

Séance privée du 15 Janvier 2024

L'Évolution, comment ça marche ?

Philippe JEANTEUR

Professeur émérite Université de Montpellier
Correspondant émérite de l'Académie Nationale de Médecine

MOTS-CLEFS

Réplication de l'ADN, évolution naturelle, mutations, sélection, reproduction sexuée, évolution artificielle, génie génétique

RÉSUMÉ

Dans une première partie, nous rappellerons les grands principes qui régissent l'évolution naturelle à savoir la création de la diversité au sein d'une population suivie par un processus de sélection des plus aptes. Nous exposerons les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans la création de la diversité depuis les plus simples (mutations ponctuelles) jusqu'à l'apport décisif de la reproduction sexuée.

Dans une seconde partie, nous évoquerons quelques avancées technologiques fascinantes (génie génétique, thérapie génique) dans le domaine de la génétique moléculaire, ouvrant déjà la voie à une véritable évolution artificielle, pour le moment encore spéculative (mais pour combien de temps ?).

Introduction

Un phénomène qui se déploie sur des millions, voire des milliards d'années, ne peut manquer de susciter un premier questionnement : un tel processus doit bien s'inscrire sur une flèche temporelle partant d'une origine et orientée dans une certaine direction, voire une fin...

Faute de pouvoir remonter plus loin dans le temps, fixons cette origine à celle de l'univers c'est-à-dire le Big Bang il y a environ 13,8 milliards d'années. Le propos de cette conférence étant d'examiner les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans le monde vivant, et même plus précisément chez les organismes supérieurs dont nous pensons faire partie, cela suppose une continuité entre le monde minéral et le monde vivant tel que nous le connaissons.

Fort heureusement, il y a bien un consensus là-dessus. De la matière inerte à la matière vivante, ce sont les mêmes lois physiques et chimiques qui s'appliquent. Elles sont constituées des mêmes atomes, encore qu'en proportions différentes. Tout au plus, la chimie du vivant est-elle une chimie organique basée sur des composés carbonés et sur l'eau. C'est aussi et surtout une chimie des macromolécules qu'on appelle des polymères.

Cette chimie biologique est maintenant bien connue et s'est intégrée dans le cadre beaucoup plus large de la biologie moléculaire et cellulaire qui s'intéresse à ces molécules dans le cadre de leurs interactions fonctionnelles au sein de la matière vivante.

Rappelons les caractéristiques minima requises pour qualifier un organisme vivant puisque c'est de l'évolution du vivant qu'il va être question maintenant.

- Capacité à se reproduire à l'identique grâce à des molécules porteuses de l'information génétique (acides nucléiques, protéines).
- Existence d'un métabolisme permettant la réalisation de ces fonctions.
- Le tout confiné dans un volume séparé du milieu extérieur par une membrane.
- Enfin la capacité à évoluer. À noter que, dans son programme d'exobiologie de 1992, la NASA définissait la vie comme un système chimique auto-entretenu capable d'évolution darwinienne.

Les progrès de nos connaissances dans les mécanismes à l'œuvre au cours de l'évolution « naturelle », ont été tels qu'ils permettent maintenant une intervention directe de l'Homme sur ce processus, ouvrant la voie à une véritable évolution « artificielle ».

1. L'évolution naturelle

- Les premiers jalons ont été posés dès le milieu du XIX^e siècle par deux lois fondatrices :
- les lois de Mendel (1865) qui décrivent la transmission des caractères observables (phénotype) dont se réclame aujourd'hui encore la génétique classique également appelée génétique mendélienne. Nous n'y reviendrons pas.
 - la théorie de la sélection naturelle de Darwin (*L'Évolution des Espèces*, 1859) qui fonde la théorie de l'évolution.

Il fallut cependant attendre le milieu du XX^e siècle pour que l'apparition et le développement de la biologie moléculaire apportent le socle conceptuel et technologique sur lequel ont pu s'épanouir ces deux domaines de recherche, et bien d'autres encore....

