, très probablement, beaucoup de ces

variations génétiques ont été sans effet, ont été neutres, n'ont rien à voir avec les caractéristiques spécifiques de l'être humain moderne, mais la difficulté sera précisément de savoir parmi les variations, quelles sont celles qui sont importantes, et quelles sont celles qui ne le sont pas. Et là, je vais distinguer deux types de variations.

Il y a d'abord celles qui affectent, qui touchent les gènes, les parties codantes des gènes et donc, qui vont se traduire par la modification de la structure des protéines codées par ces gènes. Alors là, les généticiens disposent d'un outil qui leur permet d'une certaine manière de distinguer les mutations qui sont importantes, de celles qui ne le sont pas. Je vais essayer très rapidement d'expliquer cet outil, très rapidement parce que ça n'est pas très simple et ça demande ensuite de faire appel à des tests statistiques assez complexes, mais juste vous rapporter le principe. Vous savez que dans le code génétique, trois paires de base codent pour un acide aminé donné, mais le code génétique est dégénéré, c'est-à-dire que, pour un acide aminé donné, plusieurs codons peuvent définir cet acide aminé. Donc, quand vous allez avoir variation dans l'ADN de nucléotides, substitution d'un nucléotide à l'autre, vous pouvez, dans ce cas-là, cette substitution peut soit conduire, conduit toujours à un autre nucléotide, mais soit, conduit à un changement de codon, soit ne conduit pas à un changement de codon, soit conduit, donc un changement d'acide aminé, soit ne conduit pas un changement d'acide aminé. La probabilité, entre le changement ou pas, peut être déterminée à partir de la connaissance du code génétique, de manière, donc on a une certaine valeur de probabilité de changer un acide aminé, une certaine valeur de ne pas le changer, de manière générale, quand on mute un nucléotide. Eh bien cette valeur va servir de référence, et on va considérer qu'il y a eu évolution, correspondant à une sélection positive, lorsque la valeur des variations qui ne conserve pas les acides aminés, est supérieure par rapport à la valeur des variations qui concernent les acides aminés, est supérieure à cette valeur moyenne, statistique que l'on pourrait imaginer au hasard. Donc, s'il y a eu "sélection positive", cela veut dire que de nouvelles fonctions ont été sélectionnées, et dans ce cas-là il y a eu sélection positive de variations qui conduisent à de nouvelles protéines, et donc ce sont les variations dites "non-synonymes" qui ont changé les acides aminés, qui vont être favorisées par rapport aux variations synonymes. S'il n'y a pas eu de pression de sélection, si les variations sont aléatoires, eh bien on va trouver une valeur qui est simplement la valeur moyenne lorsque l'on mute au hasard les

nucléotides. C'est ça, j'espère avoir été assez explicite, mais c'est ça le principe qui va permettre parmi les variations génétiques, d'essayer de distinguer celles qui correspondent à des événements qui ont modifié la protéine, en réponse en quelque sorte, à une pression de sélection positive, c'est-à-dire modifier la protéine parce que cette protéine a apporté une nouvelle fonction. Alors quand on essaie, donc, de distinguer dans ces variations, à partir des séquences connues, "quels sont les gènes qui ont varié aléatoirement", donc probablement ce sont les variations aléatoires qui se produisent régulièrement, "et quels sont ceux qui ont varié mais non-aléatoirement", où les variations qui ont été retenues sont celles qui changent les acides aminés, on trouve qu'à peu près 35% des variations trouvées dans les parties codantes des génomes, correspondent probablement, à des **émanements** de sélection positive, c'est-à-dire que là, il y a eu, apparemment sélections de fonctions nouvelles ou de fonctions légèrement différentes de ces gènes. Alors, je parle ici donc des gènes, de la partie codante des gènes. Ceux-ci ne représentent que 1,5% ou 1,8% du génome et sur la fiche que je vous ai donnée, j'ai mis en référence bibliographique à la fin un article, qui permettra pour ceux qui sont intéressés par ces questions d'aller voir une estimation quantitative.

Très brièvement, je vous avais dit, il y a quarante millions de mutations qui se sont produites, disons vingt à partir de l'ancêtre commun chimpanzé à l'homme, 2% seulement du génome est codant, donc ça veut dire que sur ces vingt millions, il y en a 2% qui correspondent à des protéines, donc ça fait quatre cent mille encore variations. 35% apparemment de ces variations, ont été sélectionnés positivement, on est encore dans l'ordre de cent mille. Plus de cent mille variations sélectionnées positivement au cours de l'évolution humaine, un chiffre absolument énorme, qui, de cette manière pourrait être décourageant pour les généticiens, pour les travaux des généticiens. Alors, c'est un cas relativement favorable, celui où l'on s'intéresse à la partie codante des gènes parce que là, on a un critère pour reconnaître les gènes qui ont été soumis à une sélection positive. Si on s'intéresse à des séquences régulatrices, donc qui ne sont pas dans la partie codante des gènes, mais qui pourraient moduler l'expression des gènes, alors dans ce cas-là, on n'a plus ce critère du remplacement des nucléotides puisqu'on n'a plus ce critère du code génétique. Donc comment distinguer dans ces variations, celles qui ont pu être importantes et celles qui n'ont joué aucun rôle ? Il y a, à nouveau, une méthode, qui peut être utilisée, c'est celle de la "raréfaction **allélique**", alors là encore, je vais

essayer de ne pas être trop compliqué. Si vous avez eu une variation génétique, qui a eu un effet important, et qui pour cette raison a été sélectionnée, c'est-à-dire que les individus qui portaient cette forme allélique ont eu un avantage sélectif fort, cette forme allélique va dans la population, s'imposer, et la conséquence c'est que, vous allez trouver au niveau de cette séquence nucléotidique, une variabilité génétique interindividuelle, qui sera plus faible que la variabilité génétique moyenne. Donc il est possible normalement, dans le génome, en regardant les taux de variabilité, c'est-à-dire la distance génétique interindividuelle, et en regardant comment cette distance génétique interindividuelle varie le long du génome, il est possible ainsi de distinguer dans le génome, des parties du génome qui ont une variabilité génétique plus faible, c'est-à-dire que nous sommes plus identiques au niveau de ces parties du génome, pour la raison que probablement, il y a eu sélection forte d'une forme allélique, une forme génétique particulière, et donc tous les êtres humains ont acquis cette forme particulière et donc ont une, - à ce niveau-là du génome -, une variabilité plus faible. Donc c'est une autre méthode qui là peut être appliquée aux séquences codantes, mais peut être aussi appliquée aux séquences non-codantes. C'est une méthode quand même indirecte, difficile à mettre en œuvre, qui peut suggérer éventuellement que certaines variations ont été importantes, mais qui n'en apporte pas la preuve. Ceci étant dit, maintenant ces limites et ces problèmes étant posés, je vais très brièvement vous présenter deux...., au moins un travail qui a été publié récemment, qui est une comparaison systématique des gènes de l'être humain et du chimpanzé, avec une recherche, là encore systématique, des gènes, où l'on observait des variations de séquences qui semblaient correspondre à une "pression de sélection positive".

Alors, les chiffres sont, dans ce travail, que le nombre de gènes qui a été considéré, donc on a pu comparer facilement entre le génome de l'être humain et le génome du chimpanzé, était de sept mille six cent quarante, bon, pourquoi 7 640 et pas 25 000 ou 30 000 ? Eh bien probablement parce que justement le séquençage du génome n'étant pas encore achevé, il y a un certain nombre de gènes du chimpanzé, qui ne sont pas connus avec la précision nécessaire. Donc comparaison faite entre à peu près 1/3 à 1/4 des génomes, 7600 gènes, parmi ces 7600 gènes, on a pu montrer en ayant un élément de comparaison extérieur, qui était la souris, que probablement depuis la divergence avec l'ancêtre commun homme chimpanzé, 1547 gènes avaient évolué dans l'espèce humaine, en réponse à une pression de

sélection positive et 1534 gènes chez les chimpanzés. Juste un petit mot, c'est que, on a tendance trop souvent à voir à partir de la divergence, à dire, euh... l'être humain a évolué et, penser que l'ancêtre est resté et que c'était le chimpanzé, c'est pas tout à fait exact, hein, (sourire) le chimpanzé a autant évolué à partir de cet ancêtre commun que l'être humain.

