



Hasard et dégénérescence

Le concept de dégénérescence permet d'expliquer la création d'ordre au sein d'une population de molécules ou de cellules soumise à la sélection. Il représente ainsi une alternative au concept de programme génétique

par Sergei P. Atamas

Le monde est flou. Selon Bertrand Russell, « *tout est vague jusqu'à un degré que vous ne pouvez réaliser si vous n'avez pas essayé de le rendre précis* ». Cependant, nous préférons la plupart du temps avoir affaire à un monde déterministe semblable à une machine, dans lequel les choses et les événements sont parfaitement

définis. Cette approche, à la base de nos succès scientifiques, techniques et économiques, a été si dominante qu'elle est encore utilisée là où elle ne devrait plus l'être.

Dès les débuts de la biologie, le concept de sélection, introduit par Wallace et Darwin pour expliquer la formation des espèces, est fondé sur une compréhension probabiliste du monde. Par la suite, ►►►



Nicolas Vial

▶▶▶ ce concept a été appliqué avec succès à des domaines majeurs de la biologie, telles l'immunologie, la neurobiologie et la différenciation cellulaire. Malheureusement, l'idée de sélection est souvent mal interprétée. On tente de la faire passer dans le cadre de la pensée déterministe et évidemment ça ne marche pas très bien. Le hasard et la dégénérescence influencent le destin des organismes autant que le déterminisme héréditaire. La dégénérescence est une notion encore peu comprise. Sous-jacente à l'idée de sélection, elle joue un rôle très important car elle provoque la compétition. Son concept est évident chez Darwin. Gerald Edelman l'a développé à la fin du xx^e siècle pour l'appliquer dans des systèmes sélectifs comme le système immunitaire et le cortex cérébral. Je souhaite montrer ici que la dégénérescence explique la création de discontinuité et d'ordre parmi les éléments d'un système soumis à la sélection, à tous les niveaux, de la molécule aux écosystèmes, et peut ainsi remplacer le programme génétique, dont c'est la fonction habituelle. Ce phénomène biologique transcende la complexité et sa généralité est comparable à l'inertie en physique.

L'explication du vivant est très souvent réduite à des événements de reconnaissance spécifique entre deux composants : antigène-anticorps, substrat-enzyme, récepteur-ligand, proie-prédateur, etc. La reconnaissance spécifique exclut les erreurs, ou « bruit ». Une enzyme reconnaît son substrat à l'exclusion des autres molécules présentes, de la même manière qu'un prédateur reconnaît sa proie mais pas n'importe quelle autre nourriture. Cette spécificité des interactions biologiques est supposée refléter la spécificité des informations codées dans le génome. Bien que le concept de spécificité domine la pensée biologique, une alternative existe depuis longtemps. Elle considère que les interactions du vivant sont dégénérées. En effet, au niveau moléculaire, les

Figure 1. En A, des reconnaissseurs (prédateurs) interagissent avec certains signaux (proies), en fonction de certains traits (caractères); R1 reconnaît S1 et R2, S2. En B, les courbes en cloche décrivent la probabilité de reconnaissance de signaux par les reconnaissseurs. Un même reconnaissseur interagit avec plusieurs signaux : c'est la dégénérescence.

enzymes, anticorps et récepteurs cellulaires peuvent se lier non seulement à leurs contreparties *spécifiques*, mais aussi, bien qu'avec une efficacité différente, à des molécules leur ressemblant plus ou moins.

En ce qui concerne la relation génotype-phénotype, la dégénérescence est également manifeste dans la relation entre les gènes et les traits phénotypiques : pléiotropie, polygénie, etc. Des phénomènes tels que l'épissage alternatif des ARN ou la modification post-traductionnelle des protéines ne font que l'accroître, au point que la réalisation concrète du programme génétique devient problématique. Contrairement à ce que suggère le mode de pensée mécaniste, il ne s'agit pas d'une simple imperfection du système, mais d'un paramètre aux conséquences biologiques très importantes. Par exemple, la dégénérescence de la reconnaissance enzymatique peut conduire à un véritable métabolisme parallèle. Certains systèmes tels que ceux des récepteurs olfactifs, des cytochromes P450 ou de la sérum albumine semblent délibérément dégénérés. Il est donc nécessaire d'étudier ses conséquences sur le vivant.