1.1. L'évolution, c'est dans notre ADN

Le véritable coup d'envoi de la biologie moléculaire fut donné par la démonstration que l'ADN est le support chimique de l'hérédité (Avery, 1944). L'ADN avait ainsi acquis un double statut : celui d'une molécule « noble » en tant que constituant des gènes et d'une molécule « comme les autres » soumise aux mêmes lois de la chimie et de la physique qui pour l'occasion se sont regroupées sous le vocable de biologie moléculaire.

L'élucidation par Watson, Crick et Franklin, en 1953, de la structure de l'ADN en double chaîne a littéralement illuminé ce domaine de recherche en révélant que ces deux chaînes étaient auto-complémentaires et associées entre elles par des liaisons hydrogène spécifiques entre les bases Adénine et Thymine, d'une part, Guanine et Cytosine d'autre part. La conséquence de ce format est que la double hélice d'ADN contient une information redondante puisque la structure de chaque chaîne découle automatiquement de l'autre. Outre qu'une telle structure rend évident un mécanisme semi-conservatif pour la réplication de l'ADN, elle ouvre la possibilité qu'une lésion sur une chaîne puisse être réparée par référence à l'autre. L'ADN apparaît ainsi comme particulièrement robuste au contraire de l'ARN qui est en simple chaîne et extrêmement fragile. C'est d'ailleurs un des obstacles qu'il a fallu surmonter pour développer les vaccins à ARN.

Parallèlement à l'acquisition de ces concepts qui, soulignons-le, n'ont jamais été contredits depuis, les techniques de manipulation de l'ADN ont connu une véritable explosion au cours du demi-siècle écoulé. À titre d'exemple, nous ne citerons que le séquençage de l'ADN qui nourrit toutes les études sur l'évolution des espèces. La première séquence d'un être humain, aboutie en 2005 au terme de nombreuses années de recherches menées par des consortiums internationaux, a coûté de l'ordre du milliard de dollars. Aujourd'hui, n'importe qui (encore que ce soit interdit en France) peut faire séquencer son génome pour quelques centaines de dollars soit plusieurs millions de fois moins cher. Cette force de frappe ouvrait la voie à des programmes de séquençage massif

(des centaines de milliers de séquences individuelles) indispensables aux études sur la génétique médicale, la génétique des populations et l'évolution des espèces.

1.2. La loi fondamentale de l'évolution : La diversité précède la sélection (Ch. Darwin, *De l'Évolution des Espèces*, 1859). Comment générer cette diversité ?

Toute altération de l'ADN peut (mais pas obligatoirement) engendrer un organisme très légèrement différent susceptible d'être favorisé par la sélection. Nous nous attacherons en priorité aux altérations les plus simples, à savoir les mutations ponctuelles qui touchent la plus petite unité d'information génétique, à savoir le nucléotide, sans négliger les remaniements beaucoup plus importants, occasionnés par la reproduction sexuée et l'intégration de génomes viraux.

« L'évolution est une descendance avec modification » disait Darwin. Pour participer à l'évolution, toute modification du génome doit donc être héréditaire. La majorité des mutations se produisant au cours de la réplication de l'ADN, c'est ce processus qu'il faut décrire d'autant qu'il est très différent dans le cas de la reproduction sexuée.

1.2.1. La division cellulaire chez les procaryotes et les cellules somatiques eucaryotes (Figure 1)

Chez les procaryotes (organismes mono-cellulaires comme les bactéries ou les levures), la division cellulaire est la plus simple possible : la bactérie grossit, réplique son ADN et se coupe en deux bactéries-filles, chacune emportant une copie identique d'ADN, et ainsi de suite.... La descendance d'une bactérie unique est donc constituée de bactéries toutes identiques entre elles et à la mère. C'est ce qu'on appelle un clone. Le père n'a pas encore été inventé !