Alors, travail donc au fond, qui d'ailleurs vous voyez, la valeur de 35% dont je vous parlais, qui avait été déterminée généralement, se retrouve à peu près ici, un peu moins mais on est à peu près à 1/3, 1/4 des gènes, des variations observées dans les gènes correspondent à une pression de sélection positive. Alors, en quoi ce travail est intéressant ? C'est que les auteurs maintenant ont essayé de voir à quelles catégories fonctionnelles correspondaient ces 1547 gènes qui avaient évolué dans l'espèce humaine. Il existe des "catégories fonctionnelles". Les gènes ont été placés dans des catégories fonctionnelles, ceci a été rendu nécessaire d'ailleurs par l'élaboration même de la séquence du génome humain, il fallait bien classer les gènes dans des catégories fonctionnelles, et la question posée a été ensuite, "est-ce que parmi ces catégories fonctionnelles, il y en a qui aient évolué plus vite que les autres ?"

Chaque catégorie fonctionnelle contient un certain nombre de gènes, donc il était possible de voir quelle était la catégorie fonctionnelle qui comportait le plus de gènes ayant évolués rapidement dans l'espèce humaine. Les résultats ont été assez surprenants : les deux catégories fonctionnelles qui ont le plus évolué dans l'espèce humaine, sont, les gènes de l'odorat, et les gènes permettant la digestion des protéines. Alors, les gènes de l'odorat, c'était assez surprenant parce que... l'idée qu'avait beaucoup de biologistes, c'est que l'odorat, précisément, jouait un rôle bien moindre dans l'espèce humaine que dans les espèces animales les plus proches, et l'on sait d'ailleurs de même du point de vue génétique, que l'espèce humaine contient moins, beaucoup moins, de gènes codant pour les récepteurs olfactifs que le chimpanzé par exemple. L'espèce humaine contient un millier de gènes mais sur ce millier de gènes, probablement cinq ou six cents sont ce que l'on appelle des "pseudo gènes", c'est-à-dire des gènes qui ont perdu récemment leur fonction. Donc un résultat qui paraît un peu étonnant puisqu'on sent monter une pression de sélection positive, positive hein, quand on voit des gènes dont l'activité disparaît, ce n'est pas une pression de sélection positive ça ? Comment l'interpréter ? L'idée c'est que, on a moins de gènes mais ceux que l'on a, ont quand même été sélectionnés,

peut-être pour répondre à des signaux olfactifs de nouvelle nature, mais enfin, il y a eu une pression de sélection sur les rares gènes que nous conservons. Bon, c'est quand même un résultat un petit peu... surprenant.

Alors, deuxième catégorie : les gènes qui interviennent dans le métabolisme des protéines et des acides aminés, or là aussi ça peut paraître un petit peu... euh, "curieux" que la distinction entre l'homme et son ancêtre préhominien soit au niveau de la digestion des protéines... On peut rattacher ça, c'est ce que disaient les auteurs de l'article aux changements des "habi(ts) - tudes" alimentaires qui ont accompagné l'évolution de l'espèce humaine, en particulier le fait que l'espèce humaine consomme beaucoup plus de viande !, que les organismes qui l'ont précédée, que cela pourrait être l'augmentation de consommation de viande qui soit liée à ces modifications du métabolisme. Alors, je vous ai présenté..., jusqu'à présent j'ai été un peu "brutal" puisque j'ai choisi les deux premières catégories, je n'ai pas triché, mais qui justement posent plus de problèmes qu'elles n'en résolvent. On a trouvé aussi, parmi les catégories fonctionnelles bien représentées, c'est-à-dire qui contiennent un nombre relativement élevé de gènes, ayant muté dans l'espèce humaine, on a trouvé alors des catégories qui sont plus satisfaisantes, comme par exemple les gènes impliqués dans la réception des signaux auditifs, dans l'audition, on a trouvé aussi un certain nombre de gènes impliqués dans les processus de neurogenèse, de développement du système nerveux, où là, au fond, c'est plutôt la catégorie de gènes qu'on aurait aimé, à priori, privilégier. Or c'est l'article, à mon avis, il est cité dans le "**Eye fish**" qui est jusqu'à maintenant le plus intéressant. Je veux juste ajouter un mot qui est que les auteurs ont trouvé un certain nombre de gènes, qui avaient varié rapidement, gènes qui par ailleurs avaient déjà été proposés comme étant des gènes importants pour l'évolution humaine, ce que l'on appelle des "gènes candidats", mais dont je vais vous parler maintenant. Donc ce travail, en outre, a permis de retrouver par une approche donc beaucoup plus systématique et moins biaisée, un certain nombre de gènes, que pour d'autres raisons, on avait déjà considérés comme pouvant être importants pour l'évolution de l'espèce humaine. Il y a d'autres travaux de même type qui ont été faits mais qui sont moins convaincants dans le sens que, souvent, les auteurs ont commencé par privilégier une catégorie de gènes, puis ensuite montrer que cette catégorie avait évolué, particulièrement rapidement dans la lignée humaine, et il me semble que cette approche est de cette manière biaisée puisque, au fond, on définit à priori, la catégorie de gènes que l'on

voudrait voir évoluer, alors évidemment, c'est les gènes qui se sont exprimés dans le système nerveux et qui participent à la formation du système nerveux, et puis ensuite on va vérifier que, effectivement, ces gènes ont évolué "relativement rapidement" dans la lignée humaine.

Donc, comparaison de séquences. Je voudrais vous parler rapidement d'un autre type de travaux, où là on ne s'intéresse pas aux séquences mais on s'intéresse à l'expression, des gènes, à l'activité des gènes. On est donc dans ce cas-là, dans le modèle "régulateur", avec l'idée que ce qui est essentiel ce n'est pas tant la variation au niveau des gènes individuels que la variation "d'activité" des gènes, de régulation des gènes. Alors, pour mesurer l'activité des gènes, on dispose aujourd'hui de techniques très puissantes, utilisant les puces à ADN, qui permettent en une seule expérience de mesurer le niveau d'activité d'expression de tous les gènes d'une cellule ou d'un organisme, c'est ce que l'on appelle l'approche du "**transcriptome**", et cette approche a été utilisée pour une comparaison de taux d'expression, entre, à nouveau, l'homme et ses plus proches cousins, les chimpanzés, l'orang-outang, le macaque.

La comparaison a été faite d'activité des gènes, au niveau de trois tissus : le foie, les cellules sanguines et le cerveau, et le résultat qui avait été publié il y a quelques années par le groupe de Svante Pääbo à **Leibniz** était de montrer qu'il y avait des différences d'activités, on peut donc estimer des différences d'activités d'un organisme à l'autre, on peut même quantifier ça, donc comme on estime une distance génétique, on peut estimer une distance "dans" l'activité des gènes élémentaires, ils avaient montré qu'il y avait donc des variations d'activités mais que finalement, si l'on considérait le foie ou les cellules sanguines, ces différences générales d'activités reflétaient ce que l'on savait de la distance génétique générale entre ces organismes, - donc par exemple, le chimpanzé était moins différent de l'homme que ne l'était le macaque, puisque dans l'arbre évolutif, le chimpanzé est plus proche -, par contre, il y a un organe où, la différence était majeure, le niveau d'expression était majeur, entre l'être humain et le chimpanzé et où au contraire, la différence était très faible entre le chimpanzé et l'orang-outang et le macaque, c'était bien évidemment, le cerveau.