Figure 2. Des reconnaissseurs prolifèrent et mutent ; le répertoire des signaux augmente (B). En (C), la compétition maximale s'exerce au milieu du signal, où celui s'épuise donc le plus vite. Ainsi sont favorisés les reconnaissseurs situés aux extrémités (D), et deux espèces se distinguent (E).

Le travail de simulation que j'ai effectué vise à construire un modèle abstrait mettant en jeu la dégénérescence et la sélection afin d'en tirer les propriétés générales, valides pour tous les systèmes. Dans cette étude, le terme « signal » indique un composant *passif* d'une interaction – antigène, hormone, proie, etc. –, alors que « reconnaissseur » signifie un composant *actif* – anticorps, cellule, prédateur, etc. L'analyse porte sur le modèle sélectif, dans lequel la reconnaissance des signaux conduit à leur consommation par le reconnaissseur suivie d'une prolifération de ce dernier. Comme je l'ai souligné en 1996, il est important de noter qu'il existe alors une équivalence fonctionnelle entre les concepts de signal et de nourriture, indépendamment du fait que la substance reconnue est utilisée comme un apport d'énergie, un élément structurel ou un transporteur d'information. Le « signal-nourriture » pourrait même ne pas être une substance matérielle mais, par exemple, de l'espace. La consommation signifierait alors l'occupation de l'espace.

L'intérêt d'une telle formalisation est d'appréhender un comportement général commun à plusieurs systèmes sans pour autant les réduire l'un à l'autre. Le concept de dégénérescence ne signifie pas que tout est possible dans les interactions entre les éléments d'un système. Il signifie que plusieurs reconnaissseurs en nombre fini peuvent interagir avec plusieurs signaux-nourriture également en nombre fini avec différentes probabilités. Nous devons donc considérer des répertoires de reconnaissseurs et des répertoires de signaux-nourriture qui interagissent entre eux. Dans le système immunitaire, un répertoire d'antigènes interagit avec un répertoire d'anticorps ; dans un écosystème, un répertoire de prédateurs individuels (espèce) interagit avec un répertoire de proies (espèce). La simulation permet de répondre à la question de savoir si le modèle sélectif crée un ordre particulier non trivial ;

ILLUSTRATION IDÉ

ILLUSTRATION IDÉ

c'est-à-dire si une distribution inattendue est produite au sein du répertoire des reconnaissseurs lorsque ceux-ci sont en interaction avec un répertoire de signaux ou si la distribution des reconnaissseurs ne fait que calquer celle des signaux.

Dans le modèle, ceux-ci sont caractérisés par un paramètre – un trait – et les reconnaissseurs sont capables d'identifier ce trait pour le consommer. Les signaux et les reconnaissseurs sont donc décrits par une variable continue ; de ce point de vue, le modèle est un univers à une dimension. Par exemple, le feuillage des plantes est distribué selon une certaine quantité sur le sol, à différentes hauteurs : herbe, arbustes, arbres. Parallèlement, les herbivores sont distribués selon la même échelle des petits rongeurs aux girafes. Un autre paramètre serait fourni par les vitesses de déplacement des proies et des prédateurs, qui déterminent leurs rapports réciproques. De la même manière, on pourrait distribuer tous les antigènes et, en parallèle, les spécificités antigéniques des anticorps ou des cellules T. En fait, toute distribution réelle de signaux est limitée. Dans le modèle abstrait, un éventail de signaux est appelé « intervalle de distribution ».