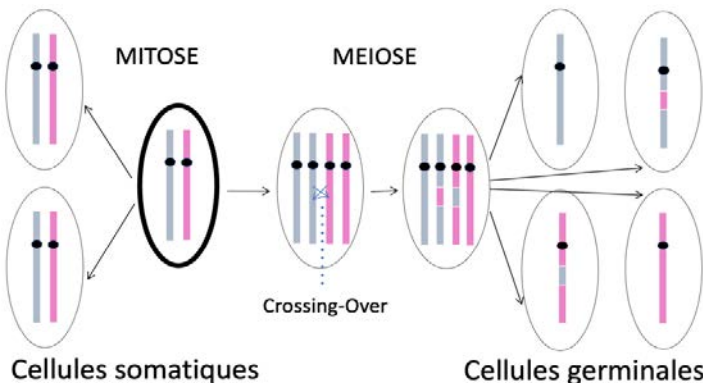


Figure 1 : Schéma comparatif de la division cellulaire dans les cellules somatiques (mitose, à gauche) et les cellules germinales (méiose, à droite)

Le mécanisme est très comparable dans les cellules somatiques d'un organisme supérieur (ce sont toutes les cellules du corps qui vont mourir avec lui, au contraire des cellules germinales qui lui survivront) (Figure 1 à gauche) sauf que chaque cellule contient deux chromosomes similaires (mais non identiques) provenant l'un du père (en bleu), l'autre de la mère (en rose). La division cellulaire se fait par un processus appelé mitose, au cours duquel chaque cellule donne naissance à deux cellules-filles identiques entre elles, et à la mère. C'est donc encore un clone. Le père existe mais ses chromosomes ne se mélangent pas avec ceux de la mère.

1.2.2. De l'erreur lors de la réplication à la mutation ponctuelle (remplacement d'un nucléotide par un autre)

Il s'agit du mécanisme le plus élémentaire de création de la diversité. Les mutations se produisent avant tout par le simple fait du hasard, suite à une erreur au cours de la réplication. Elles peuvent aussi résulter de lésions de l'ADN occasionnées par des facteurs environnementaux de nature physique (Soleil, rayons divers) ou chimique (tabac, etc...).

La réplication est extrêmement fidèle, puisque le taux d'erreur chez les animaux est de l'ordre d'un pour 100 milliards de nucléotides répliqués. Cela semble très peu mais c'est encore beaucoup, si on se rappelle que l'organisme humain contient environ $3,5 \times 10^{23}$ nucléotides pour une longueur totale équivalente à 600 fois la distance Terre-Soleil ! De fait, cela représenterait 60 milliards d'erreurs par jour pour les seuls globules rouges. Fort heureusement, il existe des systèmes de réparation extrêmement efficaces qui repèrent et corrigent la très grande majorité de ces erreurs qui ne deviennent donc pas des mutations.

1.2.3. De la mutation dans l'ADN à l'effet sur le phénotype, le chemin est encore long

En effet, toutes les mutations dans l'ADN n'entraînent pas un changement dans une protéine pour deux raisons. Tout d'abord, la plus grande partie (> 90%) du génome humain ne code pas pour une protéine et son rôle est encore largement inconnu.

De plus, le code génétique étant redondant (voir plus loin), il arrive que plusieurs codons se traduisent par le même acide aminé. Qu'une mutation ponctuelle transforme un codon en un autre synonyme sera sans conséquence sur la séquence, donc la fonction de la protéine.

Dans le cas où la mutation entraîne effectivement un changement dans la protéine codée, l'effet pourra être :

1. délétère voire létal, donc sans conséquence évolutive puisqu'elle ne sera pas transmise,
2. bénéfique d'où un rôle moteur dans l'évolution, ce qui nous intéresse ici,
3. avec des conséquences différentes selon que la mutation est dominante ou récessive,
4. soit délétère soit bénéfique selon l'environnement.

On peut citer deux exemples pour illustrer ce dernier point : les anomalies de l'hémoglobine et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Ces mutations sont délétères car invalidantes sous nos climats tempérés. En revanche, comme elles sont aussi délétères pour l'anophèle vecteur du paludisme, elles sont plutôt bénéfiques dans les pays chauds.