Alors, ce travail a été publié il y a quelques années, même son auteur est aujourd'hui assez réservé sur la valeur du travail là. Les raisons sont multiples, la première c'est que pour faire ces expériences, il faut avoir des "échantillons de

tissus" en bon état, pour pouvoir extraire les ARN, et dans l'espèce humaine cela pose évidemment un certain nombre de problèmes, et donc l'expérience avait été faite sur un très petit nombre d'échantillons, dont certains étaient visiblement en mauvais état, c'est-à-dire qu'une partie de l'ARN avait été dégradée donc les résultats sont de valeur.... euh, assez douteuse. Deuxièmement, je voudrais juste vous faire remarquer qu'il faut faire attention à ne pas tirer trop vite de conséquences, car, quand on regarde l'expression d'un gène, et si on voit par exemple l'expression d'un gène augmenter, cela peut être simplement parce que le type cellulaire dans lequel ce gène a été exprimé est plus représenté dans le tissu que l'on regarde. Supposez qu'il y ait un type cellulaire qui exprime la protéine A et que ce type cellulaire soit plus abondant dans le cerveau humain que dans le cerveau de chimpanzé, on observera une augmentation de l'activité de tel ou tel gène. Il ne faut pas sur-interpréter ces résultats, là encore il y a eu d'autres travaux, encore plus critiquables, où par exemple les auteurs montraient que, les gènes nerveux étaient sur-exprimés chez les singes par rapport aux autres mammifères, et étaient sur-exprimés chez l'homme par rapport au singe, mais ce genre de comparaison grossièrement quantitative, me semble quand même un peu douteuse, et là encore, attention à simplement une interprétation très simple qui est de dire, que l'on a, par exemple, un tissu plus riche en cellules nerveuses chez un organisme, donc du même coup on va trouver plus d'ARN chez cet organisme.

Bien alors ça c'est l'approche globale, avec, j'ai essayé de vous montrer, les difficultés de cette approche globale, la difficulté majeure étant dans le nombre d'événements génétiques, de variations génétiques qui se sont produites, et la difficulté à distinguer les variations génétiques qui ont été significatives de celles qui ne l'ont pas été.

D'où, la deuxième approche, qui a été fortement privilégiée par les généticiens, c'est l'approche du "gène candidat", encore appelé "gène critique" ou "gène magique". L'idée, - ça c'est moi qui l'appelle "gène magique" -, l'idée c'est que, on doit pouvoir deviner, vu la difficulté de ces approches d'observations, on doit pouvoir essayer de deviner quels sont les gènes qui ont été importants pour l'apparition de l'être humain moderne. Alors comment deviner ? Eh bien, il y a plusieurs manières d'essayer de mettre la main sur ces gènes qui auraient été importants, parmi tous les gènes qui ont varié. Première manière, c'est de s'intéresser à des différences visibles au niveau génétique, entre l'être humain et le

singe, prendre un exemple, par exemple il y a dans les membranes des cellules, il y a une enzyme qui modifie les protéines des membranes cellulaires, qui fixe dessus un groupe appelé un "**groupe sialile**" et cette enzyme est absente chez l'être humain. Alors on peut dire, "il y a là un événement relativement important puisqu'il modifie la surface de toutes les cellules", c'est un événement qui peut être important, peut-être pas pour comprendre ce qui nous semble essentiel chez l'être humain, le développement de son cerveau et de ses capacités cognitives mais qui pourrait être important pour comprendre, par exemple, la sensibilité à certaines maladies. Donc c'est un type de travaux qui peut être important, non pas pour comprendre les capacités cognitives mais plus directement par exemple, pour comprendre pourquoi certains virus ou certaines bactéries auraient plus d'affinités pour l'être humain que pour les singes ou inversement.

Bon, deuxième type de gènes : ce sont des gènes dont la variation d'activité "a un sens", ou "pourrait immédiatement avoir un sens". Je vais vous donner un exemple, c'est l'exemple du gène appelé NYH 16, c'est un gène qui code pour une forme de myosine, la myosine étant une protéine qui est exprimée dans les muscles et qui permet la contraction musculaire. Ce gène particulier est exprimé dans les muscles de la mâchoire, et il se trouve que l'on a montré que, dans l'espèce humaine, il y avait eu une mutation qui s'était produite et qui avait bloqué l'expression de ce gène. D'où, un scénario qui a été proposé, je vous ai mis les références dans la fiche, il y a environ deux ans, scénario suivant lequel, dans l'ancêtre de l'homme s'était produite une mutation qui avait inactivé ce gène. Du même coup, les muscles de la mâchoire étaient devenus de force beaucoup moins grande, cette diminution de la taille de mâchoire avait débloqué la structure de la tête, permis la croissance du cerveau et amorcé donc, le processus d'hominisation. Avec les outils génétiques que je vous ai donnés précédemment, on a pu estimer l'apparition de cette "mutation inactivante", à environ deux millions et demi d'années.

Alors, que dire de ce type de découverte ? Les journaux scientifiques, "Science", "Nature", ont réservé une part de premier choix à cette découverte. En même temps, on peut émettre un certain nombre de critiques : première critique, c'est que rien ne prouve que la diminution des muscles de la mâchoire ait joué un rôle aussi essentiel que ça dans l'apparition de l'homme moderne. Certes, l'homme moderne a une mâchoire moins développée, des muscles de mâchoire moins développés que les singes, mais rien ne prouve que cela ait été le moteur de

l'évolution humaine. Par exemple, l'homme de Néandertal, avait une très grosse mâchoire, mais il avait un cerveau aussi développé que l'homo sapiens sapiens. Donc il n'y a pas de condition absolue liant la diminution de taille de mâchoire à l'augmentation de taille du cerveau. Deuxièmement et c'était une remarque qui était faite par un des commentateurs, il disait, "c'est très bien cette étude mais, il faudrait peut-être s'interroger sur ce qui s'est passé sur le premier ancêtre de l'homme qui avait soudain perdu les muscles de sa mâchoire". Il a dû... c'est difficile d'imaginer que tout de suite cette variation génétique ait constitué un avantage, certes on peut dire après, ça a permis le développement du cerveau, mais sur le moment, le malheureux simien qui s'est retrouvé avec une mâchoire non fonctionnelle !, a dû être plutôt désavantagé qu'avantagé dans l'évolution. Alors, c'est une remarque un peu perfide, parce qu'il disait..., c'était perfide dans le sens que les auteurs disaient, "sans doute les auteurs réservent-ils pour une autre publication la discussion du fait que la mutation a eu un effet sans doute dévastateur sur l'individu qui l'a, pour la première fois, eu." Qu'est-ce qui est souligné derrière ? Ce qui est souligné c'est qu'au fond, on a là deux visions assez différentes de l'évolution humaine, l'une qui est une vision de généticiens, qui s'intéressent à "la mécanique des gènes", à ce qu'ils peuvent faire, et de l'autre, vous avez une vision qui est beaucoup plus darwinienne qui considère que les variations génétiques doivent procurer un avantage sélectif pour pouvoir être fixées dans la population. Et d'un côté on a tendance à privilégier comme ici des variations génétiques de grandes ampleurs, parce que mécaniquement c'est simple d'expliquer ce qui se passe, de l'autre côté, du point de vue de la sélection, une variation génétique de grande ampleur a toutes les chances d'avoir un effet négatif sur le développement de l'organisme. Alors, je vais laisser ce gène candidat pour passer à d'autres gènes candidats, là, ça peut être des travaux faits chez l'animal, peuvent être source d'interrogations ou moyen de trouver des gènes ayant joué un rôle dans l'évolution humaine. Par exemple, chez l'animal par **transgenèse**, par surproduction d'une protéine appelée la **bétakaténine**, on a pu faire apparaître dans le cerveau de souris des circonvolutions, donc donner au cerveau de souris une forme beaucoup plus proche que celle du cerveau humain. Alors euh.... que tirer de ces travaux ? Eh bien évidemment, il y a l'idée qui est apparue, même si dans ce cas-là, elle n'a pas été écrite noir sur blanc que, on a finalement, répété en laboratoire, un événement génétique qui, peut-être, pourrait expliquer la formation des caractéristiques très particulières du cerveau de l'homme