La figure 1A (voir page ci-contre) donne un exemple de distribution de signaux et de reconnaissseurs placés sur la même échelle. Le reconnaissseur R1 est décrit par sa capacité à identifier le signal S1, mais pas S2. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de dégénérescence et, donc, pas de compétition entre R1 et R2. Pour l'introduire, on doit éliminer la correspondance stricte entre les signaux et les reconnaissseurs, ce qui correspond à la réalité ; par exemple, une girafe mange de préférence les feuilles situées à sa hauteur, mais elle peut aussi, avec une efficacité moindre, attraper celles qui sont situées plus bas ou plus haut. Chaque reconnaissance entre un reconnaissseur et un signal n'est donc plus représentée par un point mais par un intervalle, comme indiqué sur la figure 1B. Les courbes

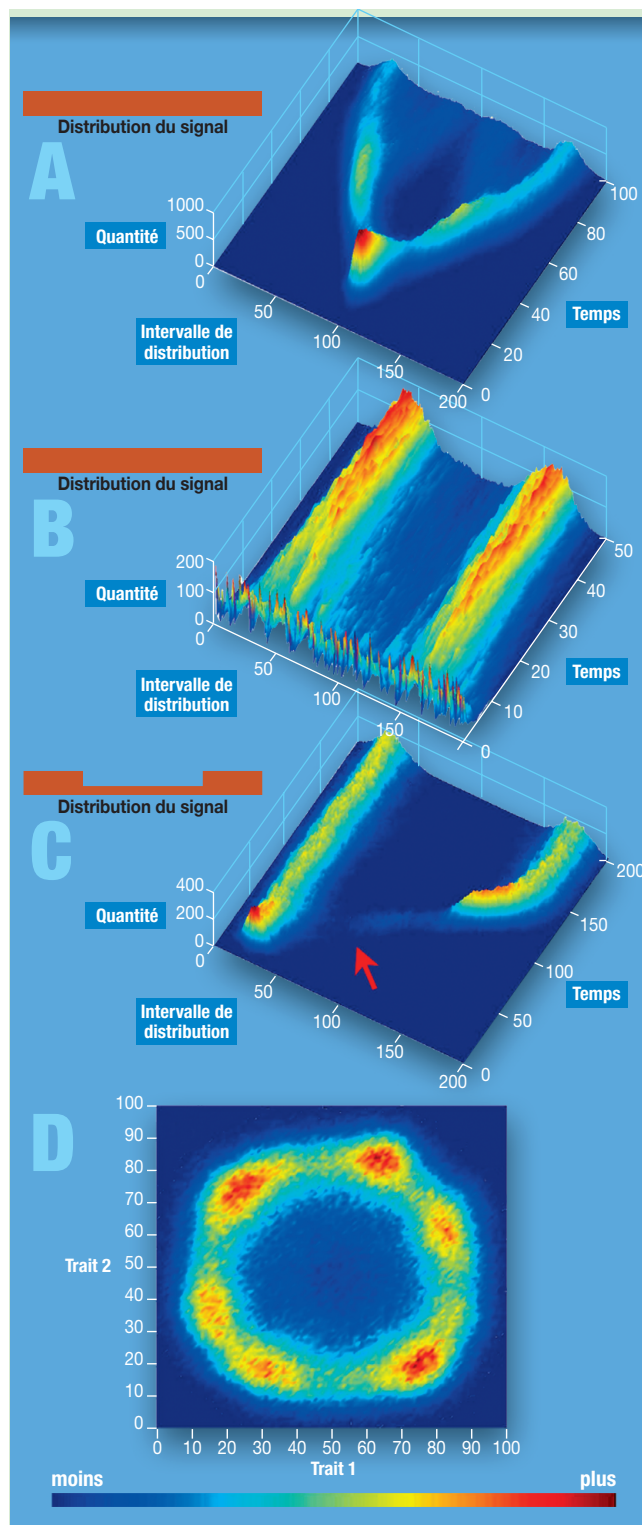


Figure 3. En A, on assiste à la divergence de deux espèces. En B, les reconnaissseurs sont distribués au hasard sur tout l'intervalle, puis la population s'auto-organise en deux branches, comme en A. Le système dépend de l'environnement (distribution du signal), mais pas de l'état initial de la population des reconnaissseurs. En C, une distribution discontinue des signaux induit l'apparition soudaine d'une nouvelle espèce de reconnaissseurs (à droite). La population de transition (indiquée par la flèche rouge) est très petite. En D, un modèle à deux dimensions (deux paramètres sont étudiés). Il s'agit d'une vue aérienne du graphique à trois dimensions dans laquelle la hauteur de la surface (densité des reconnaissseurs) est indiquée par la couleur. La population suit la même dynamique que dans le cas d'un modèle à une dimension.

en cloche décrivent les probabilités de reconnaissance des signaux par les reconnaissseurs R1, R2 et R3. R2 a la probabilité la plus grande d'interagir avec S2, mais il a également une probabilité plus faible d'interagir avec S1 et S3. Les reconnaissseurs sont donc en compétition les uns avec les autres, chacun allant consommer sur le territoire de l'autre.