1.2.4. Un grand pas pour l'évolution : La reproduction sexuée

Dans les cellules germinales d'organismes sexués, la division cellulaire est beaucoup plus complexe : c'est la méiose. La figure 1 (à droite) illustre un point essentiel de ce mécanisme : l'échange de fragments d'ADN entre chromosomes d'origine paternelle (en bleu) et maternelle (en rose) par un mécanisme de « crossing-over » (en français, enjambement) qu'on peut observer directement au microscope électronique (Figure 2). Ce sont donc des remaniements chromosomiques d'une toute autre échelle que dans les cellules somatiques.



Figure 2 : Un exemple de crossing-over multiples durant la méiose (Kimball's Biology Pages)

1.2.5. Les rétrovirus, un moteur important de l'évolution

Les rétrovirus sont une classe particulière de virus à ARN qui, une fois à l'intérieur de la cellule infectée, fabriquent une copie ADN de leur génome qui va pouvoir s'intégrer dans les chromosomes cellulaires et s'y perpétuer. À noter que les coronavirus comme le Sars-Cov2 responsable de la Covid 19 ne possèdent pas cette capacité et ne peuvent donc être suspectés de modifier notre génome.

Il n'en reste pas moins qu'environ 8% de l'ADN de notre génome est d'origine rétrovirale. Loin d'être délétères, ces rétrovirus nous ont apporté de nouvelles fonctions qui contribuent positivement à notre évolution.

1.3. Deux facteurs importants de la génétique des populations : l'effet fondateur et la notion de co-évolution

Lorsqu'un très petit nombre d'individus se trouve isolé (géographiquement par exemple) à partir d'une population plus grande, la consanguinité qui en résulte entraîne à la fois une diminution de la variation génétique et une accélération de la dérive génétique. C'est ce qu'on appelle l'effet fondateur.

Par ailleurs, aucune espèce n'évoluant indépendamment, il s'agit en fait d'une co-évolution sur laquelle pèsent de nombreux autres facteurs :

- environnement physique, chimique, etc...
- environnement par d'autres espèces, qu'il s'agisse de proies ou de prédateurs,
- mais aussi d'échanges de matériel génétique entre partenaires sexuels qui introduit un facteur de préférence sexuelle,
- ou encore l'apport des rétrovirus dans toute leur diversité.

2. L'évolution artificielle

2.1. La révolution du génie génétique

Les techniques de génie génétique (manipulations génétiques, recombinaison *in vitro* sont d'autres vocables tous synonymes) ont fait sauter un verrou réputé inviolable : ils ont aboli la barrière d'espèce. Il est maintenant devenu possible d'introduire des fragments de n'importe quelle origine d'une espèce vers une autre. Chez les organismes à reproduction non sexuée comme les bactéries, cela se fait très couramment et très facilement.

2. 2. Thérapie génique somatique, transgénèse et OGM

Si la thérapie se limite à guérir un organe malade chez un individu donné, on parlera de thérapie somatique. Elle consiste à introduire un gène thérapeutique dans les cellules de l'organe malade où il est absent ou déficient. Cette thérapie connaît maintenant des succès avérés. La transmission de la correction se fait bien verticalement de cellule-mère à cellules-filles, mais elle reste confinée à l'organe malade. Toutefois, la guérison ne touchant pas les cellules sexuelles, elle ne se transmet pas à la descendance de l'individu et ne saurait donc participer à l'évolution.

Grâce à tout l'arsenal technologique développé au cours des dernières décennies, il est devenu possible de créer des organismes génétiquement modifiés (OGM) artificiellement et de façon héréditaire. Chez les organismes supérieurs à reproduction sexuée (mais pas l'Homme), la création de lignées dites transgéniques est aujourd'hui

très banale. Les premières souris transgéniques surexprimant l'hormone de croissance datent de 1982 (Figure 3).