et des singes, cette existence de circonvolutions. Bon, je ne vais pas en dire plus parce qu'il n'y a pas eu tellement ensuite de travaux faits dans cette direction, je voudrais citer un autre exemple, qui est l'exemple de certaines..., alors là, le point de départ c'est des maladies génétiques présentes chez l'être humain, qui conduisent à la formation d'un petit cerveau. C'est ce que l'on appelle "les microcéphalies". Et on connaît un certain nombre de familles dans lesquelles on observe ainsi des microcéphalies, transmises de manière génétique, le cerveau a une structure normale mais il ne pèse que 400 grammes, au lieu des 1200, 1300 grammes du cerveau humain. On a caractérisé un certain nombre de gènes et de mutations responsables de ces microcéphalies, au moins deux types de gènes, le gène ASPM et le gène dit "de la microcéphalie". Cette mutation peut être interprétée de deux manières : la manière la plus brutale, c'est de dire, au fond, "qu'est-ce qu'on a fait ?", on est revenu en arrière dans l'évolution, ces mutations sont des mutations ataviques, au fond, elles ramènent le cerveau humain à ce qu'il était il y a cinq ou six millions d'années. Bon, c'est une interprétation un peu brutale, l'autre c'est de dire, bon ce n'est peut-être pas une mutation atavique, on n'est pas allé en arrière dans l'évolution, mais "on a mis ainsi le doigt sur des gènes qui sont importants sans doute, pour contrôler la taille du cerveau". Donc ces gènes sont de bons candidats pour avoir évolué dans le rameau humain, et effectivement, ces gènes ont subi cette pression de sélection positive dont je vous parlais, donc visiblement ils ont évolué rapidement dans le rameau humain, en réponse à une pression de sélection positive, donc, ce sont des candidats intéressants.

Mais je voudrais surtout passer plus de temps sur un gène qui a fait beaucoup parler ces dernières années, qui est le gène FoxP2, dit "gène du langage". Le gène FoxP2, a été, ou plutôt les mutations dans le gène FoxP2 ont été d'abord décrites, dans une famille, la famille KE, par des linguistes, en particulier Varda Kadem, comme un déficit transmis de manière dominante dans ces familles, et qui perturbait l'usage des règles de grammaire. Donc les individus qui en souffraient étaient incapables de suivre un certain nombre de règles grammaticales. Je reviendrai un peu après sur l'interprétation qui a été donnée, dès le départ, cette mutation a attiré l'attention des linguistes, des psychologues, des généticiens, parce qu'il semblait d'une certaine manière qu'elle montrait que les règles de Chomsky, les règles qui guident l'élaboration d'une grammaire universelle, auraient été codées par les gènes. Je reviendrai sur l'observation, toujours est-il que ce gène, évidemment, semblait

important, et que par chance, on a trouvé une deuxième famille dans laquelle les mêmes anomalies étaient observées, mais où la mutation correspondait à une translocation de gène, ce qui rend le clonage plus facile. Donc il y a trois ans, le gène en question, muté dans ses familles a été cloné, ce gène code pour un facteur de transcription, c'est-à-dire une protéine régulatrice, qui régule l'activité d'autres gènes, c'est le gène FoxP2. Mais ce qui a surtout fait parler, beaucoup, c'est lorsqu'un an après, le groupe de Svante Pääbo à nouveau, a montré que ce gène avait évolué de manière particulièrement rapide dans l'espèce humaine, alors que le gène a été très conservé dans l'évolution, n'a subi par exemple que un remplacement d'acide aminé entre la souris et les simiens, par contre il a subi deux remplacements d'acide aminé dans le (fin CD 1).

Aller manger à midi, j'espère que ce n'est pas moi et alors les deux fermiers discutaient entre eux et disaient, "ceux-ci, c'est le cochon qui a reçu l'implant de gènes". Donc ça c'est le dessin qui dans "Nature" accompagnait la découverte de ce gène, l'implant de gène, évidemment l'implant du gène FoxP2. Alors je voudrais maintenant essayer de vous montrer que c'est pas aussi simple que ça !, à tous les niveaux d'ailleurs. Premier niveau, c'est que ce déficit linguistique propre, qui avait été décrit initialement, est en réalité un déficit beaucoup plus complexe que ne le montrait la description initiale. Les personnes atteintes d'**encéphamies**, souffrent de nombreux troubles cognitifs, en particulier ils ont un problème général, simplement, pour enchaîner un certain nombre d'activités. Et donc les déficits au niveau du langage et probablement simplement la conséquence d'un déficit au niveau de l'organisation des gènes, c'est-à-dire en réalité ils ont du mal à articuler des gestes successifs en vue d'un but particulier. Ils souffrent, non pas seulement de troubles cognitifs, mais l'imagerie par résonance magnétique aussi bien que par émission de positron, a montré que, il y a des anomalies au niveau des structures cérébrales, anomalies qui touchent le cervelet, le noyau codé, certaines régions du cortex. Donc, les individus portant cette mutation sont en fait, bien plus gravement atteints que les premières descriptions ne pouvaient le laisser penser. Deuxièmement, dans l'idée qu'il fallait montrer que ce gène est un gène du langage, un certain nombre de biologistes se sont dit, "allons voir ce qui se passe dans les espèces animales qui sont capables d'échanger des signaux sonores et de moduler ces signaux sonores en fonction de l'environnement et de leurs congénères". Et ça on sait qu'il y a un

certain nombre d'espèces animales qui échangent des signaux sonores, mais qui sont capables de les moduler, de les adapter, d'apprendre en fonction des échanges avec d'autres espèces, comme par exemple certains oiseaux. Donc "allons voir le gène FoxP2" chez ces oiseaux, et merveille !, le gène FoxP2 est bien exprimé dans le cerveau de ces oiseaux, il est exprimé au niveau des zones qui participent à l'élaboration des signaux échangés, et le taux d'expression de ce gène augmente lorsque les oiseaux justement, apprennent éventuellement à moduler leurs chants. Or je crois que c'est l'exemple même de travail qui d'une certaine manière, montre l'importance du gène FoxP2 mais en même temps, pose un certain nombre de questions, parce que de quoi parle-t-on ? Le langage humain a des spécificités que n'ont pas les signaux sonores échangés par les oiseaux. Donc d'une certaine manière cette observation est intéressante mais en même temps, elle mine peut-être l'ambition des premiers travaux, qui était de faire du gène FoxP2, un gène dont les variations auraient été responsables de la mise en place du langage humain.

Probablement le gène FoxP2 est simplement un gène nécessaire à la construction de certaines aires cérébrales, aires cérébrales qui sont utilisées par l'être humain dans la mise en place du langage, mais qui sont utilisées par d'autres espèces animales pour l'échange de signaux sonores. Mais il est un petit peu déraisonnable de vouloir faire de ce gène-là, le gène du langage humain comme à un moment on a pu le lire. Alors voilà, je voudrais..., bon je pourrais donner d'autres exemples de gènes candidats, il y a pas mal de travaux actuellement, à chaque fois on peut s'interroger non pas "sur l'intérêt" de tels travaux, mais "sur la portée" qui leur est donnée. Je voudrais essayer maintenant simplement de revenir un peu sur ce que je vous ai dit, les exemples que j'ai choisis, et d'en tirer quelques conclusions.