Dans le modèle, il y a également sélection des reconnaissseurs par les signaux (environnement). Ceux qui « mangent » – c'est-à-dire interagissent avec et dégradent – du signal se multiplient, ceux qui ne le font pas meurent. Pour simplifier, les signaux sont tous présents et sont synthétisés à un taux égal : l'herbe et les feuilles repoussent une fois mangées ; le degré de dégénérescence de tous les reconnaissseurs est identique (voir, page ci-contre, la figure 1B). Finalement, comme dans les systèmes sélectifs réels, les descendants d'un reconnaissseur varient – ils mutent – et sont donc légèrement différents quant à leur intervalle de dégénérescence. Selon ces règles de fonctionnement, que se passe-t-il si des répertoires de reconnaissseurs et de signaux sont laissés à eux-mêmes ?

La figure 2 (page ci-contre) décrit un résultat typique. Au départ, il y a un reconnaissseur situé au milieu de l'éventail de distribution des signaux (voir la figure 2A). Ce reconnaissseur consomme du signal et donne naissance à une population de reconnaissseurs, qui mutent à leur tour, donnant naissance à une autre population de reconnaissseurs à l'éventail plus large (voir la figure 2B). L'expansion de cette population se poursuit (voir la figure 2C), jusqu'à ce qu'un phénomène important se produise : la grande majorité des reconnaissseurs se situent au centre, au point de départ ; c'est là qu'a lieu la compétition la plus forte pour le signal. De plus, du fait de la dégénérescence, les extrémités de l'éventail de distribution des reconnaissseurs participent à cette compétition au centre. Le signal s'épuise donc le plus ▶▶▶

►►► vite à cet endroit et les reconnaissseurs y sont contre-sélectionnés. Simultanément, cette compétition centrale repousse la distribution encore plus loin vers les extrémités (voir, p. 36, la figure 2D). Il y a une limite, cependant, à son étalement parce que la distribution du signal est elle-même limitée. Au final, deux populations disjointes de reconnaissseurs apparaissent (voir la figure 2E). Il s'agit là du résultat typique de la simulation : chacune de ces populations s'est spécialisée pour une portion limitée de l'éventail des signaux.

mécanisme qui la gouverne. Si on ne définit pas précisément les règles qui la guident, elle reste de l'ordre du slogan plutôt que de l'explication réelle.

Dans mon modèle, l'auto-organisation ne marche pas de concert avec la sélection. Au contraire, les propriétés d'organisation apparaissent comme une conséquence et une manifestation de la sélection, ce qui confirme l'intuition initiale de Darwin. Bien qu'il n'ait pas utilisé les termes « auto-organisation » ou « dégénérescence », il a clairement parlé de la même chose à propos du principe de

mais à la suite de ces interactions entre reconnaissseurs dues à la dégénérescence. On peut en conclure que la notion de « plus apte » ne doit pas être comprise de manière absolue et statique. Il s'agit d'une notion relative qui désigne ceux qui survivent dans un état d'équilibre dynamique fondé sur les relations multiples à la fois avec l'environnement et avec le reste de la population.

Troisième point, ce travail généralise le principe de divergence de Darwin à tous les systèmes incluant des éléments dégénérés. De ce fait, les orga-

ou de la quantité de l'antigène. Ce genre de considérations serait très important pour la mise au point des vaccins.