Figure 3 : Souris sauvage (en bas) et souris transgénique pour l'hormone de croissance (en haut).
Source Institut Pasteur

2.3. Thérapie génique germinale chez l'homme

La création d'animaux ou de plantes transgéniques relevait bien déjà d'une logique de thérapie germinale.

Toutefois, la procédure jusqu'à ces dernières années était très longue et complexe au point que son application à l'homme, indépendamment de toute considération éthique, était totalement inimaginable. Aussi un consensus pour la bannir s'est-il imposé très facilement.

La situation a dramatiquement changé avec la découverte du système CRISPR-Cas9. Ce système, vulgarisé sous le nom de ciseaux moléculaires, associe un court morceau d'ARN capable de reconnaître une séquence précise d'ADN (par exemple une mutation) pour y diriger la coupure par la protéine Cas9 suivie de son remplacement par la séquence normale. Cette découverte a considérablement simplifié les approches de thérapie génique somatique. Mais surtout, elle a rendu possible la modification de la lignée germinale et a donc ouvert l'accès à une évolution artificielle contrôlée par l'Homme.

Si la capacité à assurer la transmission héréditaire d'une modification génique ouvrant la voie à l'éradication d'une maladie génétique dans la descendance est *a priori* bénéfique, elle autorise également tous les abus ou fantasmes comme le transhumanisme ou l'eugénisme et soulève donc de graves problèmes éthiques qui pour l'instant, en France notamment, maintiennent encore l'interdiction de toucher à la lignée germinale.

2.4. Le forçage génétique (gene drive en anglais)

Dans ce qui précède, nous n'avons envisagé le système CRISPR-Cas9 que comme un outil à usage unique injecté dans l'œuf fécondé pour y introduire un gène correcteur. Pour aller plus loin, on peut introduire le gène CRISPR-Cas9 avec le gène correcteur de façon stable dans les deux chromosomes d'un des parents (on ne parle pas ici de l'espèce humaine) où il sera établi définitivement dans sa lignée germinale. Ainsi, à chaque cycle de reproduction sexuée, le gène CRISPR-Cas9 « convertira » chaque nouveau partenaire en y introduisant l'ensemble gène correcteur-CRISPR-Cas9. On aboutira donc à une propagation extrêmement rapide du gène correcteur par rapport à ce qu'elle serait par une transmission mendélienne classique.

Un exemple d'application du forçage génétique pourrait être l'éradication de la malaria par modification des moustiques vecteurs pour les rendre incapables de transporter le parasite, ou encore en rendant les femelles stériles.

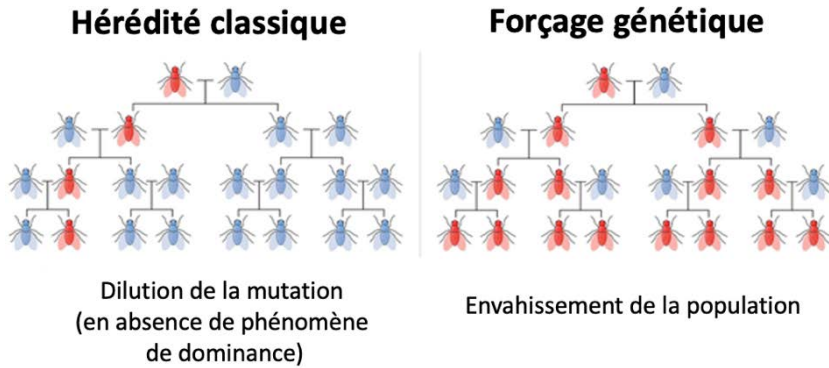


Figure 4 : Comparaison de la transmission mendélienne classique avec le forçage génétique

Le pouvoir disséminateur du forçage génétique fait entrevoir la possibilité (ou le risque ?) d'éliminer rapidement une population entière, ce qui soulève de graves problèmes éthiques et environnementaux, d'où les grandes réserves que rencontre l'application de cette technologie.