Premier élément, je vous avais dit au début de mon intervention qu'il y avait plusieurs modèles pour expliquer l'accroissement de complexité génétique, quatre modèles. Si vous regardez les gènes que je vous ai rapidement décrits, ces fameux gènes candidats, vous vous rendrez compte, qu'ils ont d'une certaine manière, ils "empruntent" à ces différents modèles. Prenez par exemple le gène FoxP2, il est clair qu'il y a pu y avoir l'espoir à un moment, que c'était un gène du langage, donc d'une certaine manière on revenait au premier modèle, "l'être humain a des caractéristiques qui lui sont propres donc il y a des gènes responsables de ces caractéristiques proprement humaines", le gène FoxP2 est un gène du langage. Mais, le gène FoxP2 avait aussi l'avantage d'être un gène régulateur, et donc d'une

certaine manière il pouvait, son action pouvait être interprétée comme une mutation régulatrice, un gène qui contrôle l'activité d'autres gènes, donc la variation de FoxP2 pouvait avoir des conséquences multiples sur l'organisme. Prenez l'autre gène, sur lequel j'ai insisté, le gène MYH 16, ce gène qui code pour la myosine, une forme particulière de myosine, là vous avez un gène qui semble responsable d'une fonction un peu spécifique, mais en même temps, vous avez, derrière cette observation, vous aviez l'idée que l'évolution humaine avait été permise par la suppression d'un certain nombre d'obstacles, et la perte de fonction de ce gène, était clairement l'exemple même d'une mutation qui avait libéré la tête, pour une évolution ultérieure. Donc on avait l'exemple, au fond, d'une interprétation avec l'idée que là, on avait une perte de fonction, certes, mais une perte de fonction libératoire, qui avait permis l'accroissement du cerveau. Donc je ne vais pas insister plus, mais je voudrais dire que ces modèles, un peu, qui sont plus ou moins utilisés, qui sont dans l'esprit des biologistes et des généticiens, pour au fond, essayer d'interpréter ce qu'ils observent, que ces modèles sont utilisés de manière assez souple, on fait tantôt appel à l'un, tantôt appel à l'autre, suivant un peu, les circonstances et suivant au fond, ce qu'ils peuvent à chaque fois apporter. Donc ça c'était le premier élément que je voulais vous dire, donc, plusieurs modèles sont en fait euh..., on réfère à plusieurs modèles simultanément.

Alors maintenant, quelle est un petit peu l'ambition de ces approches ? Je voudrais essayer de mettre noir sur blanc ces ambitions, pour précisément pouvoir vous montrer d'une certaine manière leurs limites. Quelle serait l'ambition, "l'horizon d'attente" de tels travaux, quel est-il ? Je crois que l'idée, ça serait que dans un futur plus ou moins proche, on aura pu caractériser cinquante, cent mutations, intervenues dans cinquante ou cent gènes, et que, à partir de ces variations, on pourra expliquer la majorité des différences qui existent entre l'être humain et les singes. Par exemple des gènes qui vont modifier la mâchoire, qui vont modifier la taille et la structure du cerveau, des gènes qui vont modifier la longueur des membres, des gènes qui auront modifié les caractéristiques alimentaires, etc., donc c'est je crois l'horizon d'attente un peu, c'est de se dire "d'accord il y a beaucoup de variations génétiques, mais néanmoins, on va pouvoir faire ressortir quelques événements génétiques essentiels, qui nous permettront de rendre compte de ces étapes essentielles de l'évolution." Il y aura de toute façon, deux limites à ces travaux, la première limite que j'ai déjà mentionnée, c'est qu'il faudra expliquer à chaque fois, pourquoi ces

variations ont pu être avantageuses, donc, qu'est-ce qui a fait, qu'à un moment donné de l'évolution humaine, ces variations ont pu être sélectionnées, retenues, quel a été l'avantage immédiat pour l'organisme qui les portait ? Et deuxième limite, évidemment, c'est qu'il faut faire attention de ne pas considérer que, avec les variations génétiques, les caractéristiques développées de l'homme sont immédiatement apparues. C'est particulièrement vrai, je pense dans le cas du langage, que ce n'est pas, même si on trouvait, un jour, le ou les quelques gènes dont les variations ont pu permettre les modifications cérébrales ayant autorisé la formation d'un langage, il est clair que l'animal chez lequel on transplanterait ces gènes ne commencerait pas immédiatement à parler. Contrairement à ce que disent les cartoons, ou contrairement même à ce que certains biologistes avec des sentiments éthiques qui les honorent, pensent. J'ai vu par exemple que, un généticien disait, "si jamais on était capable de modifier le larynx du singe et de faire que ce larynx au fond, se rapproche anatomiquement de celui de l'homme, nous devrions faire attention parce que cette expérience me semble éthiquement très dangereuse", puisqu'elle créerait un intermédiaire. Je pense que non ! Peut-être qu'il faudrait, sûrement il faudrait réfléchir à faire ou ne pas faire cette expérience, mais je crois qu'il y a l'idée fausse derrière que, avec la modification du larynx, aussitôt le singe va commencer à parler. Le langage a quand même, probablement, demandé plusieurs milliers ou dizaines de milliers d'années, pour se développer dans l'espèce humaine, et il a été le fruit d'une longue évolution culturelle, donc, attention au mirage que la modification génétique va tout de suite apporter le langage. Mais donc, admettons cet horizon d'attente, que l'on va mettre le doigt sur les gènes essentiels, à mon avis, il y aura deux limites, et qui sont infranchissables, la première limite c'est, "que veut dire qu'un gène est essentiel ?" Imaginez par exemple que le gène FoxP2 soit effectivement un des gènes dont les variations ont été très importantes, c'est un gène régulateur, qui contrôle donc l'activité de multiples autres gènes. Si on décrit cette variation de FoxP2, si on est capable de dire, la variation de FoxP2 a été importante, est-ce que pour autant on aura compris l'évolution permise par cette variation de FoxP2 ? Et la réponse est "non", pour la comprendre on aura besoin de comprendre comment les cibles du gène FoxP2 fonctionnent, on aura besoin de comprendre comment la variation de FoxP2 a transformé l'activité d'un certain nombre d'autres gènes, et comment les fonctions de ces autres gènes, ont permis directement, ou plus probablement indirectement, un certain nombre de

modifications qui elles-mêmes, vont être responsables des modifications cognitives. Donc, il y a, je pense..., on mélange deux idées, que, il y a pu y avoir des événements génétiques ponctuels qui ont été importants, idée que, il ne faut pas refuser, mais que, ceci c'est un événement historique, c'est-à-dire ces variations ont été importantes, maintenant, si on veut comprendre les faits qu'elles ont eu, on ne peut pas se passer de comprendre quels sont les gènes avec lesquels interagissent ces gènes qui ont muté, quelles sont les fonctions des gènes avec lesquelles interagissent ces gènes qui ont muté ?, et c'est de l'ensemble du fonctionnement de ces gènes qu'on arrivera à comprendre les effets observés. Donc, même en restant au niveau moléculaire, même si on admet que tout se passe au niveau moléculaire, de toute façon la connaissance des gènes qui ont muté, ne révélera pas ce qui s'est passé, il faudra comprendre maintenant comment l'interaction avec les autres gènes, qui eux n'ont pas muté, mais dont les produits vont, d'une certaine manière changer, en réponse à la variation initiale, changer parce qu'ils vont fonctionner de manière différente, il faut comprendre ça si l'on veut comprendre la répercussion des événements génétiques. Alors, ceci est encore plus vrai si évidemment maintenant, on se dit que, on ne va pas pouvoir passer du gène aux fonctions complexes. C'est-à-dire qu'au mieux les variations géniques vont nous permettre de comprendre comment certaines cellules se sont plus divisées dans certaines aires cérébrales, comment certains réseaux neuronaux se sont organisés différemment, mais une fois que l'on aura compris, au fond, ces bases génétiques à l'organisation des réseaux neuronaux, il restera tout le reste, c'est-à-dire comprendre comment ces modifications des réseaux neuronaux des aires cérébrales, a permis l'acquisition de nouvelles capacités cognitives, et là, le généticien moléculaire n'aura plus rien à dire, il devra s'effacer devant ce que disent les spécialistes d'autres disciplines, les neurologues, les neurophysiologistes, les spécialistes du comportement animal, c'est eux qui seront à même d'apprécier au fond, les différences existantes et qui le font déjà d'ailleurs, qui le font depuis plus d'un siècle, d'apprécier les différences entre l'être humain et les singes, d'apprécier même au niveau neuro-anatomique, les différences. Ce que pourra dire le généticien moléculaire, c'est "telle variation que vous observez, a été rendue possible au niveau élémentaire, par la variation de tel gène." Mais, je reviens à ce que disait le professeur Sakaki, dans la citation que je vous ai donnée au départ, mais ceci ne nous dira pas ce qui nous fait "humains". Ça sera simplement les événements génétiques qui ont autorisé qui ont permis, par

interaction avec d'autres composants génétiques et par intégration dans cette hiérarchie de structure, qui auront permis l'acquisition de nouvelles fonctions. Donc c'est pour ça que je vous ai mis la citation ici de François Jacob dans le "Jeu des possibles", parce qu'elle résume très bien ça, c'est-à-dire l'idée qu'il y a plusieurs niveaux dans la réalité, et que les règles de fonctionnement, à un niveau, bien sûr sont dépendantes du niveau inférieur, mais ne sont pas expliquées au niveau inférieur, mais demandent des explications à un niveau particulier. Les règles les plus importantes pour la formation, par exemple, pour comprendre les processus cognitifs, ces règles, les plus importantes, elles sont au niveau de l'étude des systèmes cognitifs, elles ne sont pas au niveau génétique. On ne passera pas directement du gène au processus cognitif, on ne pourra pas faire l'économie de cette hiérarchie de structure et de fonction. Et ça je pense que c'est un point tout à fait important que l'on doit garder en tête. Alors, ceci étant dit, il ne faudrait pas pour autant déprécier la connaissance moléculaire, je crois malheureusement dans le domaine de la génétique, on a souvent l'impression que l'on a le choix entre deux options, soit "tout est génétique", soit "rien n'est génétique". Et c'était assez frappant lors de l'annonce du séquençage du génome humain, je me souviens du commentaire qu'avait fait "Le Monde", lors de la première annonce du séquençage du génome humain, qui disait "nous sommes enfin libérés ! Il n'y a que trente mille gènes dans l'espèce humaine et toutes ces chimères nous disant que c'était dans nos gènes qu'était la spécificité humaine, toutes ces chimères se sont envolées !" Malheureusement les choses ne sont pas aussi simples, nous ne pouvons pas être ce que nous sommes sans nos gènes, et c'est clair que ces variations génétiques qui se sont produites lors de l'évolution de l'être humain ont eu un rôle déterminant "pour" l'acquisition de capacités cognitives spécifiques à l'espèce humaine. Nous sommes aussi dans nos gènes, mais ce n'est pas la connaissance de ces gènes et de ces variations génétiques qui, directement, nous révélera ce qui nous fait "humains", nous aurons besoin d'interprétation à tous les niveaux d'analyse de la réalité humaine. Alors juste une petite parenthèse, je dois dire que malheureusement dans ces domaines, on a l'impression que plus on est simplificateur, mieux le discours passe, et quand on essaie de tenir un discours en disant "bien sûr la génétique, l'analyse des gènes, des variations génétiques au cours de la formation de l'être humain ne va pas nous dire ce qui nous fait humains, mais néanmoins il serait absurde de considérer que ces travaux n'ont aucun intérêt", eh bien un tel

discours a du mal à passer, alors que le discours qui par exemple dit "tous ces généticiens perdent leur temps à essayer de caractériser les gènes qui ont varié lors de la formation de l'espèce humaine", ce type de discours, malheureusement, passe beaucoup mieux, ou le discours opposé d'ailleurs, disant que "la connaissance des gènes va nous dire ce qui nous fait humains", et on pourra s'arrêter là. C'est dommage mais c'est... ainsi.

Alors donc il y a une place pour un discours génétique sur l'homme, il y a une place, d'une certaine manière, dans l'anthropologie pour une anthropologie génétique, mais une place qui sera limitée, bornée, et qui de toute façon, ne pourra pas...., cette place ne pourra pas occuper la place d'autres disciplines qui étudient l'être humain sous des angles différents.

Alors, pourquoi, malgré au fond, ça pourrait paraître très simple, pourquoi ce message passe-t-il si difficilement ? Et pourquoi souvent y a-t-il ce poids donné aux connaissances génétiques ? Je pense que les raisons sont multiples. La première raison c'est le poids de l'histoire, depuis les débuts de la génétique, il y a eu l'idée que, les gènes étaient le fondement des êtres vivants, "des atomes de la biologie" comme disaient les premiers généticiens. Très tôt aussi on a assimilé l'apparition de la vie à l'apparition des gènes, donc depuis le début du 20^e siècle, il y a eu une tradition au fond, qui a toujours été de considérer que d'une certaine manière les gènes étaient le cœur, le centre, l'incarnation de la complexité du vivant, directement, et que donc la lecture des gènes révélerait cette complexité du monde vivant. Je pense qu'il y a, ça c'est vrai, c'est indéniable que ça a joué et continue à jouer, même si la vision de l'action du rôle des gènes est aujourd'hui beaucoup moins naïve, même dans le milieu des généticiens.

Je pense qu'il y a une deuxième raison, et je voudrais passer quelques minutes à la développer : je pense que toute discipline scientifique, ou même à l'intérieur d'une discipline, toute méthode de recherche, privilégie un certain type d'explication. Et quand on est généticien moléculaire, le type d'explication qui est privilégié est une explication de type "molécularo-mécaniste", c'est-à-dire on explique ce qui s'est passé par l'intervention de gènes, de molécules codées par ces gènes, et par des schémas très "mécanistes" d'interaction entre ces macromolécules. Et ceci est normal, je veux dire c'est..., on travaille dans une certaine chaîne explicative particulière, mais, ce n'est pas le seul ! Et pour expliquer les mêmes événements, on trouve d'autres chaînes explicatives, qui sont soutenues par d'autres spécialistes.

Par exemple, je vous l'ai dit, les généticiens des populations, pour eux l'important n'est pas de comprendre cette mécanique moléculaire, elle est de comprendre "pourquoi une variation génétique, dans un environnement donné, a pu, à un moment, apporter aux organismes qui les portaient, un avantage sélectif par rapport aux autres organismes ?"

C'est une autre explication, très différente, mais tout aussi valable, tout aussi nécessaire, et je devrais d'ailleurs rajouter un troisième type d'explication qui aujourd'hui, a tendance à prendre une place croissante, que j'ai évoqué une ou deux fois, c'est l'idée que, il faut expliquer pas seulement comment les composants élémentaires se sont mis en place mais il faut expliquer comment ils fonctionnent de manière globale, c'est-à-dire il faut "modéliser", et modéliser ça veut dire aussi faire apparaître un certain nombre de contraintes physiques, à l'intérieur du système, qui vont faire que dans telle marge, le système fonctionnera bien, dans telle autre il adoptera un autre mode de fonctionnement. C'est un type d'approche auquel les physiciens sont très habitués, auquel les biologistes étaient moins habitués, mais qui commence aujourd'hui à occuper une place croissante dans le champ de la biologie, c'est-à-dire il ne suffit pas de faire un petit schéma et de dire "telle chose agit sur telle autre chose", mais il faut dire "oui mais comment ça marche ? Quelles sont les équations qui en rendent compte ? Et quand on le fait, très souvent on se rend compte que ce que l'on croyait "évident", au moins pour un biologiste, c'est-à-dire "oui ça fonctionne comme ça, il y a une boucle de rétroaction, il y a un effet amplificateur", est beaucoup moins évident et n'est vrai que dans une certaine gamme d'affinités, de concentrations, donc il y a une sorte d'espace néfaste qui rend le phénomène possible, ou qui le rend impossible, et on veut ainsi passer de mode de fonctionnement d'un type à d'autres modes de fonctionnement. Et ça, c'est une troisième manière d'expliquer les choses c'est-à-dire là, on ne fait plus de la mécanique, mais simplement on montre qu'il faut un certain ensemble de constantes de valeurs pour que le système fonctionne de telle manière. Eh bien je pense que toutes ces explications sont nécessaires, mais il faut reconnaître qu'aujourd'hui, en sciences, beaucoup de scientifiques, de biologistes en particulier, sont tellement habitués à "un" mode d'explication, qu'ils n'ont même pas conscience qu'il existe d'autres modes d'explication. J'ai un petit peu insisté tout à l'heure sur le gène de la mâchoire et cette remarque un peu perverse du commentateur, disant que "les auteurs sans doute, avaient réservé pour une autre publication de discuter le fait

que, la variation qu'ils observaient, quel état l'avantage sélectif que la variation qu'ils observaient avait pu procurer au premier organisme qui l'avait portée." Mais je pense que c'est typique, pour beaucoup de molécularistes l'explication en termes moléculaires est suffisante, ils ne voient même pas le besoin d'autres formes d'explications, comme d'ailleurs pour les darwiniens, quelquefois ils ne voient même pas en quoi l'explication molécularo-mécaniste est nécessaire. Et je pense qu'il faut une articulation entre ces différents schèmes explicatifs, il faudra articuler...., on ne peut se passer d'une telle articulation, mais qu'elle ne se fera pas facilement si on ne modifie pas d'une certaine manière l'enseignement..., au moins, c'est-à-dire si on n'apprend pas aux jeunes scientifiques à, au moins l'idée, qu'il peut exister plusieurs schèmes explicatifs, qu'il ne faut pas toujours considérer que l'un est bon et l'autre mauvais, mais que dans beaucoup de questions, en particulier les questions qui touchent l'être humain, eh bien, il faut articuler des schèmes explicatifs différents pour rendre compte de la totalité des phénomènes, et qu' "un seul schème explicatif, ne peut être poussé à ses limites".

Je vais terminer cet exposé par les conséquences éthiques de ces observations sur la comparaison entre l'être humain et les singes, et pourquoi les conséquences éthiques ?

Je vous ai donné là deux citations, à nouveau de Svante Pääbo qui est un des généticiens qui travaille le plus sur cette question de comparaison entre l'homme et les singes, c'était un article qu'il a rédigé il y a maintenant quatre ans, où il essayait d'apprécier les conséquences philosophiques, éthiques, de ces comparaisons. Et vous voyez que dans le premier extrait il disait que, "il n'y a pas de doute que la vision génomique", donc l'explication en termes génomiques "de notre place dans la nature, va être une source d'humilité et un coup porté à l'idée de l'unicité humaine". Et deuxième citation, même texte un peu plus loin, "la réalisation que l'un ou quelques accidents génétiques ont rendu l'histoire humaine possible, va nous poser un ensemble de défis philosophiques auxquels nous devons penser." Alors je voudrais revenir sur ce genre de déclaration, là encore j'ai pris un texte, mais c'est un ensemble de déclarations, qui a été très courant dans toutes les revues scientifiques, les journaux, "nous sommes très près du singe !, quel coup porté à notre prétention d'être unique dans la nature", etc., etc. Bien, alors, quelques commentaires : je voudrais d'abord vous faire remarquer que les mots choisis ne sont pas neutres dans ce genre de déclaration. Vous avez... le mot qui a été choisi est de dire "quelques

accidents génétiques". Le terme "accident" n'est pas un terme neutre, c'est accidentel, donc l'évolution humaine est "accidentelle" ! En fait, "accident" : les variations génétiques humaines sont aléatoires comme l'ont été toutes les variations génétiques au cours de l'évolution de toutes les formes vivantes. Il n'y a pas plus d'accidents dans l'évolution humaine que dans celle du chameau ou... il y a eu des variations génétiques aléatoires et sélectionnées ultérieurement, en fonction des caractéristiques qu'elles apportaient à l'organisme, donc le terme "accidentel" était malheureux, du moins je pense. Deuxième élément, cette "petite distance génétique" entre l'homme et le singe, vous savez que récemment on a revu d'ailleurs l'arbre phylogénétique puisque nous sommes plus proches, par exemple, du chimpanzé que le chimpanzé ne l'est de l'orang-outang, et donc on a redessiné un peu l'arbre phylogénétique et maintenant les hominidés regroupent à la fois homo sapiens sapiens, les chimpanzés et.... euh, je pense les gorilles aussi, ils sont dans la même branche. Donc on a redessiné et effectivement dans l'arbre évolutif aujourd'hui, nous ne sommes plus isolés, mais nous sommes dans la branche des hominidés qui contient des singes et puis il y a d'autres singes qui appartiennent à un autre embranchement de l'évolution, bon, on va dans le même sens, c'est-à-dire un petit peu "ramener l'homme à sa juste place". Bon, c'est pas nouveau, hein, quand même depuis Darwin... l'homme est rentré dans l'évolution des formes vivantes, donc savoir si maintenant il faut plutôt appeler "hominidé" un ensemble qui regroupe les chimpanzés ou pas, c'est une question tout de même de détail, qui ne change pas vraiment le fond du débat.

"Petite différence", alors j'ai essayé, j'ai d'abord argumenté, je vous ai dit, "petit nombre de différences", attention hein, c'est quand même quarante millions de différences génétiques, c'est petit mais suivant quels critères ? Mais il me semble qu'il y a plus à dire, "petit en regard de quoi ?" Quantitativement qu'est-ce qui fait que c'est petit ou grand ? Peut-être que ces quelques variations génétiques ont donné à l'être humain des caractéristiques totalement différentes de celles des êtres qui les précédaient. Là, il me semble qu'il y a une donnée quantitative qui n'a pas sa place ! Je veux dire, c'est un 5%, point. Il n'y a pas de leçon à tirer de cette valeur particulière, en plus, un peu comme faisait autrement Georges Marchais, il suffit que l'on passe des pourcentages au nombre pour avoir une interprétation très différente. Un 5% c'est petit, quarante millions, c'est énorme, donc euh... apprécions les chiffres ! Mais d'autre part de manière plus grave, il me semble que là, il y a un glissement.

Ce que dit la science : elle apporte des chiffres, elle n'apporte pas des valeurs. Déduire, même si nous avons 0,1% de différences génétiques avec les chimpanzés, cela ne changerait absolument rien à l'estimation de l'importance qu'ont ces différences, et si on veut évaluer cette importance, on n'est plus dans l'ordre de la science, c'est autre chose. Euh... la différence s'apprécie à un autre niveau, on valorise à ce moment-là, une différence ou on ne la valorise pas, mais en fonction d'une certaine vision philosophique, on n'est plus dans le champ de la science, ce n'est pas aux scientifiques à donner de la valeur aux chiffres qu'ils obtiennent, sinon, où va-t-on ?

Et c'est justement, ça sera un petit peu la conclusion de mon exposé, je pense que dans ces domaines, ce qui est non-éthique, ce ne serait pas de ne pas tirer les conséquences au fond, des données scientifiques, ce qui est non-éthique, c'est plutôt d'une certaine manière de vouloir tirer des conséquences philosophiques, de données scientifiques, de vouloir donner trop d'importance à des observations scientifiques qui ne peuvent pas dire ce qu'on leur fait dire !

Alors, peut-être de tels discours sont-ils utiles parce qu'ils sont une leçon d'humilité, une leçon d'humilité c'est toujours une bonne chose, peut-être de tels discours sont-ils utiles pour assurer la protection des grands singes, par exemple, qui sont effectivement en danger dans la nature, alors à ce point de vue on pourrait dire, "oui c'est utile de dire que nous sommes très proches du singe", je pense que l'on n'a pas besoin forcément, de tels arguments génétiquement quantifiés pour défendre la conservation des grands singes, par exemple dans la nature. Mais je pense que le risque éthique est de "ne pas" apprécier la connaissance scientifique à sa juste mesure. Là c'est un exemple, mais quand tout à l'heure, précédemment, je mentionnais la difficulté qu'ont beaucoup de scientifiques, au fond, à laisser la place à un autre discours que, leur propre discours, leur propre schème explicatif, il me semble que là aussi, il y a une difficulté qui est une difficulté épistémologique d'une certaine manière, mais qui pose un problème éthique, en affirmant que, une seule approche, par exemple, va nous révéler des choses essentielles, en négligeant d'autres approches scientifiques, en ne leur laissant pas au moins la place, en ne cherchant pas à articuler des discours scientifiques différents, il me semble que là on commet, d'une certaine manière, une faute éthique, qui est grave parce que, du même coup, la science perd un peu de sa rationalité et surtout, de tels discours vont

pouvoir être utilisés ensuite, contre, le discours scientifique, pour de bonnes ou de plus souvent mauvaises causes.

Applaudissements.

Pr A.F.L. : Je remercie beaucoup Michel Morange. Il m'a toujours semblé que, dans la mesure où nous avons aujourd'hui un problème de transmission du savoir scientifique, qui est souvent déformé, vous êtes un remarquable exemple d'un scientifique qui sait transmettre de façon accessible et en même temps nuancé, et je vous remercie beaucoup pour ça. Est-ce que je peux me permettre trois toutes petites questions ?

J'ai lu quelque part que nous partageons 50% de notre génome avec la banane, un végétal, c'est vrai ça ?

M.M. : Alors, ce que l'on veut dire, je pense, parce que là encore les chiffres euh.... ont un aspect frappant mais que veulent-ils dire exactement ? Je pense que ce qu'ils veulent dire c'est que si on prend les gènes de la banane et les gènes de l'être humain, pour à peu près 50% des gènes, on peut faire une correspondance entre un gène de la banane et un gène humain. C'est-à-dire que 50% de nos gènes ont un homologue chez la banane, un homologue fonctionnel, que l'on sait reconnaître et auquel on peut attribuer une fonction à peu près identique dans les deux organismes.

(Salle) Sourire sonore du Pr. A.F.L.....

M.M. : Alors je ne sais pas si... (sourire) fonction à peu près identique, c'est-à-dire par exemple, on va trouver chez l'homme un gène responsable de la transformation de tel acide aminé, on va aller chez la banane, on va trouver un gène qui ressemble beaucoup et qui est capable de la même manière, de transformer tel acide aminé. On va trouver un gène qui chez l'homme permet à une protéine de se mettre dans la membrane et d'interagir avec telle catégorie d'autres protéines, on va trouver la même chose chez la banane. Donc à peu près 50% des gènes chez l'homme, ont, chez la banane, un gène analogue, remplissant des fonctions au niveau moléculaire, comparables. "Comparable" ne veut pas dire "identique", parce que, si à nouveau, on considère que chaque gène a une fonction par lui-même, alors là on peut dire effectivement, "c'est absolument surprenant, quand même". Par

contre, si l'on considère que chaque gène va avoir des fonctions multiples en fonction des interactions qu'il va avoir avec ses partenaires, même une telle similitude ne veut pas dire que, le gène de l'homme et le gène de la banane, qui ont des fonctions analogues, vont remplir dans ces organismes, des fonctions analogues, c'est-à-dire ils vont interagir avec d'autres gènes pour accomplir des fonctions différentes.

Pr A.F.L. : Alors justement.... Vous avez parlé de cette recherche des gènes qui nous "distingueraient" des autres espèces, est-ce que le même type de recherche se fait sur les protéines ? Est-ce qu'il y a des protéines typiquement humaines ? Est-ce que cette recherche s'effectue, et est-ce qu'il n'est pas plus facile de se rendre compte que trouver des protéines spécifiques de l'espèce humaine, c'est pas d'une importance absolument décisive, c'est plus facile de relativiser sur les protéines que sur les gènes.

M.M. : Je pense que là, la difficulté est essentiellement technologique, on aimerait faire sur les protéines ce que l'on peut faire sur les gènes c'est-à-dire avoir cette vision un peu globale, rapide. À l'heure actuelle, ce n'est pas possible, on n'a pas sur les protéines une vision à la fois aussi globale et aussi rapide, permettant par exemple, de voir tout de suite les différences majeures, entre les protéines exprimées dans tel tissu humain et les protéines exprimées dans tel tissu de l'animal. Il n'y a pas la technologie et ça je pense que la réponse à votre question, c'est que, pour comparer les protéines on est obligé technologiquement aujourd'hui de passer par les acides nucléiques, et on ne peut pas faire autrement. Peut-être dans l'avenir ce sera possible, mais ça ne l'est pas encore et donc ça explique que justement, on parte en quelque sorte de l'ADN.

Pr. A.F.L. : Alors maintenant je passe aux cellules, puisque vous travaillez sur le stress, cellulaire ?

M.M. : Hum.

Pr A.F.L. : Est-ce que vous êtes en mesure, dans ce domaine, c'est-à-dire au niveau de la cellule, de dire quelles sont les manifestations du stress cellulaire, qui

sont liées à des contraintes physiques, celles qui sont liées à des contraintes chimiques, celles qui sont liées à des gènes, celles qui sont liées à des protéines, c'est-à-dire est-ce que dans un domaine circonscrit, comme celui de la vie cellulaire, on peut faire des hiérarchies d'explications, ou chercher des types d'explications différents ?

M.M. : Alors, je vais vous répondre "oui, mais à nouveau, il faut articuler". Prenez par exemple, les stress physiques, l'idée que les cellules pourraient sentir des paramètres physiques, répondre à la pression, répondre directement. C'est une idée que l'on voit aujourd'hui, qui est à la mode un petit peu, et justement on dit "les biologistes moléculaires ont laissé de côté tout cet effet direct des agents physiques sur les cellules vivantes." Quand on regarde, on connaît quelques systèmes par lesquels les cellules peuvent sentir des paramètres physiques, comme par exemple, la température. En fait, elles le sentent à travers des variations moléculaires, c'est-à-dire le paramètre physique va agir sur la structure d'une protéine, et c'est ensuite, à partir de ces modifications de cette protéine, que le message va arriver à la cellule. Donc là encore, je pense, on ne peut pas opposer approche physique et approche moléculaire en disant "on a négligé l'importance des signaux physiques sur les cellules", non ! Ce qu'il faut c'est essayer de comprendre comment des paramètres physiques, peuvent, d'une certaine manière, interagir avec la machinerie moléculaire pour engendrer des effets sur la cellule. Donc à nouveau il faut articuler, à mon avis, des schèmes explicatifs différents.

Pr. A.F.L. : Et est-ce que l'usage du mot "stress" est abusif dans ce cas-là ou est-ce qu'il y a un rapport possible, est-ce qu'il est possible d'articuler le stress psychologique et le stress cellulaire ?

M.M. : Bonne question parce qu'il y a..., il est possible d'articuler de manière "très discrète", mais globalement on peut dire que l'on parle de deux choses différentes. Le stress au niveau de l'organisme est un ensemble de réponses adaptées ou inadaptées, à des variations brutales de l'environnement, le stress cellulaire est la même chose mais au niveau des cellules élémentaires, et les mécanismes en jeu sont de natures différentes, et l'on ne peut pas aller directement de l'un à l'autre, il y a vraiment là, des réponses qui n'ont de sens que, au niveau

d'organisation où on les décrit. Dans un cas le niveau cellulaire, dans l'autre le niveau physiologique de l'organisme, néanmoins, il n'y a pas indépendance, ça serait curieux qu'il y ait indépendance totale entre les deux niveaux, et on sait qu'il peut y avoir des variations, par exemple de stress cellulaire qui sont, d'une certaine manière, partie prenante de variation du stress physiologique. Il y a des ponts, mais c'est clair que l'on ne peut pas réduire l'une à l'autre, et on ne peut passer que par des petits chemins ténus, mais il vaut mieux étudier les deux phénomènes, séparément, chacun au niveau de l'organisation où il prend un sens. À nouveau cette hiérarchie on ne peut pas s'en passer, et on ne peut pas se passer de décrire les phénomènes à chaque niveau de la hiérarchie.

Pr A.F.L. : Nous allons nous arrêter là, je remercie très chaleureusement Michel Morange pour cette belle leçon.

Applaudissements.