En conclusion, il convient de remarquer que les systèmes adaptatifs biologiques, c'est-à-dire les écosystèmes, le système immunitaire et le cortex cérébral, dont le fonctionnement dépend de la sélection de répertoires dégénérés, possèdent des propriétés uniques telles qu'une incroyable robustesse – la perte d'un ou de plusieurs éléments n'a pas d'effets sur le fonctionnement adéquat du système –, une capacité à prédire le futur – la possibilité de répondre à des signaux totalement nouveaux – et à apprendre – une réponse plus efficace à des signaux répétés. J'ose prédire que les machines du futur fonctionneront sur ce principe et non sur des mécanismes déterministes. En attendant, l'étude du rôle de la dégénérescence dans tous les domaines de la biologie est primordiale pour appréhender ce nouveau monde dégénéré, qu'il soit vivant ou artificiel. ■
(Traduit de l'américain par Jean-Jacques Kupiec.)

L'étude de la dégénérescence est primordiale pour aborder le monde dégénéré du vivant

Le modèle est abstrait ; dans la réalité, selon la nature des reconnaissseurs et des signaux, on aurait affaire à des phénomènes de différenciation d'espèces ou de cellules. La figure 3 (voir p. 37) donne quelques exemples de résultats de simulation dans des conditions variées. Ce modèle, évidemment beaucoup plus simple que la réalité, permet néanmoins de tirer quatre enseignements importants sur le comportement des répertoires dégénérés.

Tout d'abord, il se produit au niveau macroscopique (population de reconnaissseurs) un ordre qui dépend des interactions au niveau microscopique (reconnaissseurs individuels) ; à ce titre, on peut parler d'auto-organisation. Cet ordre est obtenu à partir d'un mécanisme darwinien qui inclut une large part d'effets aléatoires. Ce résultat contredit une tendance récente chez les théoriciens de la dite auto-organisation. Ils la considèrent – ainsi Stuart Kauffman – comme une cause de l'évolution, au même titre que la sélection naturelle. Il est cependant difficile de trouver chez eux une définition claire et générale de ce dont il s'agit et du

divergence. Chez lui, ce principe explique comment la compétition d'espèces ou de variétés sur une même niche écologique conduit, en éliminant les formes intermédiaires, à l'émergence de regroupements appelés « genres » ou « espèces ».

En deuxième lieu, ce modèle remet en cause la compréhension simpliste de l'idée de sélection réduite à l'expression « la survivance du plus apte ». Selon Charles Darwin lui-même, cette expression a été introduite par Herbert Spencer et reprise dans un but de vulgarisation par les éditions tardives de « l'Origine des espèces ». Elle ne doit pas être entendue littéralement. Le modèle pourrait laisser croire que les reconnaissseurs situés au milieu de l'intervalle de distribution (figure 2, p. 36) sont « les plus aptes » puisque leur éventail de dégénérescence correspond à la distribution du signal, c'est-à-dire à l'environnement, qu'ils devraient donc reconnaître de manière optimale. Au contraire, ce sont les reconnaissseurs situés aux extrêmes de la distribution qui survivent, non du fait d'une meilleure adéquation à la distribution du signal

nismes ne sont probablement pas programmés dans le génome. Ils sont le fruit de la sélection organisatrice dans les répertoires dégénérés à tous les niveaux : molécules, cellules, organismes.

Enfin, ce modèle abstrait peut se traduire en termes biologiques concrets et donc déboucher sur un programme de recherche expérimental. De fait, en neurobiologie et en immunologie, le modèle sélectif est fortement soutenu par les données expérimentales et accepté par les biologistes. Il pourrait en être de même en ce qui concerne la différenciation cellulaire. Jean-Jacques Kupiec a proposé un modèle sélectif qui conduit à des prédictions testables. L'étude de l'expression stochastique des gènes, qui est en train de devenir un domaine de recherche majeur, en fournit un exemple. Dans le cas du système immunitaire, le modèle suggère que l'anticorps sélectionné n'est pas forcément celui qui semble a priori le plus apte (figure 2) ; c'est-à-dire que la sélection des anticorps pourrait plutôt dépendre de la dynamique des lymphocytes B qui les sécrètent que de la « force »



SERGEI ATAMAS EST PROFESSEUR ASSOCIÉ À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DU MARYLAND, BALTIMORE, ETATS-UNIS
atamas@umaryland.edu

POUR EN SAVOIR PLUS

www.biobitfield.com/sea/ fournit la version anglaise de cet article.

« Self-organization in Computer Simulated Selective Systems », de Sergei Atamas (in « Biosystems » 39 : 143-151, 1996).

« Degeneracy and Complexity in Biological Systems », de Gerald M. Edelman et Joseph A. Gally (in « Proceedings of National Academy of Sciences » 98 : 13763-13768, 2001).

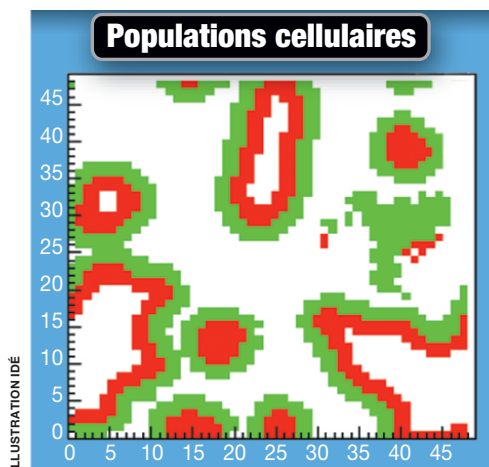
« Gene Regulation and DNA C-value Paradox », de Jean-Jacques Kupiec (in « Medical Hypotheses » 28 : 7-10, 1989).

Le vivant aime-t-il l'aléatoire ?

Un modèle probabiliste rudimentaire de cellules-jouets dont le comportement est régi par des lois non déterministes permet de rendre compte de la mise en place de tissus ordonnés

L'hypothèse qui avance l'existence de mécanismes probabilistes dans le fonctionnement de la cellule heurte de front la vision traditionnelle, qui impose un déterminisme très fort aux phénomènes du vivant. Bien que l'expérimentation directe soit la pierre angulaire de la méthode scientifique, les chercheurs disposent aujourd'hui d'un puissant outil d'investigation : la simulation des processus naturels à l'aide d'ordinateurs. Celle-ci permet d'évaluer les conséquences d'une hypothèse à n'importe quelle échelle – microscopique ou macroscopique – du système étudié dans un cadre complètement maîtrisé. On aborde ainsi la question : des cellules régies par des lois aléatoires peuvent-elles donner naissance à des tissus ordonnés ? A notre échelle, la grande majorité des phénomènes naturels sont gouvernés par des lois déterministes (lois de Newton, de Joule, de Coulomb...), alors que tous les corps sont constitués d'atomes et de molécules dont le comportement individuel microscopique est régi par la mécanique quantique, qui, elle, possède un caractère intrinsèque stochastique. Dans le cadre classique, la théorie du chaos conduit aussi à décrire la dynamique de ces molécules ou atomes au moyen des probabilités. Cela semble paradoxal ou difficile à comprendre. En fait, lorsqu'on étudie un objet étendu – un gaz, de l'eau dans un verre, etc. –, on observe le comportement du nombre immense de particules qui le composent. Les variations aléatoires de ces molécules se compensent et laissent place à un effet global moyen dont la variabilité est très faible, correspondant à un phénomène déterministe. C'est sur cette base que la physique statistique réussit à définir les grandeurs thermodynamiques d'un gaz (température, pression...) à partir d'un modèle microscopique de molécules en mouvement. Se pose la question de savoir si une telle dynamique probabiliste peut également générer de l'ordre en biologie. Les enjeux sont énormes puisque, jusqu'à présent, cette discipline a éliminé le hasard brownien, et fait appel à des concepts éminemment déterministes tels que l'information et le programme génétiques. Cependant, avant de passer à la simulation et pour discuter de dynamique probabiliste, il faut parler de contraintes. Tous les systèmes y sont soumis. Imaginons une bille qui se déplace au hasard. Elle est toujours dans un environnement qui participe à l'orientation de son mouvement. Si on la pose entre deux murs parallèles

très rapprochés, elle roule dans la direction du couloir en rebondissant sur ces murs alors qu'elle est intrinsèquement régie par le hasard. Ce que les biologistes appellent *sélection* correspond, selon moi, à ce que les physiciens nomment *contrainte*. La première contrainte est environnementale. Il s'agit de la sélection naturelle, qui oriente l'évolution d'êtres vivants soumis au hasard des mutations.



Modèle de structuration cellulaire obtenue à partir d'un groupe de 16 cellules. Leur couleur rouge (R) ou verte (V) a été tirée au hasard à l'instant initial. Elles peuvent en changer selon la concentration en molécules R ou V.

Si l'on applique la même logique à l'intérieur de la cellule, les contraintes sont alors les aspects physico-chimiques de la structure cellulaire. L'ADN lui-même peut être vu sous cet angle. Tous les résultats expérimentaux montrent que certaines zones de l'ADN sont très corrélées avec certains traits du phénotype ; ce sont les gènes au sens classique. Ces régions de l'ADN peuvent donc être envisagées comme des contraintes très fortes s'exerçant sur la structuration cellulaire, qui serait intrinsèquement probabiliste. Dans cette perspective, un gène est plutôt un gène que l'instruction déterministe du programme génétique. Afin de démontrer la pertinence d'une dynamique aléatoire pour les systèmes biologiques, nous avons modélisé des systèmes cellulaires très simples dont la différenciation est réglée par des contraintes équivalentes à la sélection naturelle appliquée au niveau cellulaire. Dans ces modélisations, les cellules sont immobiles et vivent sur une grille à deux dimensions. Elles peuvent être rouges (R) ou vertes (V), choix obtenu par tirage au sort. C'est le côté probabiliste

du modèle. Lorsqu'une couleur leur a été attribuée, elles sécrètent (expression génétique) des molécules R ou V. Ces molécules diffusent dans le milieu. La probabilité qu'une cellule rouge devienne verte, ou l'inverse, dépend de la concentration locale en molécules R et V – on parle de rétroaction de la structure globale sur le niveau local. De plus, chaque cellule se nourrit de molécules R ou V. C'est le côté contraint, ou sélectif, du modèle. Si la cellule ne peut pas se nourrir, elle risque de mourir. Sinon elle se divise. Lors de la division, la seconde cellule va occuper une case adjacente de la grille tirée au hasard parmi les cases libres. Dans la situation où la probabilité pour qu'une cellule reste rouge est d'autant plus élevée que la concentration en molécules rouges est grande là où elle se trouve, ces cellules rouges mangeant les molécules V, et réciproquement pour une cellule verte, nous avons observé l'apparition de structures constituées de deux couches cellulaires rouges et vertes accolées (voir la figure ci-contre). Cette structure en feuillet est très importante au cours de l'embryogenèse.

Contrairement à l'intuition commune, le hasard n'a pas d'effets désorganisateur dans ce système. Au contraire, il augmente la viabilité et la plasticité. Une analyse fine a montré que l'organisme « virtuel » est extrêmement dynamique ; il est capable de s'adapter et de construire de grandes structures de manière reproductible, comme c'est le cas des organismes réels. Tous ces résultats suggèrent que le vivant a intérêt à choisir une stratégie aléatoire. Ils présentent des arguments scientifiquement tangibles en faveur d'un modèle de hasard-sélection appliqué au comportement cellulaire. Il s'agit là d'un travail certes très préliminaire, qui demande la mise au point d'un programme de recherche à part entière, tant expérimental qu'à l'aide des outils de simulation informatique.

Bertrand Laforge, physicien, maître de conférences à l'Université de Paris-VI, LPNHE Paris CNRS/IN2P3 - Université de Paris-VI et VII

A lire : « Ni Dieu ni gène », de Jean-Jacques Kupiec et Pierre Sonigo (Seuil, 2001) ; « A Chance Selection Model for Cell Differentiation », de Jean-Jacques Kupiec (in « Cell Death and Differentiation », volume 3, pp. 385-390, 1996 ; Rapports de DEA de Christophe Baron, David Guez, Bertrand Laforge et Mickael Martinez sur <http://lpnhe-atlas.in2p3.fr/people/laforge/index.shtml>