2.5. Évolution dirigée in vitro

Au stade actuel de la recherche dans ce domaine, il s'agit de créer une protéine nouvelle (par exemple capable d'attaquer un nouveau substrat) mais apparentée à une protéine existante (spécifique d'un substrat voisin connu).

La procédure pourrait comporter les étapes suivantes :

1. isolement de l'ADN codant pour la protéine de départ (ou d'une région particulière de celui-ci),
2. introduction de cet ADN dans un organisme à renouvellement rapide (une bactérie par exemple),
3. mutagenèse ciblée pour obtenir un grand nombre de mutants,
4. sélection des premiers possédant un faible niveau de l'activité recherchée,
5. répétition de ce cycle de façon à augmenter progressivement cette activité.

2. 6. Vers un nouveau code génétique

Du fait de sa redondance pour certains acides aminés, le code génétique permettrait de « sacrifier » un codon redondant pour y introduire une nouvelle base en plus des quatre naturelles. Ce nouveau codon pourrait alors être assigné au codage d'un nouvel acide aminé n'existant pas dans la nature. Les perspectives sont immenses mais on ne peut guère attendre les premiers résultats concrets avant une voire plusieurs décennies.

Conclusion

Si la notion d'évolution par sélection naturelle remonte à plus de 160 ans, tous les mécanismes moléculaires évoqués dans cet exposé ont été élucidés en moitié moins de temps, si l'on prend comme point de départ l'identification de l'ADN comme support de l'hérédité. Les progrès réalisés pendant cette période sont rien moins que vertigineux. Le vertige est encore plus grand si l'on essaie de regarder vers l'avenir puisque l'espèce humaine s'est maintenant donné les moyens d'agir sur sa propre évolution à des échelles

de temps tellement raccourcies qu'un individu né au tournant de XXI^e siècle a toutes les chances d'en être le témoin. La technologie du génie génétique ayant déjà aboli la barrière d'espèce réputée infranchissable, les scénarios les plus inconcevables deviennent accessibles à l'imagination. Le système CRISPR-Cas9, par exemple, rend techniquement possible la manipulation de la lignée germinale chez l'homme qui ne se heurte plus maintenant qu'à des interdits d'ordre éthique. Quant à l'extension du code génétique qui pourrait amener à créer des organismes vivants chimiquement différents, cela constituerait un aiguillage dans l'évolution dont il est impossible d'entrevoir les conséquences.

Annexe Mécanisme de l'expression des gènes

Pour être transmise aux générations suivantes, tous nos gènes, tout le savoir-faire de notre espèce est numérisé sous forme d'ADN et reste localisé dans le noyau des cellules comme autant de livres dans une bibliothèque. L'ADN par lui-même ne sait rien faire. Il contient passivement les plans de toutes les protéines propres à la cellule, mais ce sont celles-ci qui « font le travail ». Or, la synthèse des protéines se faisant exclusivement dans le cytoplasme des cellules, il faut donc que l'information y soit transportée sans pour autant quitter le noyau. Chaque gène ayant reçu l'ordre de s'exprimer fait l'objet d'une copie sous forme d'ARN messager qui va être transportée dans le cytoplasme pour y programmer la synthèse de la protéine correspondante.

Reste encore un problème à résoudre : les acides nucléiques, ADN ou ARN, utilisent un alphabet à 4 lettres (les quatre bases ou nucléotides) alors que les protéines s'écrivent avec 20 acides aminés. Tous les organismes vivants utilisent un code génétique universel qui associe un triplet de trois bases appelé codon (donc 64 possibilités) à un acide aminé. Ce code est donc largement redondant et certains acides aminés sont codés par plusieurs (jusqu'à 6) codons synonymes.

Figure 5 : Code génétique. 60 codons codent pour 20 acides aminés (en bleu), plus le codon initiateur AUG (en vert) et les 3 codons Stop (en rouge).

UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop
UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly