

# Identité et biologie

JEAN VANDENHAUTE  
*Université de Namur*

*C'est la mémoire qui fait votre identité ;  
si vous avez perdu la mémoire,  
comment serez-vous le même homme ?*  
Voltaire

## Avant-Propos

Au terme « identité » la dernière édition de l'*Encyclopedia Universalis* n'offre pas moins de 50 entrées, soit à peu près moitié plus que le nombre qu'on peut trouver aux rubriques « liberté » ou « intelligence ». Si l'on considère le signe « égal » ou « identique » comme l'expression la plus concise de cette notion, à l'évidence riche, on réalise que son usage implique l'exercice de la comparaison ; l'identité ne peut être entérinée que si les termes qui sont comparés ne révèlent aucune différence ou si, s'agissant d'un seul objet, celui-ci ne présente aucune altération d'une observation à une autre. L'identité suppose unité, intégrité et constance. Cette permanence ou immuabilité des caractères propres<sup>1</sup> d'un objet conditionne la possibilité de le reconnaître, de le distinguer ou encore de le discriminer au sein d'un grand nombre. La discrimination entendue ainsi n'est que l'exercice qui conduit à reconnaître distinct ce qui l'est, sans que ce terme n'évoque la moindre connotation négative.

---

1. Notons que ces concepts d'identité et de constance ne se rapportent strictement qu'à un monde virtuel où régneraient la « forme » et l'« essence » spécifiques. Les objets réels de la nature ne se révèlent jamais identiques à d'autres ni même, dans le temps, à eux-mêmes pour peu qu'on emploie le moyen d'investigation approprié pour les examiner.

S'agissant de la personne humaine il en va tout autrement : l'identité est alors généralement perçue comme un bien personnel fondamental et si on veut bien se discriminer on n'acceptera pas de l'être par autrui. Assimilée au « moi » l'identité en devient une *valeur* inaliénable revendiquée et défendue parfois âprement. « Ma » différence, vraie ou supposée, deviendra aisément la source, cette fois, d'une discrimination prétendant répondre à une échelle de valeurs : certains seront « supérieurs » et d'autres « inférieurs » comme dans ce « Meilleur des Mondes » de Huxley où il était bienvenu d'être un « alpha positif ». Pour illustrer combien ce glissement de sens de « différent » vers « inégal » est banal, il suffit de se rappeler comment est généralement entendue l'affirmation « *Je ne suis pas comme ceux-là !* ». Le merle blanc, hors norme, n'est pas accepté au sein de congénères « normaux » ! Lorsque la mise en évidence de la différence se drape dans le manteau de la science, la ségrégation en castes qui l'accompagne souvent semble acquérir une légitimité. Le régime nazi l'avait bien compris qui avait cherché, et malheureusement obtenu, la caution de nombreux biologistes pour affirmer la prééminence d'une race, d'un *übermensch*<sup>2</sup>. Afin d'éviter ces dérives, on entend affirmer que le concept de race, utilisé par ailleurs banalement pour désigner des catégories de variants au sein de toutes les espèces du monde vivant n'aurait curieusement, pour la seule espèce qui est la nôtre, aucune pertinence scientifique ! L'intention poursuivie en interdisant l'utilisation de ce concept à propos de l'humanité est certes louable, mais confondre le racisme avec ce qui en serait la cause supposée, les races, est aussi bien imprudent<sup>3</sup>. En effet, si on croit devoir convoquer la science au secours d'un comportement éthique qui se veut respectueux d'autrui, qu'en sera-t-il s'il advenait demain que cette même science « découvre » l'existence de races humaines *bona fide* ? Nationalisme, racisme et xénophobie se nourrissent comme nous le verrons d'une incompréhension de ce que la science signi-

2. Dès le 14 janvier 1933 fut promulguée en Allemagne la « Loi sur la transmission des maladies héréditaires » et en avril de la même année la loi sur « la rénovation du corps des fonctionnaires ». Le but était d'éradiquer les individus jugés « différents » (de l'identité désirable). Zoologistes, généticiens, l'ensemble du corps médical allemand, psychiatres en tête, y contribuèrent massivement à des titres divers.
3. Le biologiste a toutes les raisons de réprouver cette stratégie de déni des différences ; il sait mieux que quiconque que la vie n'est là que par la raison qu'elle est variation et que la reproduction elle-même est tout sauf une réédition à l'identique. La différence ou l'imperfection n'est pas une faute. Elle serait plutôt une « *felix culpa* » en quelque sorte, puisque l'uniformité, la pureté interdit l'adaptation et signe dès lors inmanquablement l'arrêt de mort, l'extinction, de tout rameau de vie. Elle a été et est toujours le prix à payer pour la survie ... de la vie.

fie lorsqu'elle tient deux organismes pour « différents » ; nier la différence au lieu d'expliquer ne résout pas plus le problème que de dévisser un fusible témoin.

Mais pourquoi un généticien signe-t-il ces lignes sur un sujet qu'il est de la vocation des philosophes, sociologues, voire psychologues et éthiciens de traiter ? C'est que la pérennité ou constance et la différence ou variation des caractères du vivant, dont on vient de dire le lien avec l'identité, sont en fait au cœur de sa discipline. Le biologiste ne peut nommer que si les « caractères » du vivant sur lesquels il appuie son identification présentent une certaine *constance*. Sans celle-ci la reconnaissance et le regroupement de tel organisme avec d'autres semblables sous un même nom, une même identité seraient vains. Du reste Linné, auteur de la nomenclature binomiale latine (*Canis lupus*, *Quercus niger*, *Homo sapiens*...), disait sans modestie de lui-même : « *Deus creavit, Linnaeus disposuit* <sup>4</sup> » ce qui illustre bien que c'est sa vision créationniste et donc fixiste du monde naturel qui l'autorisait à produire avec confiance un classement, tout aussi fixiste. Mais le biologiste sait aussi depuis Darwin que le regard fixiste sur la vie est comme un arrêt sur image d'un film. Il y a bien une certaine *constance* derrière le nom donné à un « type » vivant, mais la *variation* est omniprésente : variation entre individus, variation au niveau d'un même individu au cours du passage du temps, mais aussi variation si on regarde une population d'individus de même espèce, cette fois sur un temps long couvrant de nombreuses générations successives. Parler de *Homo sapiens* ou de *Canis domesticus* alors que la diversité au sein de chaque espèce est extraordinaire, n'est-ce pas abusif ? Darwin avait bien compris que le vivant était marqué par une histoire, celle tout individuelle de son développement, la petite histoire qui le rattache à ses ascendants directs, et enfin la grande histoire qui se « déroule » (*evolve*) à travers les âges, c'est-à-dire l'Évolution<sup>5</sup>. Si Darwin accepte, comme les fixistes (et comme le font encore de nos jours tous les taxonomistes) de désigner des catégories d'un seul nom et de gommer apparemment de ce fait la *variation* au bénéfice d'une *constance* qui, en réalité, n'est pas, c'est pour des raisons pragmatiques<sup>6</sup> et il s'en explique lui-même très bien. Ainsi à propos de la notion d'« espèce », terme qui figure pourtant au titre

4. « Dieu crée, Linné ordonne ». Linné était créationniste comme il était d'usage de son temps.

5. La biologie moderne étudie ensemble ces aspects sous l'intitulé de la discipline nouvelle « Evo-Devo ».

6. Le nom accordant cette « identité » spécifique permet à la biologie d'être science, c'est-à-dire étude et connaissance du « général » plutôt que de l'individuel ou de l'anecdotique.

même de « L'Origine des Espèces », Darwin écrit sans ambiguïté : « ... je considère le terme espèce comme appliqué arbitrairement, par pure commodité, à un ensemble d'individus se ressemblant de près ; et qu'il ne diffère pas essentiellement du terme variété, qui ... est aussi appliqué pour des raisons de pure convenance, et tout aussi arbitrairement ».

Mais Darwin ignorait tout des mécanismes de la constance et de la variation des caractères puisqu'ils n'allaient être dévoilés que plus tard par la génétique. Les gènes, nous explique la génétique, recèlent l'origine de la constance, transmise avec eux à la descendance : il n'y a pas de transmutation d'un cheval en licorne ou dragon. Et cependant il n'y a pas immu(t)abilité absolue puisque le gène peut muter ce qui assure la variation héréditaire sans laquelle il n'y aurait pas d'évolution<sup>7</sup>. Dès lors, l'identité génétique, dans la mesure où les gènes sont définis comme la source ou les « déterminants » des caractères selon l'appellation de Mendel, n'est-elle pas le fondement véritable de la classification ? Et la « définition génétique » auréolée de toute la connaissance de l'ADN avec la précision moléculaire – à la base près – qu'elle apporte n'est-elle pas aujourd'hui en passe – à juste titre – de s'imposer comme l'aune ultime à laquelle se référer s'agissant d'identité biologique de tout organisme, l'homme inclus ? La génétique n'est-elle pas de nature à jeter un jour nouveau – objectif – sur la question de l'identité des personnes ?

Tenter de rendre compte de ce que dit effectivement la « génétique » et ce qu'elle ne dit pas, semble un préalable indispensable à une réflexion plus profonde sur le sujet. Ce sera notre propos dans cet essai. Nous passerons d'abord en revue le concept classique de gène<sup>8</sup>, déterminant du caractère selon la célèbre proposition : « one gene, one enzyme, one trait ». Ensuite nous expliquerons que le « déterminant » ou gène, en quelque sorte, ne « fait » rien par lui-même et que l'essence du phénotype est – pour un génotype donné – en large part *déterminé* aussi par les interactions avec le milieu et par les boucles d'interaction produites. Cette part non génique peut être désignée de épi-gé-

7. L'évolution n'est autre que l'alternance « constance-variation-constance ». Une population d'organismes de l'espèce A perdure un temps jusqu'à ce qu'une variation représentée par des individus en son sein prenne le dessus, donnant une nouvelle variété ou espèce A' ou A'' laquelle va se multiplier avec constance jusqu'au succès dans de nouvelles conditions d'un nouveau variant A''' ou B.
8. Nous avons consacré un article à « Le gène, concept et objet » *Rev. Quest. Scient.*, 171 : 7-28 (2000)

nique ou « épigénétique »<sup>9</sup>. Enfin, partant de ce dernier point de vue, nous nous interrogerons sur le déterminisme ou les failles du déterminisme de caractères phénotypiques particuliers, les « comportements », lesquels peuvent être non seulement très élaborés mais surtout, dans le cas de notre espèce, conscients et « voulus ». En filigrane de cette réflexion sur les interactions milieu-gènes dans la sphère de nos comportements voulus, surgit la question : fait-on son « identité » (épigénétiquement) ou (et ?) la *subit-on* (génétiquement)?

Pour le lecteur complètement néophyte en biologie nous donnons ci-dessous (fig. 1) une vue schématique et synthétique des concepts et des mécanismes centraux (génétique, épigénétique, Evo-Devo, mutation, différenciation) auxquels nous venons de faire référence et que nous utiliserons par la suite.

Comme l'illustre la fig. 1, la *constance* génétique de l'identité spécifique (homme, papillon, serpent...) d'un œuf  $\omega$  est inscrite dans son ADN qui sera transmis à l'identique à toutes les cellules de l'organisme (mitoses) au cours de son développement (*Devo-*). La *variation* des cellules au cours du développement (différenciation tissulaire et différenciation des connectivités dans le cerveau) n'est pas dans l'ADN mais est épigénétique. La variation génétique survient par la mutation (rare) de l'ADN<sub>pm</sub> de chaque parent et par la recombinaison<sup>10</sup> (fréquente). Elle affecte les cellules reproductrices (méiose) et elle est la condition de la variation transgénérationnelle ou évolution de la forme (*Evo-*). En résumé : (i) Le développement progressif de la « forme », de l'identité, est génétique mais aussi non génétique : la différenciation des cellules composant les divers organes de l'embryon et de l'adulte n'est pas due à des différences de gènes mais à des influences externes aux gènes (épi-géniques) (1° flèche zig zag à gauche de la fig. 1) (ii) Cette différenciation est *constante* dans le sens qu'elle est très généralement irréversible. (iii) La différenciation neuronale (2° flèche zig zag à droite de la fig. 1) consiste en l'apparition de connexions

9. Gène et génétique sont usuellement assimilés alors que historiquement et étymologiquement ils sont bel et bien distincts comme cela a déjà été relevé maintes fois (voir p.ex. « Le piège des mots » in « Comprendre l'Évolution » De Boeck, pp. 281-2, 2009). On ne sera dès lors pas étonné que le terme « épigénétique » cumule les difficultés de sens.
10. La recombinaison ou brassage entre chromosomes appariés se fait donc au cours de la méiose chez chaque parent entre son ADN<sub>p</sub> et son ADN<sub>m</sub> (lesquels sont en fait d'origine grand-parentale puisqu'il les a reçus lui-même de ses parents : l'ADN<sup>2</sup> est pour moitié ADN<sub>m</sub> qui lui-même est un produit de recombinaison et de mutation de l'ADN<sup>1p</sup> et ADN<sup>1m</sup>)

particulières<sup>11</sup>. Cette connectivité a des propriétés de *constance* et de *variation* (respectivement la « mémoire » et la « plasticité » neuronales).

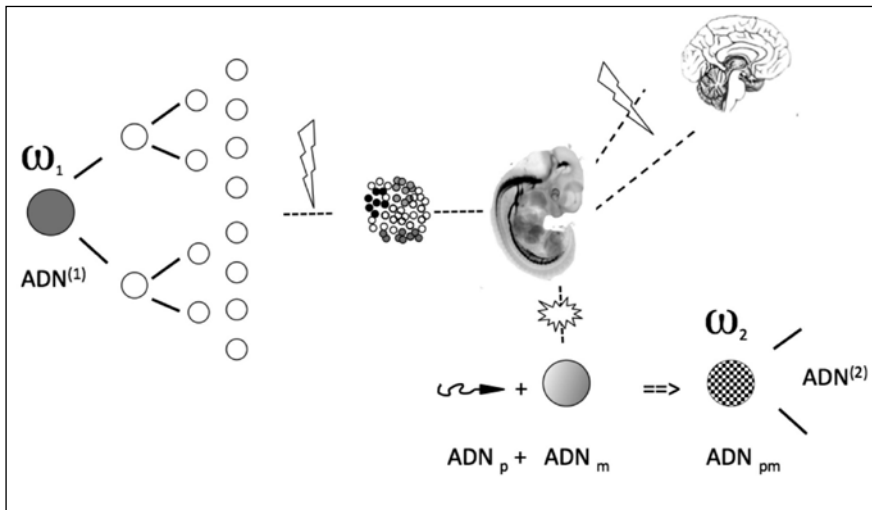


Fig.1. Schéma d'ensemble illustrant la source de la constance et de la variation de la forme ou de l'identité du vivant.  $\omega$  : œuf fécondé (de génération 1 ou 2); O, cellules de l'embryon en développement; ⚡, variation épigénétique (influence du milieu « sur » mais pas « dans » le génome), ✨, variation génétique (recombinaison ou mutation du génome); au centre on trouve un embryon en formation avec des cellules différenciées (teintes différentes) et un fœtus où les organes apparaissent; en haut le cerveau développé;  $ADN_m$ , la moitié maternelle de l' $ADN^{(1)}$  de l'œuf de départ ( $\omega_1$ ) transmise par l'ovule (O) et  $ADN_p$ , l'autre moitié venant du père via le spermatozoïde ( $\rightarrow$ ). Leur somme, aux mutations près (rares) survenues en chemin, se retrouve dans l'œuf  $ADN_\omega$  et ensuite – à l'identique<sup>12</sup> – dans toutes les cellules de l'organisme (2) qui en est issu; les traits pointillés (---) indiquent le déroulement du temps du développement différentiel (explications dans le texte).

11. Les neurosciences et notamment les psychologues utilisent depuis longtemps le terme « épigénétique » pour désigner « l'épigénèse » ou la différenciation du cerveau Petronis *et al.* *Psychiatric epigenetics: a new focus for the new century*. *Molecular Psychiatry* 5:342–346(2000).
12. Des mutations sporadiques peuvent hélas causer des problèmes (tumeurs,...)

## Les bases moléculaires du déterminisme d'un caractère biologique

### Un modèle bactérien simple : l'operon

La question de la nature et de l'origine de ce qui caractérise un organisme et permet d'en reconnaître l'identité rejoint le questionnement des philosophes sur la « forme » et la distinction entre la réalité permanente d'une chose et ce qui est contingent et particulier. Disons, pour notre part, que le naturaliste comme le généticien ou l'embryologiste n'ignorent pas que le vivant est un système complexe, mais ils ont convenu de le considérer comme une somme d'éléments analysables discrètement : ses caractères. Ceux-ci incluent tous les attributs structurels et fonctionnels de l'ensemble et de ses parties... en somme, tout ce qui peut *apparaître* à l'examen et que le biologiste appelle le « phénotype »<sup>13</sup>. Cette « forme » n'est donc pas *l'essence*. Analyser l'identité d'un vivant ne serait dans ce cadre rien d'autre que l'analyse, pas à pas, de chacun de ses caractères. Mais on peut aussi s'intéresser à ce qui *détermine* l'apparition des caractères. Ces « déterminants » se rapprochent davantage de l'essence. La « forme » qui apparaît est déterminée par, ou est l'expression de, « l'information » cachée. La forme serait le phénotype et l'information le génotype. Toute la question de la génétique est la relation entre le génotype et le phénotype. Voyons comment l'expliquer simplement en considérant d'abord un seul caractère, supposé isolé, d'une cellule.

### Le déterminisme du gène

La figure 2 illustre ce qu'on a appelé le « dogme central de la biologie moléculaire ». On voit que l'ADN est composé de quatre motifs chimiques de base<sup>14</sup> (A, G, T, C) sur deux chaînes parallèles construites selon la règle de complémentarité de la liaison de ces motifs ou « bases », en paires A-T et C-G. L'information dont nous parlions ci-dessus, encryptée dans l'ordre ou « sé-

13. Phénotype a la même racine que « phénomène » c'est-à-dire « qui apparaît ». Pour l'observateur humain, animal visuel (et pas spécialement olfactif par exemple), nombre de gènes furent révélés par des phénotypes perceptibles à la vue. Mais le phénotype dans son sens large comprend tous les caractères, toutes les propriétés qu'elles soient morphologiques, physiologiques, psychologiques etc.
14. Qu'on appelle curieusement (et abusivement du point de vue chimique) les « bases ».

quence» des bases d'une certaine longueur d'ADN constitue un «gène» (ex. le gène de droite/right  $G_R$  sur la fig. 2). Celui-ci peut être transcrit en un brin d'ARNm contenant cette même information de séquence. Cet ARNm peut à son tour être traduit ou décodé en une séquence de motifs chimiques appelés acides aminés. Le dogme exprime un flux orienté d'information. L'information transférée linéairement depuis l'ADN dans l'assemblage des acides aminés devient tridimensionnelle : la structure adoptée, qu'on nomme la protéine, a des propriétés chimiques dont l'effet ultime assure un «trait» ou caractère qu'on appelle phénotype ou plus justement «caractère» phénotypique. Une délétion d'un gène supprime la protéine et donc toutes les fonctions ou caractéristiques qui en dépendent.

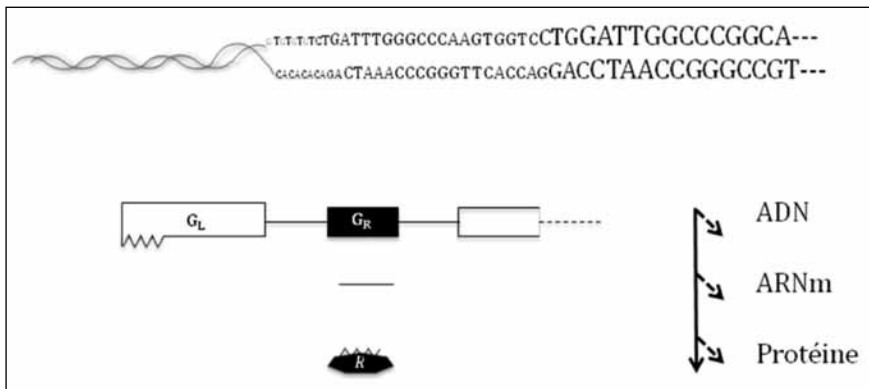


Fig. 2. De l'ADN à la protéine. L'ADN bicaténaire (au-dessus) est contenu dans le chromosome où il est en interaction avec des protéines symbolisées sur le schéma par un ombrage de la double hélice<sup>15</sup>. Deux gènes ( $G_L$ ,  $G_R$  pour left et right) sont contenus dans la région d'ADN considérée (un 3<sup>e</sup> est seulement ébauché). Un gène (ici  $G_R$ ) est transcrit en ARNm (ARN «messenger» : trait horizontal ———). Les ARNm sont traduits en protéines (ex.  $R$  symbolisée par un ovale plein avec un domaine particulier en zigzag lui permettant une interaction cognitive avec une région amont du gène  $G_L$ ). Les étapes de l'expression génétique schématisées sur la figure sont en accord avec le «dogme» central de la biologie moléculaire (à droite : flèche verticale)<sup>16</sup> (autres commentaires dans le texte).

15. Chez *E. coli* ces protéines (H-NS pour histone like nucleoid structuring) sont assez éparées. Chez les eucaryotes les histones forment avec l'ADN une véritable structure appelée chromatine.
16. Les flèches divergentes pointillées représentent des variantes (*DNA splicing* et modification, *RNA splicing* et modification, *protein splicing* et modification) rencontrées chez les cellules eucaryotes ou «supérieures».



Une mutation simple comme le changement d'une base dans la séquence du gène ADN modifiera la séquence de l'ARNm copie du gène et pourra modifier la séquence des acides aminés composant la protéine correspondante. La chaîne de transfert de l'information est altérée et la protéine produite peut voir sa structure, son reploiement dans l'espace, et dès lors aussi ses propriétés, altérés : par exemple, une fonction peut disparaître, être modifiée, d'autres fonctions de la même protéine être ou non changées, le changement protéique peut même faire apparaître une nouvelle propriété qui peut être « utile » à la cellule qui en serait pourvue. Voilà donc le chemin du gène au caractère, chemin au cours duquel des aléas peuvent survenir (à commencer par des changements dans l'ADN). Le dogme exprime donc le transfert de l'information pour les caractères ou traits depuis le génome (le génotype) jusqu'au phénomène (phénotype). Tout ce qui précède peut être assez bien résumé et compris par la métaphore du texte composé de caractères et signifiant *in fine* une histoire... mais le travail du copiste (la reproduction du vivant) ne se fait pas sans modification du texte : des pertes ou des gains de sens peuvent apparaître. En outre, la chaîne d'information aboutissant à la protéine peut aussi donner un résultat altéré non parce que le texte, c'est-à-dire la part « génique », présenterait une mutation, mais parce que ce texte, au demeurant correct, serait en raison précisément du contexte c'est-à-dire de conditions « épi-géniques », mal lu... Parlons à présent de ce « contexte », qui est « en sus » du niveau génique et qu'on désigne de « épi-génique »<sup>17</sup>.

### Le déterminisme du milieu

La flèche verticale à la fig. 2 suggère un déterminisme linéaire direct « du gène au caractère » mais, en réalité, l'apparition d'une protéine, effecteur d'un caractère, implique une large contribution contextuelle extérieure à l'ADN. La figure 3 (partie supérieure de A à D) illustre ce que nous en savons chez la bactérie (*E. coli*) dans le cas paradigmatique de l'opéron lactose, comme l'ont appelé Jacob, Monod et Lwoff. Les gènes gauche/left et droit/right de la figure sont, dans le cas de l'opéron, respectivement celui de la lactase ( $G_L$ ) et celui du répresseur ( $G_R$ ).  $G_L$  code la protéine lactase *L* (enzyme de digestion du lactose

17. « en sus, au delà ou à côté du gène » se dit « épigénique » mais aussi « épigénétique ». Voir à ce sujet la note 9 et Vandenhautte, J. *À propos de la référence à la génétique et à l'épigénétique dans la vision de Christian de Duve sur l'avenir de notre espèce*. Rev. Quest. Sci. **181**: 215-236 (2010)

ou sucre du lait) dont dépend donc le caractère cellulaire « capacité de digérer le lactose ». On voit (en A) que la protéine  $R$ , produit de  $G_R$ , se lie à  $G_L$  rendant le gène  $G_L$  muet;  $G_R$  est dit pour cela le gène répresseur de  $G_L$ . En condition de répression, le phénotype de la cellule est, pour le biochimiste, « absence de  $L$  (lactase) » ou « non digestion de lactose ». Au contraire, si du lactose rentre dans la cellule, la protéine répresseur  $R$  est transconformée (fig. 3 B) au contact du lactose et, en raison de cette modification de sa structure, devenue incapable de se lier à  $G_L$ .  $G_L$  ne sera pas réprimé (condition dite de « dérèpression ») et de la lactase sera produite entraînant la digestion du lactose en glucose et galactose. Le lactose va diminuer et éventuellement disparaître avec pour conséquence rétroactive que l'on revient au *statu quo ante* (en A).

## Entre le gène et son milieu, l'existence de boucles

### Boucle et caractère adaptatif individuel et transitoire

L'image en D (fig.3) illustre une boucle négative (soit un nombre impair, ici 3, de rétroactions négatives ou *feed-back* FB<sup>-</sup>) dans le système operon lactose. Dans certains cas<sup>18</sup> elle peut induire l'oscillation (fig. 3 D bas) entre activité/inactivité du gène  $G_L$  c'est-à-dire l'oscillation phénotypique lactase<sup>+</sup>/lactase<sup>-</sup>. La régulation se joue entre milieu et gène : elle est en fait épigénétique. Les gènes sont toujours là, inchangés, et si le phénotype de l'organisme change de  $[\text{lac}^+]$  à  $[\text{lac}^-]$  c'est en raison du milieu (externe et interne, y inclus les autres gènes et leurs produits) et non de mutations.

18. On ne rentre pas ici dans les explications plus élaborées de l'évolution dynamique des systèmes. La boucle négative est condition nécessaire mais pas suffisante pour observer une oscillation soutenue (on lira à ce sujet avec intérêt le beau livre de A. Goldbeter « La vie oscillatoire » récemment paru chez Odile Jacob et dont la recension par A. Mahwin peut être trouvée dans un numéro précédent de la revue). RQS 182 (4) 2011 – pp. 450-452.

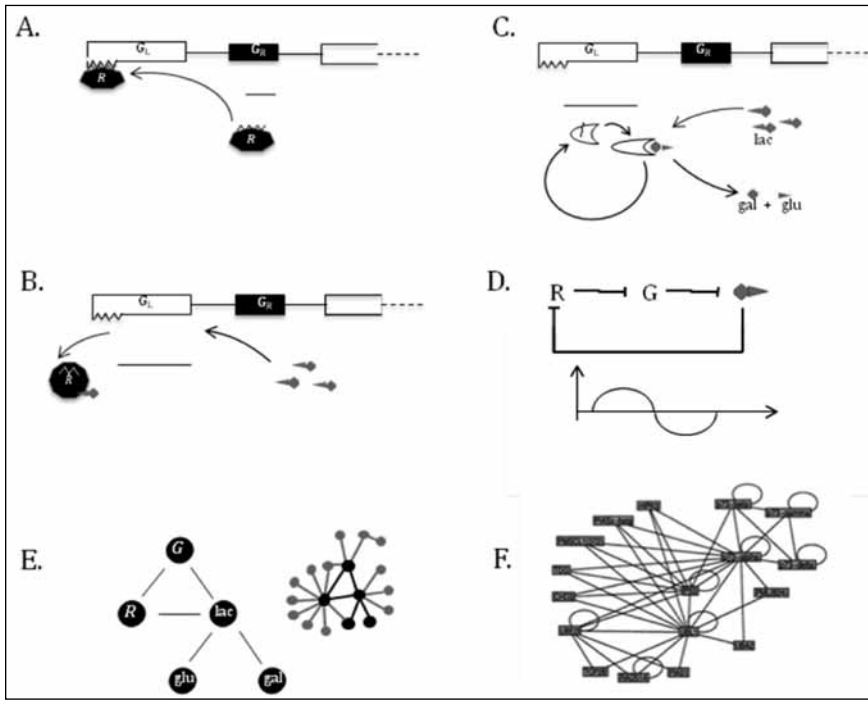


Fig. 3. Le contexte ou déterminisme environnemental de l'action du gène. En haut, de A à C la régulation de l'activité de l'opéron lactose. En bas en D à F, le gène dans un réseau d'interactions. Si dans l'environnement interne, la protéine  $R$  est présente, celle-ci se colle par une région (symbole zigzag du répresseur) à un site (symbole zigzag du promoteur) du gène  $G_L$ , de ce fait, n'est pas transcrit (répression). Si dans l'environnement externe (en B) apparaît en quantité suffisante la molécule lactose ( $\rightarrow$ ), celle-ci pénètre dans l'environnement interne et se lie à  $R$  qui se transforme. Son site de reconnaissance dans le complexe  $R$ - $\rightarrow$  n'est plus capable de se lier à  $G_L$ , lequel peut dès lors (en C) être transcrit en ARNm qui sera traduit en la protéine  $L$ , catalysant la dégradation de lactose ( $\rightarrow$ ) en glucose et galactose ( $\bullet$   $\blacktriangleright$ ). La disparition progressive de  $\rightarrow$  va libérer le répresseur (qui reprend sa forme active) et rétroagir sur le système qui va basculer à nouveau dans le *statu quo ante* de départ (répression en A) (les autres symboles et légendes comme à la fig.2).

On peut imaginer la complexité de l'analyse qu'ont dû faire les chercheurs du groupe de Pasteur pour remonter de l'observation des phénotypes de leurs mutants jusqu'au modèle de l'opéron qu'ils ont proposé. En effet, un même phénotype peut résulter de mutations génétiques ou, alternativement,

de changements épigénétiques variés<sup>19</sup> : le caractère lac<sup>+</sup> s'observe quand G<sub>R</sub> est inactivé, que les « zig-zag » c'est-à-dire l'opérateur de G<sub>L</sub> est muté...ou que le lactose est surabondant. Enfin et surtout, le réseau de l'opéron tel que présenté ignore délibérément bien d'autres interactions (tels les rôles d'autres sucres que le lactose dans le milieu, d'autres gènes, protéines, métabolites, conditions ...) Par exemple, *R* réprime *G* mais aussi le gène *P* (seulement ébauché à droite dans la fig. 2). La protéine *P* produite par ce gène rétroagit sur le système en compliquant encore le tableau : *P* augmente la concentration du lactose (la protéine *P* est une perméase favorisant l'entrée du lactose externe dans la cellule même quand celui-ci est à une très faible concentration non inductrice). Nous y revenons ci-après.

### Boucle et caractère transmis

Le contenu informationnel génétique est hérité (à la mutation près) avec l'ADN transmis équitablement aux cellules-filles. Il y a donc bien une identité ou un déterminisme dû à la génétique, entendue comme une « capacité de phénotype » héritable. En revanche, le milieu externe n'est évidemment pas hérité et les descendants ont à faire face à des situations externes différentes de celles qu'ont connues leurs parents. Mais si le milieu externe n'est pas transmis, ce milieu peut modifier le milieu interne d'une cellule lequel est transmis à la descendance ! Les protéines, ARNs et autre contenu moléculaire présents dans une cellule-mère seront partagés entre les cellules-filles qui en héritent comme elles ont hérité de l'ADN.

C'est ce phénomène qui est à la source d'une mémoire ou d'une identité héritable non génétique (ou non ADN) ! L'exemple de l'opéron lactose nous l'illustre. Le milieu externe (lactose élevé) permet l'entrée de lactose dans le milieu interne. Ceci induit l'opéron de la cellule avec pour conséquence que son milieu interne contiendra les protéines (et ARNm) *L*, *R* et *P* produits de l'opéron et qui seront transmises en partie aux deux cellules-filles. Or, rappelons-le, la protéine *P* (perméase) permet l'entrée de lactose même à partir d'un milieu non inducteur (pauvre en lactose). Donc même en milieu non inducteur (Mni), l'opéron reste induit et la cellule continuera à produire *L*, *R* et *P*.

19. Monod et Jacob avaient imaginé eux-mêmes divers circuits cybernétiques explicatifs qui « does not involve any alteration in the information... » (Monod J., Jacob, F. « *General conclusions : Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth, and Differentiation* ». CSHL 389-401, 1961) sans avoir, à l'époque, la possibilité de les éprouver.

En résumé, le milieu interne modifié passivement par l'action du milieu externe (lactose) puis par l'action des gènes (perméase) est à l'origine d'une boucle de rétroaction qui entretient l'état ou l'identité phénotypique, non génétique, de la cellule. Et ce qui est surprenant à première vue c'est que cet état *acquis* franchit la génération puisqu'il est transmis aux descendantes indépendamment de l'ADN mais aussi indépendamment de la persistance des caractéristiques stimulatrices du milieu externe d'origine. Le caractère operon « on » ou « off » est, dans cet exemple, transmis transgénérationnellement uniquement en fonction de l'expérience ou de l'histoire qu'a connue la cellule mère (par exemple son bref passage ou non dans un milieu riche en lactose). Ainsi des cellules génétiquement identiques et dans des milieux de culture identiques (Mni : pauvre en lactose) peuvent, malgré ces conditions en tous points identiques, avoir en fonction de leur « passé » des identités différentes qu'elles transmettront (symbole  $\cup$  ci-dessous) à leur descendance<sup>20</sup> ! Les boucles citées en titre peuvent assurer une mémoire ou une hérédité d'un caractère identitaire acquis par le parent !

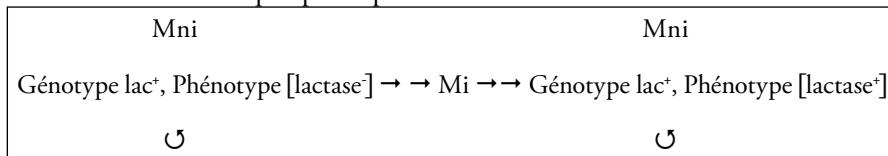


Fig. 4. Schéma illustrant la mémoire ou l'hérédité épigénétique. Des cellules identiques génétiquement et dans un même milieu peuvent avoir et perpétuer ( $\cup$ ) une identité phénotypique différente (+ ou -) et donc donner lieu à descendantes à même génotype mais apparaissant comme des souches distinctes. En effet, les unes, à gauche, auront l'identité lactase<sup>-</sup>, les autres, à droite, lactase<sup>+</sup> en fonction uniquement de l'expérience ou de l'histoire de leur cellule ancestrale (Mni : non inducteur à basse concentration lactose ou Mi : milieu inducteur à haute concentration lactose).

## Les leçons de l'operon

Bien que archétype même de la vision génocentriste du vivant, l'operon illustre donc très bien aussi la part de l'épi-génique. Le caractère biologique

20. Des cellules en tous points identiques, même en ce qui concerne leur histoire antérieure peuvent avoir des phénotypes différents. Ex : l'état d'activation de l'operon lactose dépend de  $R$ . Avec un nombre de molécules  $R$  dans la cellule de l'ordre de la dizaine, le hasard peut donc faire que une protéine  $R$  sera ou non au contact de l'operon et ce de manière imprédictible.

ou l'identité est à considérer comme le résultat d'un concours d'influences ou d'interactions schématisé ci-après (fig. 5).

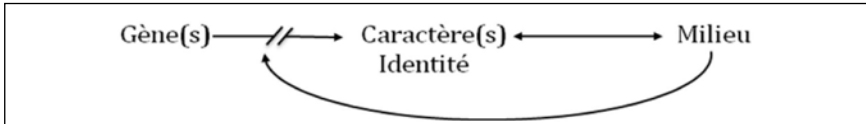


Fig. 5. Schéma des relations entre caractère identitaire, gène et milieu. Le caractère dépend d'un gène mais il affecte et est affecté par le milieu, ce qui réalise une première boucle de rétroaction directe (double flèche). En outre, le contenu du milieu interne dépend non seulement du milieu externe mais il comprend aussi les autres gènes et leurs produits<sup>21</sup> ce qui permet des boucles de rétroaction indirectes nombreuses (flèche courbe) sur le processus d'expression génique.

Les exemples particuliers que nous venons d'évoquer à propos du système operon conduisent à quelques considérations plus générales :

1. L'importance du réseau : le phénotype est fonction d'interactions dynamiques complexes au sein de réseaux. Les modifications de structure tridimensionnelle d'une macromolécule peuvent être le fait de mutations de la séquence ADN ou, au contraire de modifications chimiques, covalentes ou non, n'affectant pas la séquence. Elles dépendent des conditions physicochimiques ou biochimiques du milieu, du contact avec des facteurs partenaires...pouvant modifier à leur tour l'interactivité avec des facteurs et par là l'expression génétique. En raison de ces interrelations, l'identité ou le phénotype d'un organisme même unicellulaire n'est pas prédictible de la lecture de son seul génotype. Chaque organisme vivant est le siège de multiples interactions dynamiques intracellulaires (comme la bactérie *E. coli* prise en modèle) mais il faut y ajouter les niveaux intercellulaires et interorganismiques. Le miniréseau représenté en F est un réseau de protéines. Il devrait idéalement comprendre les gènes, les métabolites, les ARNs, d'autres petites molécules signal... mais il devrait aussi être étendu aux réseaux des cellules et organismes en interaction avec celui considéré. Les réseaux « individuels » sont une abstraction puisque un

21. La transcription et la traduction d'un seul gène en une protéine nécessite l'intervention de machineries et de facteurs qui totalisent plusieurs centaines de macromolécules différentes...toutes susceptibles à la mutation et à l'interaction !

organisme n'est jamais isolé<sup>22</sup>. Le phénotype ou l'identité reflète, de manière complexe, le génotype et le milieu.

2. La mémoire non ADN : le phénotype *per se* est parfois transmissible. Les acteurs du phénotype présents dans le milieu (tels *R*, *P* ou de petites molécules signal...) sont, comme les gènes, transmissibles transgénérationnellement. Il y a donc une identité génétique mais aussi une identité non génétique transmissibles.
3. La place du chaos : le phénotype est parfois imprédictible. Si des partenaires existent en très petit nombre (de l'ordre d'une dizaine de protéines *R* sont p.ex. présentes chez *E. coli*) une interaction entre eux peut ou non avoir lieu de manière purement chaotique. Toute autre chose égale (génome, milieu, histoire antérieure) deux cellules peuvent donc avoir des phénotypes différents (p.ex. pour le caractère lactase).

### Variations sur le même thème chez les organismes « supérieurs »

Si on compare la situation décrite chez *E. coli* à celle, par exemple, de notre système humain, on note que la taille de l'ADN est chez ce dernier de 3 ordres de grandeur supérieure alors que le nombre de gènes est à peine multiplié par 5 ou 6. Cependant, dans le flux de l'information depuis l'ADN jusqu'à l'ARNm et à la protéine, il y a à chaque niveau (cfr. fig. 2) des possibilités alternatives (par rapport au paradigme *E. coli*) qui viennent diversifier et enrichir l'éventail de l'expression du génome. Ainsi au niveau de l'ADN il y a des possibilités de remaniements au moins dans certaines cellules (par exemple dans les cellules du système immunitaire qui créent ainsi de la diversité). Au niveau de l'ARN, un même transcrit primaire peut donner lieu à des ARNm différents par réaménagement moléculaire (émondage et surtout « splicing » c'est-à-dire une opération de découpage et recollage après élimination de fragments internes) ; on a décrit un préARNm donnant plus de 30.000 ARNm finals distincts chez la drosophile. Enfin un produit primaire de traduction d'un ARNm donné peut subir des modifications chimiques (phosphorylation, glycosylation, méthylation,...) et des réaménagements (raccourcissement, « protein splicing »,...) aboutissant à des protéines à fonction parfois très diversifiée. Par ailleurs, la composante protéique du chromo-

22. Les naturalistes et écologistes de terrain savent depuis longtemps que l'écosystème est intégré. Le biologiste cellulaire et moléculaire le redécouvre.

some qui est associée à l'ADN (évoquée à la fig. 3 par un ombrage), clairsemée chez *E. coli* est pratiquement continue dans nos chromosomes : c'est la chromatine. Son impact sur l'expression du phénotype commence seulement à être abordé<sup>23</sup>. L'aperçu sommaire que nous en donnerons n'a d'autre intention que de permettre au lecteur de comprendre que, comme le célèbre aphorisme de Monod le dit, « ce qui est vrai pour la bactérie est vrai pour l'éléphant » mais que certaines modalités chez les eucaryotes viennent et viendront encore enrichir la palette des mécanismes connue chez *E. coli*.

### ARN, chromatine et phénotype

Au niveau des relations entre gène, caractère identitaire, milieu schématisées à la fig. 5, le rôle des protéines interagissant avec des régions d'ADN et le rôle d'ARNs interagissant avec l'ADN et/ou des protéines prend une place accrue chez les eucaryotes. Chez ceux-ci, l'ADN, on l'a dit, est associé dans la chromatine de façon importante et structurée à des protéines appelées histones mais en outre, contrairement à ce que l'on croyait, pratiquement tout l'ADN, codant (= les « gènes ») et non codant, serait transcrit. C'est la source de multiples petits ARN dont on commence à apprendre le rôle d'interférence dans le processus d'expression du génotype au phénotype<sup>24</sup>. Ainsi la différenciation des cellules au cours du développement embryonnaire est indépendante de l'ADN, identique, des cellules mais dépend de leur état chromatinien : certaines zones de chromatine sont « fermées » d'autres « ouvertes » avec une répartition correspondante des gènes « éteints » ou « allumés » (une cellule du cristallin n'exprime pas les protéines propres d'un globule blanc ou d'une cellule musculaire et réciproquement). La méthylation de l'ADN et/ou d'histones par les enzymes méthylases (mais d'autres enzymes de modifications existent) affecte l'état de la chromatine et cet état se perpétue transgénérationnellement parce que les enzymes sont capables de reproduire le patron de méthylation lors de la multiplication chromosomique (un autre effet de « boucle mémoire » comme on en a déjà rencontré plus haut). Au moins deux interrogations viennent à l'esprit. (i) Comment la spécificité temporelle et spa-

- 
23. Un double chapitre nouveau de la biologie des eucaryotes envisage le rôle jusque là soupçonné des petits ARN non codants et des modifications de la chromatine (c'est l'« Épигénétique » prise dans le sens d'hérédité ou génétique non ADN ou non-nucléique).
24. On lira avec intérêt : Ruvkun *et al.* *The 20 years it took to recognize the importance of tiny RNAs*. Cell **S116**, S93-S96, 2004.



tiale (quels gènes, où, à quel stade développemental ?) de la modification de l'état chromatinien est-elle assurée dans chaque type cellulaire différencié ? et (ii) comment cet état peut-il être réversé comme il doit l'être nécessairement à la formation de l'œuf qui est totipotent ? On est loin d'avoir une réponse complète à ces questions. Disons que des méthylases... et des déméthylases existent. Un milieu nutritif enrichi en molécules méthyles peut induire une activité de ces méthylases. La spécificité d'une méthylase, par exemple pour une région génique particulière peut être apportée par un ARN guide qui lui est lié<sup>25</sup>. Divers petits ARNs trouvent ici un rôle mais, bien entendu, cette explication de la spécificité déplace le problème de manière récursive car il faudrait savoir ce qui règle la présence de tels ARNs spécifiques. La « fermeture » complète d'un chromosome entier peut même survenir suite à l'interaction avec des ARNs, comme c'est le cas d'un chromosome X sur deux dans les cellules de la femme. Quant au retour à la totipotence que nous citons, c'est effectivement un processus nécessaire au développement de l'œuf<sup>26</sup>.

On pourra retenir de ce qui précède que les contrôles chez les eucaryotes s'effectuent selon le même principe que celui schématisé à la fig. 5 : des boucles impliquant des acteurs modifiés au contact du milieu affectent, en retour, la relation génotype-phénotype.

- 
25. Les ARNs s'apparient à des séquences complémentaires d'ADN (selon la règle A-T/U, G-C) conférant la spécificité de cible à l'enzyme qu'elles « portent ».
  26. C'est une des raisons pour laquelle le clonage de Dolly ne fut obtenu qu'au terme de centaines d'essais infructueux : l'injection d'un noyau de cellule différenciée (du pis de brebis) dans un œuf, en remplacement de son noyau propre, ne pouvait initier un développement que si ce noyau regagnait sa totipotence et perdait (« déprogrammation ») les marques épigénétiques chromatinienne propres à la cellule différenciée d'origine. La manœuvre réussit sans qu'on comprenne bien comment. Depuis peu on commence à maîtriser le processus et à obtenir des cellules souches inductibles (iPS) dans diverses directions de différenciation (voir p.ex. le commentaire du 14 mai 2011 dans le New York Times : *Setback for New Stem Cell Treatment*. A. Pollack).

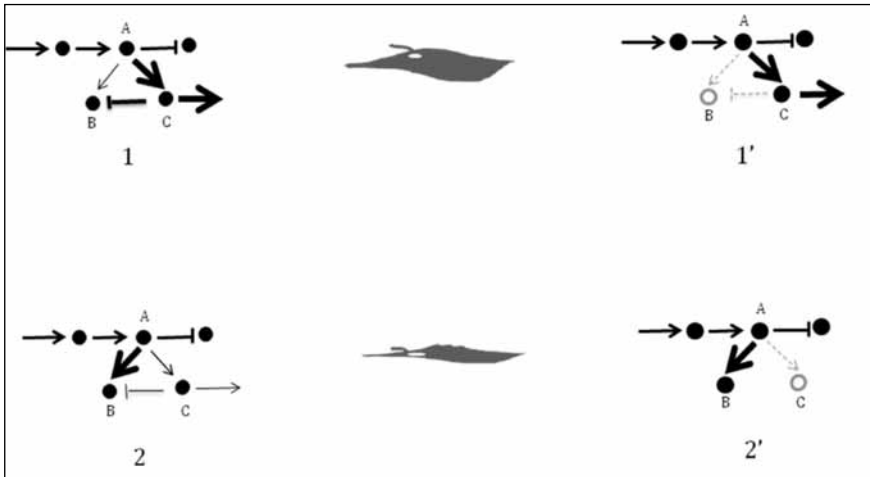


Fig. 6. Illustration avec un exemple de réseau des composantes épigénétique et génétique de la variation d'un phénotype. Un organisme imaginaire (au centre) se présente sous deux phénotypes différents (en haut et en bas). Chacun peut être mis en rapport avec une variation du réseau d'interaction génique (schématiquement : une activation accrue de C, en haut, ou de B, en bas). Ces modifications de la force des liens d'interaction sont (à gauche) sous l'influence de facteurs du milieu interne (épigénétiques) ou (à droite) de mutations supprimant des nœuds (génétiques *sensu stricto*)<sup>27</sup>. En 1' par exemple, A pourrait agir plus fort sur C parce que A n'agit plus sur B qui a disparu par mutation. Cette flèche renforcée de A sur B pourrait aussi être obtenue sans mutation (en 1) par une modification du milieu (un additif chimique...).

La fig. 6 quant à elle illustre comment un même effet phénotypique peut être quelquefois obtenu par une mutation ou par une cause non génétique comme nous le soulignons à propos de la difficulté d'interprétation des données qui ont conduit au modèle de l'operon. On le comprend mieux au vu de ce que nous avons rappelé du rôle des interactions des partenaires dans les réseaux macromoléculaires. Un effecteur du phénotype (généralement une protéine) peut être absent ou inactivé par mutation mais il se peut aussi que lui-même (ou un de ses interacteurs cfr. p.ex. les zones zigzag à la fig. 4) soit transconformé par une cause physicochimique (l'influence d'un autre facteur,

27. L'étude systématique des mutations affectant les « edges » d'un réseau protéique, c'est-à-dire touchant une fonction d'une protéine mais préservant les autres, est l'objet de la discipline nouvelle appelée « edgetics » développée par le laboratoire de Marc Vidal à Boston (Vidal, Cusick & Barabási, *Interactome Networks and Human Disease*. Cell doi :10.1016/j.cell.2011.02.016 (2011).

macromolécule, ion, pH, T°...). On parle d'épistasie quand il s'agit d'interactions entre gènes ou leurs produits et d'épigénétique pour des influences du milieu. Mais génétique et épigénétique sont indissociables et il n'est pas étonnant que la définition n'en soit pas aisée. Par exemple, la protéine, produit d'un gène (R), qui interagit avec un autre gène (L), réalise concrètement l'interaction génique entre R et L (ou d'épistasie) mais cette protéine *R* fait elle-même partie du milieu interne. Cela revient à constater que dans ce réseau génoprotéique un produit *génétique* (la protéine *R* produite par un nœud amont) a un effet épigénétique (sur le nœud L aval) (cfr. fig. 6 et sa légende). C'est ce qui fait qu'une anomalie héréditaire peut être phénocopiée par un agent (épigénétique) biologique ou chimique du milieu (on pense à l'insuline injectée qui supplée à la mutation du gène ou, inversement, à des produits toxiques – tel la thalidomide qui simule certaines phocomélies dues à des mutations; mais bien d'autres cas de phénocopie sont connus) et inversement, c'est ce qui permet d'espérer corriger, par la prescription médicale d'une molécule, un effet génétique indésirable.

La nature des acteurs (A,B,C) d'un réseau d'interactions ou interactome diffère selon le type de phénomène – économique, sociologique, psychologique, écologique, biochimique... – considéré<sup>28</sup>. En biologie les réseaux comportent de multiples niveaux se recouvrant et qu'il faudrait, pour bien faire, considérer ensemble. Les réseaux (réduits) que nous avons représentés (figures 3E et fig.6) comportent des nœuds qui sont des protéines, mais on aurait pu aussi représenter les gènes (ADN) correspondants et aussi combiner les deux en un réseau géno-protéique (puisque le dogme de l'expression génétique illustré dans l'operon nous a appris que l'expression d'un gène est sous le contrôle de produits d'autres gènes). Les types de topologies et de motifs de ces réseaux moléculaires d'une cellule se retrouvent dans les réseaux entre cellules. Les niveaux intra- et intercellulaires des réseaux (notamment neuroaux dont il sera question plus loin) ne sont évidemment pas indépendants et devraient être combinés. La complexité des réseaux de l'interactomique est fonction du nombre d'interactants et de la diversité des interactions qu'ils peuvent subir et établir et dont dépend l'*output* observable à chaque instant. Un même *output* peut être obtenu par diverses voies et divers acteurs et un

28. Le lecteur intéressé est renvoyé au best-seller passionnant d'une des figures de proue du domaine : *Linked: How Everything Is Connected to Everything Else and What It Means*. Albert-Laszlo Barabási, New York, Plume book (2003).

stimulus peut entraîner divers effets. Bien plus, un *output* peut autoentretenir une boucle mémoire transgénérationnelle (p.ex. via un facteur protéique tel *P* chez *E. coli* ou transmis via un état chromatinien); transmises à la descendance, de telles boucles assurent la mémoire du phénotype parental (c'est-à-dire l'identité). Les mêmes interactions et boucles reproduiront les mêmes effets phénotypiques. Mais la rémanence transgénérationnelle du phénotype que nous évoquons concerne la seule reproduction cellulaire (mitose). Y a-t-il le moindre effet épigénétique transgénérationnel dans la reproduction sexuée (méiose) des organismes ? On tient pour établi depuis la théorie soma-germen de Weismann en 1893 (cfr. note 70) que les gamètes sont à l'abri des influences du milieu lequel affecterait exclusivement le soma. Selon cette thèse, hors l'ADN, les gamètes ne transmettent pas d'information ou mémoire du parent (les protéines ne se répliquent du reste pas cfr fig. 2) à sa descendance, Quant à la chromatine elle serait en quelque sorte « remise à zéro » ou déprogrammée totalement (cfr. note 26) à chaque génération. Nous devrons revenir là-dessus et, en particulier, sur le contenu en ARN des gamètes et sur leur rôle transgénérationnel possible.

### Hérédité de l'identité biologique chez l'homme

Le cas des caractères biologiques d'une cellule ou d'un organisme humains ne se distingue bien entendu pas de ce que nous avons dit et on peut relever chez celui-ci les « marques » phénotypiques (morphologiques, biochimiques, cellulaires, organismiques) hérissables comme autant de caractères d'identification spécifiques, voire individuelles. S'ajoute depuis peu le fait qu'on « lit » directement et aisément les marques de l'ADN lui-même puisque sa séquence est accessible et devient en quelque sorte un caractère en soi. Nous allons (1) rappeler quelques exemples bien connus d'hérédité humaine, (2) resituer ces cas dans le contexte général du polymorphisme de séquence dans le « livre de l'ADN » et (3) nous interroger sur la pertinence du concept d'une identité individuelle basée sur le « code<sup>29</sup> ADN ».

29. Code est utilisé dans les médias pour contenu ou information de séquence ADN. En réalité le « code » génétique est la clé ou « chiffre » permettant de décrypter la langue de l'ADN en langue des protéines (comme le « code Morse » est la clé de décryptage des signes du système Morse en alphabet ordinaire).

## 1) Exemples d'hérédité de caractères humains

- L'alcaptonurie est due au déficit d'une activité d'une protéine (enzymatique) dans le métabolisme d'un acide aminé. Un produit de transformation s'accumule, se retrouve dans les urines et, au contact de l'air, noircit. Pour le découvreur, A. Garrod (1902), le phénotype est l'alcaptonurie ou littéralement « urines noires ». Pour le biochimiste moderne ce serait la perte d'une activité enzymatique et, pour le généticien actuel, une altération dans la séquence ADN d'un gène, ... D'autres mutations dans la même chaîne causent l'albinisme, le crétinisme<sup>30</sup> etc.... comme l'explique un schéma (fig. 7) proposé en 1928, où on voit, déjà, la conception de réseau de réactions.
- La mucoviscidose, la danse de St Guy, l'anémie falciforme, « les os de verre », sont tous des caractères héréditaires dus à des mutations affectant chacune une protéine particulière. Le changement protéique « causal » est bien connu. Dans le cas de la danse de St Guy, le phénotype se déclare inéluctablement; le lien causal entre mutation et phénotype est donc dans ce cas fort (on parle de « dominance »). Cependant rien ne se manifeste de cette maladie mortelle avant l'âge adulte ce qui démontre que, manifestement, d'autres facteurs, mal connus, interviennent. Dans le cas des « enfants de verre » (*Osteogenesis imperfecta*) (également une pathologie avec une forme de dominance), le déclenchement du phénotype est en revanche très précoce puisque l'enfant se brise les os déjà dans le ventre de sa mère. L'anémie falciforme est due à une mutation ponctuelle de l'hémoglobine appelée HbS dont la capacité de transport d'oxygène est réduite ce qui est critique en altitude mais est avantageux dans le bassin du Congo ... parce que la mutation augmente aussi la résistance du globule rouge au parasite *Plasmodium*. La mucoviscidose affecte le transport ionique notamment au niveau de la surface du poumon, mais à même mutation (par exemple au sein d'une même fratrie) l'expressivité peut être très différente. Encore une fois c'est là une indication qu'il y a interférence avec d'autres facteurs.

30. Un phénotype est rarement simple. Un déficit enzymatique peut affecter p.ex. la pigmentation et un autre caractère tel l'intellect.

- Les groupes sanguins (ABO) sont des exemples-types bien connus de caractères héréditaires. Quant au « phénotype » correspondant, il réside au niveau cellulaire, biochimique ou moléculaire demandant à être analysé selon les techniques adéquates mais rien qui soit aisément détecté « extérieurement » et qui puisse donc être considéré comme pathologique : pas un groupe n'est meilleur ou moins bon qu'un autre. Et pourtant, comme chacun sait, une transfusion peut avoir des conséquences catastrophiques tout comme une greffe de tissu solide peut réussir ou au contraire être rejetée. A est « bon » dans un individu A mais « mauvais » dans un individu B !

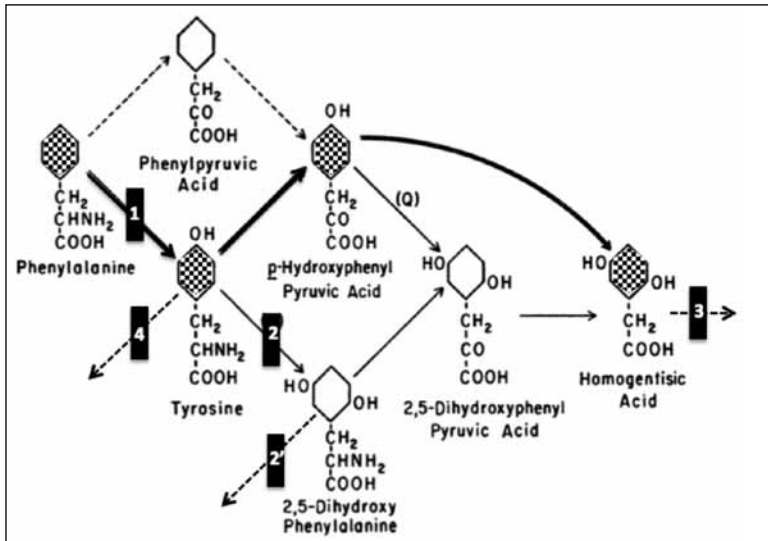


Fig. 7 : Le métabolisme de la phénylalanine jusqu'à l'acide homogentésique (cycles remplis et flèches en traits gras) parmi l'ensemble du réseau de transformations chimiques imaginées dès 1928 par Neubauer. Différentes mutations pathologiques sont indiquées (bloc 3 : alcaptonurie; blocs 4, 2 ou 2', albinisme; bloc 1 PCU Phénylcétonurie ou « idiotie phénylpyruvique ».) (Schéma légèrement adapté d'après Neubauer, 1928 cité in W.E. Knox. *Sir Archibald Garrod's « Inborn Errors of Metabolism »*. II. Alkaptonuria. *The American Journal of Human Genetics* 10: 95-124 (1958).

Globalement ces exemples illustrent l'effet variable, grave, futile ou neutre d'un changement affectant une protéine et le rôle majeur que peut jouer l'environnement externe et interne (dont les autres gènes) sur le phénotype final. Une conséquence en est qu'un gène parfaitement acceptable (c'est-à-dire « bon ») chez Pierre pourrait, s'il était présent chez Paul se révéler

délétère (c'est-à-dire « mauvais »). « Normal » et « anormal » pour un gène sont à tort rapportés à « sain » et « pathologique » car c'est l'état global du réseau qui importe et non comme tel le polymorphisme local de l'ADN. Sans l'existence du polymorphisme (voir ci-dessous) il n'y aurait pas de variation et dès lors pas de potentiel adaptatif ou d'évolution du vivant. Hélas le prix à payer pour ce potentiel évolutif est que, quelquefois, la variation (mutation locale de l'ADN) donne lieu à une manifestation pathologique.

## 2) Le polymorphisme de l'ADN

Quand on veut parler de génétique on utilise, comme on vient de le faire ci-dessus, des exemples classiques de mutations, souvent pathologiques, atteignant des informations (les gènes) encryptées dans l'ADN et donc transmissibles (l'hérédité). Il s'ensuit que les gènes apparaissent dans la compréhension commune comme une cause imparable, fatale, d'un caractère pathologique. On dit régulièrement dans la presse que les scientifiques ont découvert le gène « responsable » de telle maladie. Quel lecteur ne s'est pas demandé comment la nature avait pourvu notre genre humain de tant de « mauvais » gènes ? Et le risque de porter des « tares » ne rend-il pas urgent que chacun sache à quoi s'en tenir pour son propre ADN ? Cela explique à suffisance l'engouement pour la connaissance de « son code » ADN et de cette fameuse identité génétique. Traiter de la question de l'identité moléculaire ADN impose quelques précisions sous peine de tomber dans l'imbroglio et le malentendu. C'est ce que nous essayons à présent de faire brièvement.

### ADN et typage humain

L'ADN est hérité des ascendants avec constance mais aussi avec variation. Cette dernière résulte d'une part de la mutation (la réplication est imparfaite) et, d'autre part, de la recombinaison survenant à chaque génération<sup>31</sup>. La variation de l'ADN est la condition *sine qua non* de la variation phénotypique et donc de l'évolution. La pathologie qui accompagne certaines variations est en quelque sorte le « prix à payer » pour l'adaptation favorable qui

31. Le contenu ADN parental transmis via le gamète est quantitativement la moitié exacte du génome parental (cfr. fig. 1) mais il y a recombinaison inter- et intrachromosomique. Cela signifie que soit le chromosome grand-paternel soit le grand-maternel est légué et de plus chacun est recombinaison avec des fragments de l'autre en un patchwork imprédictible.

émaillé l'évolution de toutes les formes de vie ! Dans l'ensemble une base sur quelques centaines varie de fait d'un humain à l'autre. Les régions de l'ADN où les mutations ont des effets visibles (un phénotype) sont ce que le biologiste a appelé des « gènes » (les rectangles de la fig.2). L'ensemble des gènes couvre à peine 1% de la longueur totale de l'ADN humain. Beaucoup de mutations représentant des variations ne donnant pas lieu à un quelconque effet visible par les critères utilisés jusqu'ici<sup>32</sup> ont été ignorées par le généticien jusqu'à l'accès récent direct à la séquence de l'ADN humain. C'est ainsi qu'on prit conscience d'un polymorphisme de l'ADN, héréditaire (ou génétique) mais n'affectant qu'en infime partie le matériel génique (puisque les mutations « tombent » surtout dans les 99% de l'ADN non génique). Ce polymorphisme silencieux, sans impact phénotypique reconnu n'offre pas prise à la sélection Darwinienne et est donc évidemment beaucoup plus riche<sup>33</sup> que le polymorphisme accessible aux tests phénotypiques (morphologiques, cliniques, physiologiques ou autres). On pourrait dire de manière paradoxale que la variation ADN muette qui n'affecte pas l'identité de l'individu est celle qui l'identifie le plus sûrement !

### ADN et groupes humains

L'ADN identifiant les individus permet aussi bien entendu de les classer selon le niveau de similarité de séquence. Ce classement est biologique en ce sens que la différence mesure une distance évolutive puisque la divergence entre deux lignées s'accroît avec le temps qui les sépare de leur ancêtre commun. « Ceux qui se ressemblent s'assemblent ! », dit le dicton et on peut ajouter : « ...et ceux qui ne s'assemblent plus (parce que p.ex. séparés) divergent et ne se ressemblent plus ». C'est le principe darwinien de l'origine des espèces biologiques qui s'applique aussi bien à la spéciation de langues (on a du mal à comprendre le « canadien ») qu'à celles des organismes. Donc, de la même manière que le linguiste peut retrouver la filiation entre langues et dialectes

- 
32. Certaines mutations sont dans des régions qu'on appellera « intergéniques ». D'autres bien que localisées dans ce qu'on a appelé un « gène » (un rectangle de la fig. 2) sont, dites « muettes ». Remarquons bien que intergénique ou muet sont des appellations par défaut. Des critères plus fins pourraient faire découvrir d'autres gènes et dans des gènes donnés d'autres informations plus ou moins importantes. C'est là une des raisons du nombre toujours incertain de gènes du génome humain.
33. *A contrario* la fréquence d'observation d'une mutation sera nulle si elle est létale (mais on pourra la trouver chez des avortons, par exemple).



divers et les regrouper en familles il est possible de rapprocher des groupes d'individus et de les classer, en vertu de leur parenté révélée par des homologies de séquence ADN, dans des arbres phylogénétiques<sup>34</sup>.

Il est donc possible d'établir des classes ou groupes d'organismes sur une base génétique et non phénotypique. Ainsi une mutation sporadique qui serait survenue dans une région d'ADN comprenant quelques gènes (on peut se référer à une disposition du type de celle de la fig. 2) et qui affecterait un de ceux-ci ( $G_R$ ) sera transmise avec l'ADN du fragment qui le contient. Des caractéristiques de séquence propres à cette région, par exemple une variation de séquence particulière dans la région intergénique (IG) située entre  $G_L$  et  $G_R$  accompagnera (à la recombinaison près qui a peu de chance de se produire exactement dans ce petit fragment d'ADN) la mutation affectant  $G_R$ . Si cette dernière donne lieu à un caractère morbide, dans la filiation de l'individu fondateur ce caractère morbide sera lié à la variation de séquence futile intergénique. Le point important est que si on identifie un des deux caractères (dans l'exemple, soit le morbide, soit le futile) dans la filiation on est assuré que l'autre est présent; suivre l'un dans la descendance c'est suivre l'autre. C'est ce qui fonde l'idée de médecine personnalisée qui serait alimentée par les tests ADN aujourd'hui tellement aisés à réaliser. En effet, la recherche systématique au sein des ADN de la population humaine de divers polymorphismes (ex : single nucleotide polymorphisms ou SNP) et leur corrélation avec des caractères pathologiques héréditaires (par exemple à déclenchement tardif) devrait permettre le pronostic de leur apparition et dès lors la prévention. Une autre illustration d'application assez extraordinaire de l'analyse comparée de l'ADN génomique concerne le classement des espèces ou groupes humains. C'est ainsi que sur base de l'analyse de l'ADN on a pu montrer que des séquences du rameau évolutif *neandertalensis* (et très récemment *denisovanensis*) se retrouvaient dans des génomes de *sapiens* faisant dire qu'il y avait eu des croisements féconds entre ces groupes considérés classiquement comme *espèces* distinctes.

Les deux exemples ci-dessus à propos du polymorphisme soulignent qu'identifier un individu dans le sens qui vient d'être évoqué c'est le recon-

34. Darwin avait été lui-même frappé par ce parallèle. D'importants travaux ont démontré un excellent parallélisme entre les arbres de l'évolution biologique des groupes humains et des langues. (Cavalli-Sforza *et al.* *Genetic and linguistic evolution* Science. 244:1128-9, 1989).

naître mais l'indice génétique qui sert à l'identification peut être un ornement d'ADN parfaitement futile et qui n'a d'humain que le fait d'être inclus dans un chromosome humain, même si cette inclusion provient d'une autre « espèce » voire d'une infection virale récente<sup>35</sup>.

En conclusion, le polymorphisme de l'ADN – patrimoine héréditaire – permet d'identifier chaque individu humain à coup sûr et il permet aussi d'établir des groupes de parenté puisque la divergence de séquence s'accumule progressivement en fonction du temps de séparation effective des rameaux issus d'un ancêtre commun. Notre ADN humain serait-il en quelque sorte, comme on le dit parfois, la mémoire ou le « livre de la vie » ?

### *L'ADN « livre de vie » ?*

La réponse à cette question est : oui et non. Oui, l'ADN d'un individu est un contenu informatif comme l'est un livre dont le texte est transmis par copie avec, il est vrai, des enrichissements et/ou des altérations diverses. C'est un livre d'histoire. Bien entendu des individus très apparentés partagent davantage de similitude de séquence d'ADN que ceux qui le sont moins : des généalogies ADN peuvent être établies précisément et des groupes humains tracés sur cette base et comparés. L'ADN reçu par filiation (« by descent » comme disait Darwin) contient l'information génétique qui classe l'individu dans l'espèce *Homo sapiens* et le distingue du singe ou du Neandertal avec des caractéristiques affectant son phénotype individuel au sein de son groupe biologique. L'ADN est donc le patrimoine responsable de la définition finale d'une série de caractères biologiques ou cellulaires de son porteur et il est aussi *per se* un caractère éminemment distinctif de chaque individu particulier. Il est devenu pour le biologiste « séquenceur » en quelque sorte un caractère reconnaissable, un phénotype distinctif comme l'est un code barre !

Mais, non, la métaphore du livre n'est pas satisfaisante. Si l'ADN identifie sans erreur un individu, il ne le décrit nullement. L'ADN complet de Jim Watson ou celui de Craig Venter, deux stars du séquençage humain qui ont très médiatiquement mis leur propre séquence ADN en accès libre à la com-

35. On se rappellera ces cas de contamination de HIV entre dentiste et patient où des détails de séquence d'une souche particulière de virus du génome chromosomique du dentiste permettaient sans ambiguïté de décider si il était à la source de la contamination. Notons par ailleurs que de l'ordre de la moitié de « notre » ADN est d'origine infectieuse (transposons, virus,...) ancienne.

munauté<sup>36</sup>, ne permet pas ni de faire une mauvaise photo robot de l'un ou l'autre ni même de dire lequel appartient à qui; attribuer à un document aussi anonyme et hermétique une valeur fétiche personnelle est assez étrange. Et cependant la moindre trace d'ADN de l'un ou l'autre sera distinguée (par séquençage) sans erreur de toute trace d'ADN d'un quelconque habitant du globe. Reconnaître n'est pas connaître. L'ADN n'est donc pas un livre ouvert dont on serait capable de faire aujourd'hui une lecture qui soit compréhensible. Mais est-ce que cette limitation est radicale ou la conséquence d'une ignorance temporaire ? La question est difficile tant on est loin de bien comprendre la complexité de la relation génotype–phénotype. Le généticien sait que en enlevant une pièce de l'ADN il peut observer dans certains cas une modification phénotypique d'un caractère dont il pourra dire alors qu'il dépend d'un gène (qu'il nommera par le caractère observé, par exemple le gène « albinos », mucoviscidose etc...). Mais on ne voit de différence que là où on regarde. Toutes les conditions d'observations ne peuvent être explorées aujourd'hui, si bien que les effets que nous observons sont sans doute parmi les plus « grossiers » en termes d'impact (on « voit » l'albinisme mais pas d'autres affections qui pourraient lui être liées et, de même, en cas de mucoviscidose on diagnostique le problème respiratoire, mais plus difficilement d'autres déficiences fonctionnelles). La plupart des 20000 gènes humains reconnus sur base de leurs caractéristiques de séquence n'ont pas encore, à l'heure actuelle, de rôle établi et sont donc des gènes « orphelins », comme on dit. Et même quand un gène a un effet « massif » très visible les choses ne sont pas si simples. Prenons le cas de la polydactylie ou de la syndactylie. Il est facile de regarder les doigts de pieds et de diagnostiquer l'effet d'une mutation. Mais, comment se fait-il que la même mutation n'affecte pas identiquement deux frères... ni même les deux pieds du même individu ? D'autres facteurs de toute nature, épigénétiques et parfois très subtils, le chaos même (voir les leçons de l'operon, point 3), peuvent intervenir dans l'expression d'un caractère. La même mutation dans des contextes (background génétique par exemple) différents a une expressivité variable. Beaucoup de gènes (sinon tous) ont des fonctions mul-

36. Certaines caractéristiques de séquence de J. Watson qui laissent pronostiquer des pathologies ont cependant été occultées, un peu comme la carte de France où le plateau d'Albion était « masqué » de blanc comme un « secret défense » ! Divulguer une information de son génome concerne aussi des membres de sa propre généalogie. Les questions éthiques sont nombreuses en la matière et ne peuvent être bien traitées pensons-nous, que si on en appréhende bien le contexte technico-scientifique, la notion de pronostic et de risque statistique.

tiples et exercent celles-ci en interaction avec d'autres et en interaction avec des facteurs de milieu. On a le sentiment, contrairement à la célèbre affirmation de Laplace, d'être à jamais incapable de prédire exactement le devenir d'un œuf même si on arrivait à connaître l'entièreté de ses caractéristiques génétiques, épigénétiques (chromatiniennes p.ex.) et si le milieu de croissance pouvait être excellemment contrôlé. Ce ne sont pas les différences génétiques de l'ordre du 1% entre l'ADN du Bonobo et de l'homme qui semblent pouvoir rendre compte de différences qui nous apparaissent cependant assez importantes. Le problème pour aller du génotype au phénotype semble tout aussi insoluble que de prédire le trajet d'une feuille morte dans sa chute. Quoique chaque mouvement soit déterminé par un jeu de forces, la complexité des interactions rend le problème pratiquement hors d'atteinte même si le déterminisme de chaque effet d'interaction n'est pas mis en cause. La conviction prévaut chez les biologistes que les approches systémiques, l'établissement et l'interprétation des réseaux dont on a parlé plus haut, sont à développer si on veut progresser dans l'appréhension de la complexité<sup>37</sup> du vivant.

Le « livre » de l'ADN, si on veut l'appeler ainsi, a un contenu gigantesque dont quelques pronostics phénotypiques peuvent être extraits mais il est encore, pour l'essentiel, un texte hermétique à la lecture. Ceci n'empêche qu'il est ou sera possible de disposer sous peu de la séquence de « son » ADN, son « livre », sa « carte » ou son « code » comme on voudra l'appeler. Qu'on discute l'opportunité de rendre cette nouveauté accessible ou s'il faut la tolérer ou la combattre, le fait est qu'elle sera une réalité au même titre que Facebook, Google ou d'autres, poussées par l'effet de mode et l'intérêt commercial. Les éléments de biologie développés jusqu'ici ne pourraient-ils nous aider au moins à y jeter un regard éclairé et critique ?

### 3) À chacun l' ID (Identity Document) ADN de son « code » biologique ?

Nom et autres références biographiques personnelles, données biométriques (digitales, faciales, iris...) figurent déjà sur les documents ID selon les

37. Notons que à côté des approches holistiques, l'apport d'une nouvelle donnée ponctuelle peut parfois aussi simplifier brusquement la donne. Ainsi, nos grand-parents n'auraient pas cru possible le diagnostic prénatal du sexe ou de tout autre caractère. L'auteur de ces lignes aurait souri si on lui avait affirmé que une trace d'ADN allait permettre à un Sherlock Holmes du XXI<sup>e</sup> siècle d'en déduire l'âge du malfaiteur ; et c'est cependant ce qu'annonce un travail publié online le 22/11/2010 par M. Kayser dans Current Biology. Il a fait l'objet d'une analyse accessible sur <http://www.the-scientist.com/news/print/57818/>.

dispositions légales particulières. Le groupe sanguin (ABO) est une donnée que généralement on ne manque pas de joindre à son ID. Il s'agit d'un caractère caché mais important en cas de transfusion et il reflète une caractéristique génétique indélébile. C'est un marqueur d'identité transmissible. On peut évidemment tout aussi bien se référer plus directement à la séquence du gène responsable de ce caractère et, pourquoi pas, se référer globalement à l'ADN comme tel dont le polymorphisme est bien plus grand que celui des gènes de quelques groupes sanguins ou tissulaires, donc beaucoup plus discriminant et d'obtention devenant aisée. Personne ne contesterait le principe d'une banque mondiale de données de séquence ADN dédiée aux greffes d'organes lesquelles demandent la meilleure « identité » possible entre donneur et receveur. Les données ADN, qu'elles soient partielles ou complètes, peuvent donc au même titre qu'un N° d'identification ou un code barre être portées par une carte ID et suffire pour identifier l'individu à des fins diverses comme nous allons le voir<sup>38</sup>.

- Les caractéristiques ADN peuvent être réduites à une carte d'un nombre suffisant de marques ou balises constituées par des bouts de séquence polymorphes et leur répartition à travers le génome. De telles données génomiques récoltées sur une grande échelle fournissent, comme on l'a dit, la matière à l'établissement de parentés et, mises en corrélation avec des caractères phénotypiques, elles peuvent alimenter des pronostics de présence de certains traits chez les porteurs. Voici ce que Leroy Hood, un scientifique éminent dans le domaine de la biologie fondamentale systémique, écrivait à ce propos dans *Newsweek* en 2009 « La médecine P4 (prédictive, personnalisée, préventive et participative) aura un impact important sur de nombreuses industries, y compris les compagnies pharmaceutiques, alimentaires et de l'assurance, ainsi que des soins de santé »<sup>39</sup>. De nombreuses applications se profilent déjà. L'investigation ADN de génotypage pourra être exécutée rapidement via ce qu'on appelle des « puces à ADN » dans le cabinet même du médecin et le résultat comparé aux banques de données de polymorphismes corrélés à des pathologies. Au delà du diagnostic lui-même, le traitement peut être

38. L'analyse d'ADN est pratiquée en routine en Belgique pour les chevaux, les chiens, chats etc.

39. *A Doctor's Vision of the Future of Medicine*, Leroy Hood, *Newsweek Magazine*, 13 juillet 2009

personnalisé dans la mesure où des susceptibilités variables à des molécules peuvent aussi être corrélées avec des profils de polymorphismes ADN. C'est ce domaine qu'on désigne sous le terme de Pharmacogénétique ou -génomique. On parle même de « Nutrigenomique » qui optimiserait la nutrition au génome individuel de chacun !

- Les caractéristiques complètes de l'ADN individuel peuvent aussi être collectées et mentionnées sur une ID. Le premier séquençage a pris 10 ans. À présent quelques semaines suffisent et on annonce des coûts variant entre 10000 et 1000 dollars selon la « profondeur » du séquençage réalisé. La technologie évoluant sans cesse, des séquençages complets pourraient bientôt être obtenus en quelques minutes<sup>40</sup> !

Que ce soit l'ADN complet ou non, qu'il soit sur une ID médicale, légale ou autre, cette nouveauté technologique, outre son utilité évidente en termes d'ID jouit aussi d'un potentiel d'attraction pour le public, ce qui en fait un objet commercial évident. S'agissant de l'ADN personnel on peut pronostiquer sans crainte d'erreur que tout un chacun voudra bientôt disposer de « son ADN » ! Les exemples d'application évoqués ci-dessous ne sont que des échantillons actuels qui laissent entrevoir certains problèmes ou malentendus plus ou moins graves à redouter pour l'avenir.

### *L'identité génétique réservée à la médecine*

- Le cas du BiDil. Il s'agit d'une médication bicomposée de molécules thérapeutiques tombées dans le domaine public (et sans grand effet avéré) mais qui s'est ensuite révélé avoir une activité intéressante (prévention d'accidents cardiaques) mais pour certains profils génétiques particuliers de la population aux USA. C'est en somme un cas exemplaire de cette médecine personnalisée que le monde attend. Le BiDil a donc, dans un contexte génétique particulier, prouvé son efficacité et a été approuvé par la puissante FDA. On ne peut qu'applaudir à cette application remarquable de la connaissance génétique qui assure à la fois efficacité et sélectivité thérapeutiques. Mais dans l'histoire qui vient d'en être donnée on a omis un aspect qui s'avère épineux : les bénéficiaires de ce médicament personnalisé sont « noirs ». De là le mouvement qui s'est fait jour pour prohiber ce médicament parce

40. A. P. Ivanov et al. *DNA Tunneling Detector Embedded in a Nanopore*. Nano Letters, 6 dec. 2010. (Article ASAP) cfr commentaire in A. Lucas *Rev. Quest. Sc.* 182, 1+2, p. 117 (2011).

qu'il serait « racial »... et donc, en toute cohérence, politiquement incorrect. Rappelons ce que nous disions au début de cet article : les medias scientifiques comme journalistiques ne cessent d'affirmer que les races n'existent pas dans l'espèce humaine au regard de la science elle-même. On est dans l'imbroglio. La « science » pour laquelle il n'y aurait pas de race humaine, découvre par ailleurs des médicaments spécifiques pour gens de couleur. La science, encore, découvre récemment au moins une quatrième espèce d'*Homo* et, plus étonnant encore nous l'avons mentionné, nous apprend qu'une de ces espèces d'*Homo* a « contaminé » avec ses gènes notre « espèce » *H. sapiens* supérieure ! Plusieurs espèces ont coexisté mais les racés elles n'auraient pas ou plus de réalité ! À l'évidence, il y a un problème.

- Les greffes et la procréation assistée (FIV...) associée au diagnostic génétique préimplantatoire sont des domaines d'applications médicales incontestablement optimisés par l'identification ADN. L'optimisation passe par l'analyse de « qualité » : les gamètes ou les œufs utilisés les tissus ou organes greffés ne portent-ils pas de séquences ADN non désirables (tares, virus,...)<sup>41</sup> ? La réponse du test ADN sera non ambiguë (les erreurs techniques ne sont évidemment pas exclues). Mais si la tare est en principe non désirable, la définition de ce qui est « non désirable » ou « désirable » est affaire personnelle<sup>42</sup>. Mentionnons pour élargir la réflexion qu'il est des couples de sourds-muets qui souhaitent ne pas avoir d'enfant entendant ; ils conçoivent leur environnement familial selon leurs critères et normes et revendiquent le respect de leur « identité » de sourds comme d'une valeur ! Le libre choix et le droit à l'information conduiront, avec la connaissance ADN, à accentuer encore les comportements eugénistes que le diagnostic prénatal favorise déjà. C'est toute la question éthique sur la légitimité de « désigner » les caractères de l'enfant à naître, la limite des droits de chacun<sup>43</sup> en matière de reproduction etc. Dans le do-

- 
41. Des séquences d'ADN issues d'un vecteur viral ayant servi à transformer génétiquement dans un but de thérapie génique des enfants-bulles fut à la source, récemment en France, chez certains d'entre eux, d'une leucémie fatale.
  42. Dores et déjà des centres médicaux offrent le « choix » génétique aux futurs parents. Des américaines se font inséminer en Scandinavie pour avoir des enfants blonds et aux yeux bleus. L'analyse ADN ouvre un champ pour « affiner » le choix.
  43. On écrit ici à dessein « chacun » plutôt que « parents ». Un œuf qui contiendrait le matériel chromosomique de deux individus différents et le matériel mitochondrial d'un troisième

maine des greffes d'organes cette fois, on sait le poids psychologique qui peut y être associé. Recevoir un cœur d'un jeune accidenté de la route n'est pas anodin pas plus que recevoir un rein « offert » par un de ses proches en vie. À l'inverse recevoir un cœur de cochon même qualifié de « humanisé » serait-il accepté dans toutes les cultures ? Que dire encore d'une greffe de visage ? Il y a donc certainement une perception de l'identité qui induit des exclusives et des préférences « eugénistes ». La vulgarisation des techniques ADN et les droits à l'information du patient, par exemple, risquent d'exacerber encore certains réflexes irrationnels. L'identité génétique livrée au public ou DTC (« Direct to consumer») hors du champ médical ou en l'absence du contrôle et du discernement du médecin est en train de connaître une diffusion débridée au sein du grand public.

- L'analyse de l'ADN a été appliquée à diverses questions de type généalogique dont celle-ci : les juifs Sefradim et Askenazes ont-ils, comme la tradition le prétend, une origine commune ? Il y a une vingtaine d'années un colloque de Génétique humaine tenu à Paris entendait à ce sujet les premiers résultats, jugés encourageants, d'un jeune scientifique américain. Le Dr Cavalli Sforza, qui lui-même a notamment montré la congruence des groupes génétiques et des groupes linguistiques (dont nous avons parlé plus haut note 34) s'est élevé publiquement avec virulence contre ce qu'il considérait comme le dévoiement des techniques à des fins politiques et racistes. Depuis, la thèse du monophylétisme a été confirmée et est, en effet, souvent invoquée à l'appui d'une conception identitaire « raciale » juive.
- D'autres services ADN sont offerts (on-line souvent) par des sociétés commerciales. Elles foisonnent notamment pour offrir, à qui le souhaite, des informations « identitaires » à la manière des sites de recherche généalogique avec lesquels elles sont souvent associées. Un échantillon de salive, un cheveu de soi ou d'un autre, prélevé éventuellement à son insu... suffit pour fournir un ID ADN. Les questions sont diverses : suis-je le père de cet enfant, l'enfant que je porte

---

aurait, génétiquement, trois « parents » différents (hors l'éventuelle mère porteuse) dont l'ADN aurait pu être « choisi » pour sa « qualité ».



est-il de mon mari<sup>44</sup>, suis-je moi-même ou tel autre de telle « catégorie » (race noire p.ex.), à quelle partie d'Afrique l'ADN se rattache tel afro-américain, quelles prédispositions génétiques ai-je ? On exigera des contrôles visant à éviter les dérives, notamment en vue d'empêcher qu'une information soit accessible à un tiers (une personne quelconque, une compagnie d'assurances, un employeur,...). Watson et Venter, on l'a dit, on livré leur séquence (obtenue au prix d'une fortune de dollars) au domaine public ce qui, rappelons-le, parle aussi de leur parentèle. Qui empêchera qu'un Facebook de nouvelle génération permette aux adhérents de partager « leur » ADN (qui n'aura coûté que quelques centaines voire dizaines de dollars) avec leurs « amis », que des clubs et groupes « identitaires » se constituent... que des alphabosites se tribalisent contre des beta ou gamma. Le pire n'est jamais sûr, mais il faut savoir que déjà la pratique est amorcée dans le cadre de sites de « rencontres » comme en témoigne l'annonce suivante sur le net : *« Notre laboratoire Belge propose des tests génétiques de compatibilité biologique : un outil en vue de former un couple heureux, fidèle, durable et fertile »*. L'âme-sœur a laissé la place à l'ADN-sœur pour garantir l'harmonie sexuelle ! Il n'est pas difficile de stigmatiser les firmes qui exploitent la naïveté de leurs clients. On ajoutera que l'harmonie dans un couple p. ex. n'est pas une question d'ADN ni de science. Cette opinion semble de bon sens. Mais cela suffit-il ? Et ne peut-on déceler scientifiquement des déterminismes (bio-) chimiques et génétiques jouant effectivement dans des comportements que nous voudrions croire purement libres (dans les sphères affective, intellectuelle, artistique... ) ? On y reviendra dans la dernière partie de ce texte.

#### **4) En définitive, que penser de l'ID ADN?**

Il est hors de doute que la connaissance de l'ADN donne une puissance inégalée notamment pour le pronostic ou diagnostic dans les affaires humaines médicales et judiciaires. Que seraient les greffes, les tests de paternité, les tests prénataux, l'analyse des populations, la criminalistique sans elle ? Malgré les aléas qui accompagnent l'application de tout nouveau savoir, la

44. La rencontre de ces deux questions risque de conduire une mère à interrompre une grossesse pour éviter de donner le jour à un enfant qui sera identifié par le conjoint comme illégitime !

connaissance vaut mieux, dira le scientifique, que l'ignorance. Cependant des situations telle celle de la chorée de Huntington (danse de St Guy) déjà mentionnée dans les exemples d'hérédité humaine suscitent une douloureuse réflexion<sup>45</sup>. On songe aussi à la gestion d'un « simple » diagnostic prénatal. À supposer que celui-ci soit fiable et annonce une pathologie grave et inéluctable le recours à l'IVG s'offre. Mais les analyses génétiques aboutissent souvent à déclarer une probabilité et non une certitude de pathologie et n'ont souvent pas de bonne prédictibilité quant à la gravité de celle-ci; même si les tests ADN son beaucoup plus fiables que ne pouvait l'être la génétique humaine traditionnelle il reste souvent une part d'incertitude. On le comprend mieux au regard de la complexité des réseaux et des interférences si nombreuses survenant entre le génotype et le phénotype. C'est surtout la structure du réseau et son adaptation dynamique à l'influence des stimuli qui « fait » le phénotype, mais cette structure offre tant de voies que la prédictibilité de l'output est souvent hypothéquée. C'est ce qui fait qu'une mutation peut avoir une expressivité et une pénétrance variant fortement entre 0 et 1 ! Et c'est ce qui fait que la génétique pratique ou de terrain n'est souvent pas simple comme elle l'est dans les textbooks. S'agissant d'enfants à naître ou non, le problème prend une dimension éthique considérable. Les consultations génétiques sont confrontées à ces difficultés. Ainsi, les spécialistes nous disent qu'annoncer à une future mère que son enfant présente un risque évalué statistiquement parfois à la décimale près de présenter telle affection conduit dans l'énorme majorité des cas à ce que la maman demande l'IVG. Ces mêmes spécialistes savent et disent que le risque pour toute mère de porter un enfant atteint d'une quelconque pathologie héréditaire grave est bien plus élevé et, cependant, les futures mères dans ce cas acceptent, bien entendu de courir ce risque qui n'est pas « nommé ». Un autre cas récent tout aussi interpellant est celui d'une jeune femme américaine dont la mammographie ne présentait aucun problème mais qui, se sachant porteuse de la mutation BRCA (breast cancer)

---

45. À la mutation (HD) de la chorée de Huntington est diagnostiquée à coup sûr et le pronostic de la maladie est absolu mais sans thérapie actuelle. Que faire ? Mentionnons pour servir au jugement personnel du lecteur un cas vécu. Nancy Wexler est une scientifique qui a contribué à l'identification du gène HD et à la mise au point d'un test ADN efficace pour le diagnostic. Sa mère était atteinte de la maladie et en est morte. N. Wexler elle-même a une chance sur deux d'être atteinte. Elle continue à consacrer sa vie, à la suite de son père, à sa fondation HD et ne semble pas avoir fait le test de détection HD sur elle-même !

associée à une probabilité de cancer du sein, a décidé de subir une double mastectomie pour réduire (de 90%) ce risque<sup>46</sup>.

Ces quelques considérations permettent de mesurer la difficulté de gérer une information génétique. Elle tient à des questions de compréhension de la nature du gène (le gène n'est pas seul en cause et ne dit ce qui va arriver avec certitude que très rarement) et de ce que représente un risque chiffré. Que signifie d'être en quelque sorte déclaré « malade » alors qu'on ne l'est pas ? Nous ne savons pas que faire d'une probabilité au quotidien lorsqu'elle nous concerne personnellement<sup>47</sup>. Le sociologue ajoutera à propos de cet élément « risque » que nos sociétés le vivent globalement très mal puisque tout doit être assuré<sup>48</sup>. En outre, il y a un poids psychologique particulier associé à la donnée biologique rapportée à l'homme en général et à soi-même, en particulier. Tout étudiant en doctorat de médecine ne s'est-il pas cru atteint ou en risque d'être atteint de telle ou telle maladie dont il avait dû étudier en détails tous les symptômes, même les plus ténus ? Qu'en sera-t-il de tout un chacun, sans bagage scientifique ou soutien médical, qui apprendrait par un échange mail qu'il porte une séquence « à risque », par exemple d'être atteint d'une maladie nerveuse ? Il est souvent difficile pour un adolescent de surmonter une soi-disant hérédité criminelle ou psychopathologique, mais qu'advient-il lorsqu'il apprendra de tels « pronostics » seul, face à son écran de PC ou, peut-être pire, que tous ses « amis » sauront eux aussi ? Le fait nouveau que le diagnostic soit apporté via l'ADN qui, pour diverses raisons, a pris une place exceptionnelle dans l'imaginaire semble ajouter encore au poids de l'information. « Mon » ADN est d'une part unique mais, d'autre part, je l'ai reçu par généalogie ; je le partage donc, aux variations près, avec les « miens » ! L'« identité ADN » est enracinée dans la généalogie : de là à sacrifier l'ADN, patrimoine hérité et donc, comme tout patrimoine, à défendre, il n'y a qu'un pas qui est bien souvent franchi. Des préconceptions religieuses peuvent encore

46. Ce fut le cas de Deborah Linder rapporté par le New York Times (NYT, A. Harmon, September 16, 2007) qui suite à un test ADN se fit subir à 33 ans une double mastectomie alors que son mammogramme était sans problème. Sa mère avait survécu à un cancer du sein tandis que pour d'autres femmes de sa famille l'issue fut fatale.

47. L'attitude dans les jeux de hasard est irrationnelle. Tout aussi curieux est notre acceptation intellectuelle d'un risque dont la probabilité est infime quand il s'agit d'autrui...mais absolument pas pour soi.

48. On a évoqué récemment le cas de l'enfant frappé d'une affection génétique qui pourrait se retourner devant la justice contre des parents qu'il estime responsables de lui avoir donné sciemment la vie avec de « mauvais » gènes.

accentuer l'incitation au « respect » de l'ADN<sup>49</sup> et renforcer le sentiment que l'ADN nous révélera notre destinée. Ceux qui ne croient pas en la prédestination qui est le fond de commerce des cartomanciennes et autres astrologues ne seront-ils pas tentés de croire en la prédestination lorsqu'elle serait lue dans le substrat ADN ?

Le psychologue, le philosophe, le moraliste, le juriste, le politique aura certainement son analyse sur les enjeux de la connaissance de l'ADN et surtout de la mise à disposition pour tout un chacun de ce que nous avons appelé l'ID ADN. Ce que le biologiste auteur de ces lignes a tenté, c'est de rendre compte de la difficulté de bien comprendre ce que la génétique dit et ne dit pas à propos de la relation : ADN – Caractère – Identité. On pourrait le résumer comme suit. Les gènes codent, ont de l'importance dans les caractères biochimiques, permettant de différencier objectivement un type vivant d'un autre et même un individu d'un autre et jouent donc dans ce qu'on a appelé en avant-propos : le déterminisme des caractères ou de l'identité biologiques<sup>50</sup>. Voilà donc de l'information ADN « importante » (pour le fonctionnement du vivant). On a souligné que la séquence ADN est un caractère en soi, parfaitement exploitable pour l'identité, l'établissement des lignages etc. Ainsi l'ADN non génique (largement majoritaire !) qui (apparemment) ne « sert à rien » au plan fonctionnel a une valeur identitaire et cela même s'il n'est pas d'origine humaine (mais infectieuse par exemple). Ce n'est qu'un paradoxe apparent de dire que l'ADN non informationnel (=non codant) est très informatif au plan de l'identification.

49. Des Bouddhistes voient dans l'ADN transmissible un facteur de pérennité qui serait en faveur de leur conception de la réincarnation. Des chrétiens peuvent sacraliser l'ADN y voyant une intervention créatrice de Dieu. Francis Collins, le patron du projet de séquençage du génome humain et actuel directeur du NIH, a fait dire au président Clinton en février 2001 quand le premier brouillon de génome humain fut publié, «*Today we are learning the language in which God created life.*» Il a fondé depuis « BioLogos foundation » voulant voir la vie (Bios) comme la parole (logos) de Dieu.

50. De très belles expériences récentes du groupe de Deneubourg à l'ULB montrent qu'on peut leurrer des cafards avec un robot auquel ils attribuent l'identité « cafard » et même « cafard de la colonie », pourvu que celui-ci soit aspergé de la molécule d'identification chimique élaboré par un cafard au départ de ses gènes (Halloy J. *et al. Social Integration of Robots into Groups of Cockroaches to Control Self-Organized Choices* Science 318: 1155-8 (2007) et l'article du même auteur à paraître dans un prochain N° de la RQS consacré aux robots).

Même s'il reste de vastes espaces de *terra incognita* dans l'élucidation de la relation génotype-phénotype, et même si la complexité obscurcit cette relation, l'hypothèse scientifique de toute recherche relative aux caractères biologiques fut et reste qu'ils reposent sur des mécanismes de nature déterministe. Mais est-ce que cette option d'une explication déterministe est tenable lorsqu'on s'adresse à l'identité proprement humaine ? S'agissant en particulier de la conscience n'y a-t-il pas là une faille dans le déterminisme et ne faut-il pas d'autres explications abstraites, d'une autre nature, voire admettre l'impénétrabilité de la question de la conscience ? Répétons-le, nous garderons l'option, méthodologique, de considérer que tous les caractères humains, y inclus le comportement le plus élaboré et la conscience, sont biologiques même si la biologie – encore balbutiante – n'en dit pas grand chose. Même un unicellulaire peut avoir un comportement élaboré qui est loin d'être compris<sup>51</sup> sans que, pour autant, on attribue *a priori* à ce comportement une origine qui serait définitivement inexplicable. Le comportement, aussi élaboré soit-il, sera considéré comme un phénotype au même titre que le caractère « activité lactase » cité plus haut (fig. 2) à propos de *E. coli*, même si le déterminisme en est plus complexe. Ce qu'on désire savoir c'est dans quelle mesure l'identité comportementale est liée au génotype (les gènes) et à l'hérédité en général et donc si le sentiment communément partagé selon lequel « notre » comportement humain serait plus que les gènes est justifié.

### Hérédité de l'identité comportementale ?

Le généticien répond à la question en titre par l'affirmative : des comportements sont déterminés de manière héréditaire. Les exemples abondent de comportements innés depuis ceux de cellules isolées (voir note <sup>51</sup>) jusqu'à ceux qui, chez les multicellulaires, sont intégrés par un système nerveux. Mais à côté de comportements instinctifs, nécessairement inscrits dans un substrat qui les détermine et les transmet, il y a des comportements spontanés, inattendus, appris, choisis, non transmis et, dans le cas singulier de l'homme, on parlera de conscience et de libre arbitre. Reconnaissons d'emblée que le biologiste ne sait pas plus que d'autres expliquer ce qu'on appelle la conscience ou le libre arbitre. Le chercheur voit une continuité évolutive entre les attributs

51. Le Toxoplasme est unicellulaire et cependant il reconnaît l'identité de son hôte et évite de rentrer dans un cul de sac parasitaire. Il « sait » de plus si la cellule-hôte est en bonne santé ou si elle contient un noyau puisqu'il en sort aussitôt si ce n'est pas le cas.

spécifiquement humains et ceux des autres espèces et il refuse dès lors, par principe, d'invoquer pour les comportements du seul *Homo sapiens* qu'on ne comprend pas une « explication » non naturelle – un souffle, une âme – qu'on comprend encore moins. Le scientifique cherche à appréhender le problème « mind-body » et le mécanisme des comportements complexes – dont la conscience – dans l'activité des réseaux neurobiologiques dont nous disons quelques mots ci-après.

### Réseaux d'interactions moléculaires et réseaux neuronaux

La fig. 7 résume l'essentiel de ce qui nous sera utile pour la suite.

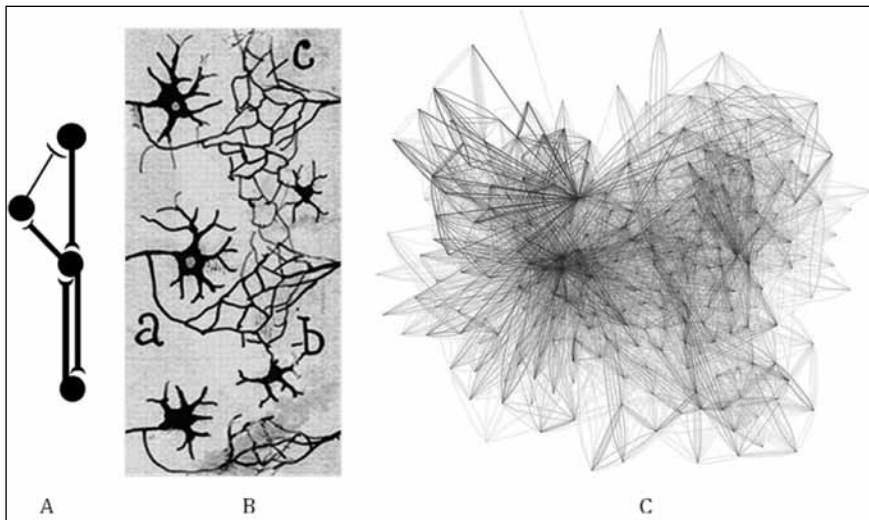


Fig. 8. Réseaux neuronaux. En A un réseau du type de la fig. 2F mais illustrant cette fois des interactions entre cellules nerveuses : le neurone est un nœud et les liens ou neurites créent les contacts ou synapses. Il y a des interactions nodales entrantes ou sortantes, positives ou négatives, et plus ou moins intenses (symbolisées par l'épaisseur du trait). Au centre, en B, un détail d'une planche microscopique originale de R. Cajal (1852-1934) montrant quelques cellules nerveuses ou neurones *in situ* dans la moëlle épinière avec leurs connexions (synapses). À droite, en C, le réseau des 7000 interactions (les liens) entre les 302 neurones (les nœuds) du ver millimétrique *C. elegans*. Le « connectome » chez l'homme concernerait au moins 100 milliards de neurones et plus de  $10^{15}$  connexions totalisant une longueur probablement de plus d'un million de kilomètres.

Un réseau neuronal (tel l'échantillon réduit de la fig. 8A) est comparable aux réseaux moléculaire de type génoprotéique<sup>52</sup> dont nous avons déjà parlé (cfr. fig. 2). Les liens y ont formellement des fonctions analogues et les motifs cybernétiques ou logiques se décrivent exactement de même ; on peut d'ailleurs définir *a priori* tous les motifs différents – au nombre de 13 – pour 3 nœuds dont 2 ou les 3 sont connectés par des liens simples, sortants, entrants ou doubles<sup>53</sup>. Dans un réseau d'une certaine taille les voies ou chemins qui conduisent d'un point à un autre sont souvent multiples, ce qui donne une robustesse au système mais aussi une imprévisibilité et une complexité en raison des branchements afférents et efférents existant sur ces diverses voies.

La position et le câblage de ces neurones réalise une circuiterie pour une part déterminée ou programmée par « nature » en vertu de l'espèce<sup>54</sup>, mais pour une large part elle est acquise par « nurture » et donc très variable individuellement. Le détail du chevelu d'un neurone dans des images du type du dessin de Cajal (fig. 8B) peut donc varier dans une autre observation, la force des connexions peut différer (fig. 8A) etc... on peut tenir pour assuré que l'influence du milieu et singulièrement de l'éducation, jouent un rôle majeur dans le connectome. L'épigénétique tient donc dans la neurobiologie une place majeure et c'est d'ailleurs un terme que les psychologues et neurologues utilisent, certes de manière assez vague, mais depuis bien avant l'adoption du terme dans la biologie moléculaire actuelle.

*En résumé* de ce que nous avons esquissé sur la biologie des réseaux retons que les protéines disposent d'un potentiel de connectivité dépendant de leur structure spatiale malléable mais cette gamme de variantes fonctionnelles n'est pas infinie et dépend de la séquence de chaque protéine. Les protéines peuvent intervenir chacune dans un ou plusieurs motifs de connexion soit simultanément soit en fonction du moment et de leur localisation, et leur concentration. De l'exercice des interactions par affinité chimique résultent

52. Avec des différences importantes : les macromolécules peuvent diffuser, être en nombre variable, muter... et leur interactome est fonction de ces paramètres. Les cellules neuronales sont en nombre et place fixes, à même génome, mais elles projettent à distance des neurites formant un « connectome » variable.
53. *Network Motifs: Simple Building Blocks of Complex Networks*. Milo, R., Shen-Orr, S. S., Itzkovitz, S., Kashtan, N., Chklovskii, D. and Uri Alon. *Science* 298 : 824-7(2002).
54. On connaît des mutants de l'architectonique neuronale. Un bel exemple est la souris mutante « reeler » dont l'architectonique de zones du cortex est perturbée (A. M. Goffinet, *Unscrambling a disabled brain*. *Nature* 389 : 668-9, 1997). Le ver *C. elegans* avec son nombre normal fixe de neurones (302) et connexions offre d'autres nombreux exemples.

des édifices moléculaires dont les mouvements ou les « comportements » sont parfois fascinants. On pense au flagelle de la bactérie qui semble désigné par un ingénieur. C'est le cas aussi de l'enzyme ATPsynthase dont l'architecture est similaire à celle d'une dynamo de Gramme dont un tour complet de rotor produit 3 ATP<sup>55</sup>, ou une particule d'un virus bactérien qui semble avoir inspiré la construction d'un lemme lunaire et qui injecte par un appendice en seringue son ADN dans la cellule hôte contre une pression interne considérable ou encore la dynéine qui est cet appareil protéique capable littéralement de marcher sur le cytosquelette de la cellule en transportant une vésicule d'un bout à l'autre de celle-ci (similaire à Hercule supportant le monde !). Le comportement d'un parasite unicellulaire pénétrant une cellule est beaucoup plus élaboré (voir note 51) mais on doit supposer que dans le comportement de ces vivants unicellulaires c'est le même principe d'interactions chimiques qui est à l'oeuvre comme pour les machines macromoléculaires mais à un degré de complexité beaucoup plus élevé. Avec les organismes pluricellulaires des comportements de cellules associées peuvent se faire jour par des interactions cellule-cellule, mais pour ceux dotés d'un système nerveux, il s'ajoute un niveau de contrôle central, par les neurones, sur les autres parties de l'organisme. La circuiterie neuronale n'est pas stéréotypée et prédéterminée de la même manière que celle des interactomes par exemple. Il y a dans un réseau neuronal de la « création » d'innovation. Mais cette innovation là est épigénétique et *adaptive* alors qu'un remodelage d'un réseau géno-protéique procédant d'une mutation d'un partenaire sera transmissible et évolutive. Dans l'un comme l'autre cas on voit bien que « la » fonction est dépendante du *système réticulé* (la toile ou « network ») plutôt que contenue dans une entité biologique singulière. Notons aussi que le *système* à considérer devrait comprendre en même temps les réseaux moléculaires (y inclus les petites molécules signal et autres) intracellulaires et les réseaux intercellulaires<sup>56</sup>. La capacité d'innovation que recèle le système neurobiologique a, chez l'homme en particulier, permis le comportement élaboré qui a assuré le succès à son espèce. L'espèce ne s'est pas adaptée par mutation/sélection à l'environnement<sup>57</sup> mais, au contraire, le comportement intelligent de l'humain a produit une transforma-

55. Vidéos sur : <http://www.unine.ch/bota/bioch/cours/ATPsynthase.html>

56. De manière imagée on dit parfois du système nerveux qu'il est comparable à un réseau de connexions par câble mais qu'il dispose aussi d'un système « wifi » (les signaux chimiques diffusibles).

57. Peu de différences anatomo-physiologiques entre groupes humains malgré des habitats très variés.



tion active de son milieu (par l'habitat, l'habillement, l'exploitation des ressources...). Les quelques centaines de milliards de neurones du cerveau réussissent ce tour de force au bénéfice de l'organisme neuronal, non par mutation mais par une plasticité de leur connectivité. Un exemple schématique (fig. 9 ci-dessous), strictement similaire au schéma de la fig.6 relatif à un réseau génoprotéique; est proposé pour expliquer l'output différent du réseau neuronal tel qu'on le connaît chez le ver *C. elegans*.

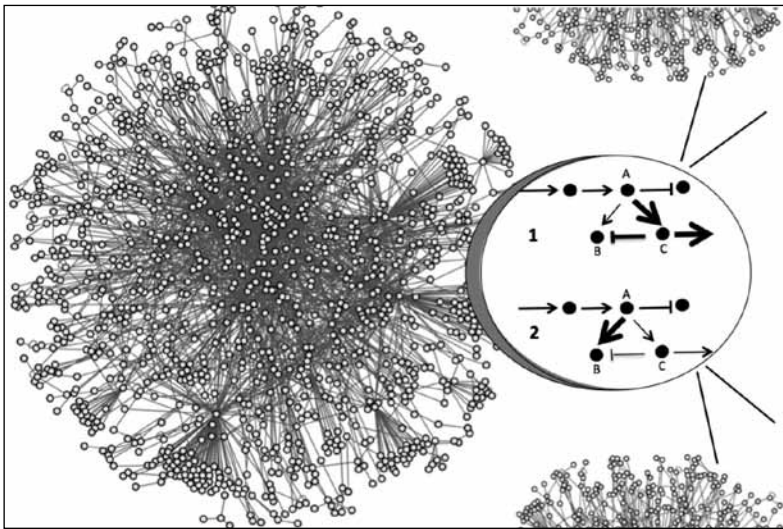


Fig. 9. Interactome et connectome de 3 cellules. La bulle présente deux états d'un module (1 et 2 comme à la fig. 5) de l'interactome central. Il en résulte une connexion de cette cellule soit (pour 1) à la cellule du haut, soit (pour 2) à celle du bas. Ces connexions à leur tour modifieront éventuellement les interactions génoprotéiques intracellulaires de ces cellules et l'état de leurs connexions intercellulaires c'est-à-dire, s'il s'agit de neurones, le connectome. Le réseau représenté est en fait celui d'un interactome humain établi par le laboratoire de M. Vidal à Boston (voir dans cette revue Vidal M. *Les réseaux interactome* Rev. Quest. Scient. 178 :67-82 (2007). Ce numéro spécial sur le thème « Qu'est-ce que la vie ? » est en accès libre sur <http://www.fundp.ac.be/sciences/philosoc/revueqs/anciens-numeros/tome-178-annee-2007-numero-1>). Merci à M. Drèze, chercheur namurois associé à ce travail, qui nous a fourni l'image.

Ce qui précède a rappelé le place du concept de réseau dans les manifestations de la vie, mais pour le comportement comme pour tout autre trait de phénotype, la question qui demeure est : quelle est la « part du gène » et la « part non génique »? On distingue généralement l'inné transmis, l'acquis ou l'appris non transmis, l'inconscient, le conscient, ... et on parle pour notre espèce de comportement « voulu » ou « libre ».

## Comportements innés et inconscients

Il existe des comportements innés et inconscients extrêmement élaborés chez les animaux comme chez l'homme. C'est ce qui a fait s'interroger F. Crick, l'inventeur de la structure de l'ADN tourné ensuite vers la neurobiologie, sur l'avantage sélectif que pouvait bien apporter à l'homme la conscience, puisque un somnambule accomplit parfaitement des tâches très complexes. Pour rendre compte de ce comportement de « zombie » comme l'appelait Crick, il faut supposer que des circuits neuronaux fonctionnent parfaitement en déconnexion de centres de la conscience fournissant, en réponse à un stimulus, l'« output » usuel pour lequel ils ont été désignés par sélection. Dans le principe, leur fonctionnement n'est pas différent de celui d'un arc réflexe, lui aussi autonome par rapport à la conscience et la volonté. La différence entre le circuit d'un arc réflexe et un réseau plus élaboré est affaire de degré et dans l'un comme l'autre cas le biologiste voit sa mise en place dans le vivant comme le résultat d'un processus classique de mutation-sélection c'est-à-dire par Évo-Devo. Reconnaissons que la finesse comportementale a de quoi fasciner et on peut avoir légitimement le sentiment que dans certains cas le résultat tient du prodige. On pense aux travaux d'insectes sociaux, aux migrations, aux rythmes biologiques, à la toile de l'araignée, aux prédateurs si « astucieux », à des comportements instinctifs telle la recherche du pis chez le nouveau-né, à l'oiseau stockant des réserves dans des caches (nombreuses distinctes qu'il mémorise), aux stratégies de chasse, aux rituels de toutes sortes parfois extraordinairement précis, à l'adaptation mimétique de tant d'organismes telle la seiche sur son substrat ou le comportement parfaitement ajusté du parasite (voir note 51). On ne sait pas le plus souvent comment ces comportements se sont « inscrits » évolutivement mais rien ne permet de penser que les mécanismes de type Darwinien explicatifs de nombre de cas précis ne pourront s'appliquer à tous. Tout comportement inné l'est devenu, selon le darwinisme, parce qu'il est avantageux (ou éventuellement neutre). S'il est néfaste on ne l'observera que de manière sporadique comme c'est le cas des caractères pathologiques. La clé explicative est la sélection en relation avec le « fitness ». Un comportement, imaginons l'immobilisation du lièvre qui le protège du prédateur, si elle bloquait un tant soit peu exagérément sa fuite devant le danger devenu imminent lui serait fatal et donc réduirait sa descendance. Un comportement devenu excessif et défavorable dépassant sa fin est ce qu'on appelle une hypertélie. C'est l'hypertélie d'un caractère morphologique – la longueur

des canines – qui a dû précipiter l’extinction du lion des cavernes et il en va de même des comportements lorsque leur ajustement fin aux besoins n’est plus assuré. Le comportement inné est manifestement transmis transgénérationnellement et donc *déterminé* via un support matériel héréditaire. Des cas de mutations modifiant un comportement inné (Darwin mentionne des races de pigeons domestiques « culbuteurs »; les généticiens de la drosophile ou du ver<sup>58</sup> en ont isolé de nombreux en laboratoire; des cas humains existent bien entendu mais d’analyse plus compliquée<sup>59</sup>) en sont une preuve. Il y a une identité génétique du comportement inné et inconscient propre à l’homme comme il en existe pour d’autres types d’organismes.

### Comportements acquis et conscients

Une action consciente – qu’elle soit « spontanée » (c’est-à-dire, en fait, dont le déterminisme ne paraît pas externe) ou qu’elle réponde à un stimulus externe – est à nouveau à imaginer comme l’« output » d’un réseau, mais qui cette fois serait connecté à la « sphère de la conscience ». Disons tout de suite que l’on ne sait pas de quoi on parle exactement sinon pour chacun d’affirmer avec conviction : « Je suis conscient ! ». Le biologiste évolutionniste ajoutera que la conscience est partagée par d’autres espèces que l’homme. L’intelligence est évidemment partagée aussi (si on considère qu’être intelligent c’est adapter son comportement en fonction de ses expériences). Bien entendu, ces qualités sont éminentes dans notre espèce. Bien entendu aussi, les caractéristiques cognitives s’expriment selon une gamme de variation dont une part, comme pour tout phénotype, est liée au gène et une part est non génique. Diversité et différences sont donc présentes dans les qualités cognitives de

58. Le ver *C. elegans* (l’hermaphrodite) a exactement 302 neurones. Le mâle a 79 neurones de plus. Voilà qui permet déjà de faire des hypothèses sur les caractéristiques neurobiologiques qui sous-tendent l’identité « mâle ». D’autres mutants chez ce genre d’organismes « simples » devraient permettre d’affiner les hypothèses sur ces questions complexes du comportement.

59. Dans un réseau à quelques centaines de milliards de neurones et un nombre incalculable de connexions il y a beaucoup de variations. On pourrait même dire que la « normalité » d’un cerveau n’est pas un concept évident. Beaucoup de caractères reconnus comme pathologiques (et ils sont hélas nombreux notamment dans la sphère du comportement) sont manifestement multigéniques. Le cerveau réalise des tâches mais dispose de voies diverses concourant ou pouvant se suppléer et subissant des effets d’interactions multiples... et inconnues. De la sorte, une même pathologie nerveuse familiale aura des expressivités souvent très variables et parfois nulle chez certains ou après médication.

l'espèce humaine, mais on voudrait savoir les parts héréditaire ou au contraire acquise et non transmissible. On sait que l'expérience peut reprogrammer un système neuronal à une autre fin et qu'on peut apprendre ou réapprendre. En d'autres mots, un cerveau peut être lésé par accident physique (un AVC), chimique, ou développemental qu'il soit épigénétique ou à déterminisme génétique mais, et c'est là le point important, l'usage du réseau neuronal plastique entraîne lui-même des modifications de sa configuration avec des conséquences qui peuvent mimer ou, au contraire, contrecarrer les effets d'un dégât : on peut récupérer d'une lésion cérébrale. C'est exactement ce que la fig. 5 avait tenté d'illustrer. La machine neuronale, moins que toute autre machine, ne peut être comparée à un mécano à pièces fixes, un puzzle ou un montage électronique. L'usage « crée » en quelque sorte le réseau ou du moins certains détails de celui-ci et donc certains usages laissent des marques comme autant de sillages qui favoriseraient l'écoulement d'un flux. Il s'agit là d'images métaphoriques de ce qu'est la mémoire ou l'apprentissage que certains chercheurs commencent à traduire en données de mesure électrophysiologiques, d'imagerie et autres (le lecteur est renvoyé aux travaux de R. Edelman, C. Koch, S. Dehaene et J.-P. Changeux qui ont fait l'objet de vulgarisations grand public<sup>60</sup>). Ce qu'il y a de très étrange, s'agissant de notre cerveau, c'est le sentiment que l'individu a quelquefois d'être dirigé par son cerveau lequel « déciderait » ou, inversement, d'être à la commande de son propre cerveau. Le blessé ou l'opéré du cerveau peut avoir une personnalité modifiée<sup>61</sup>, mais on peut aussi le voir en profonde méditation et lui entendre dire « J'essaie de *me* retrouver ! » et, dans certains cas, cet effort peut réussir. Le siège de cette « conscience personnelle » reste mystérieux.

### Et l'identité de la « personne », est-elle définie par héritage ?

Généralement on voudrait penser que la personne n'est pas prédéfinie ou programmée génétiquement car cela convient à l'idée que nous nous faisons

60. Changeux, J.-P. *L'homme neuronal* Odile Jacob (1983). Dehaene S. *Reading in the Brain*, Penguin Viking (2009). Edelman R. and Tononi G. *A Universe Of Consciousness How Matter Becomes Imagination*. Basic books (2000). Koch Ch. *À la recherche de la conscience, Une enquête neurobiologique*. Odile Jacob (2006).
61. Le célèbre cas de Phineas Gage dont le crâne avait été traversé par une barre à mine a été rapporté en 1848 et le suivi du patient décrit en 1868 par J.M. Harlow. Ce n'était plus du tout « le même homme » disaient ses amis. Il était, par exemple, devenu scatologique alors qu'auparavant c'était un homme mesuré et déférent.

de la liberté : s'il faut reconnaître que le déterminisme génétique peut être quelquefois une fatalité (« je suis mucoviscidosique »), on veut ne pas croire que la personnalité soit le jouet des gènes (« je suis plus que mes gènes »). Le « destin » cognitif (pour ne pas dire spirituel ou psychologique) serait certes dépendant des gènes mais, plus fondamentalement encore que pour les caractères biologiques « ordinaires » déjà considérés plus haut, il est sous l'influence majeure du milieu<sup>62</sup>. Cette conception qui nous paraît raisonnable a été bien énoncée en 1990 par le psychologue américain Charles L. Brewer : *“Heredity deals the cards; environment plays the hand.”*

La question en titre de ce paragraphe recouvre aussi celle, symétrique, de savoir si on peut créer ou recréer son identité. Vaste problème, interminables débats et controverses, terrain de tant de combats et présupposés idéologiques, elle ne sera bien entendu pas épuisée ici bien qu'elle soit probablement au cœur du questionnement que ce numéro de la « Revue des questions Scientifiques » a voulu aborder. Considérons-la pour notre part sous 3 angles : l'identité culturelle, génétique et épigénétique et voyons si de la sorte on peut se faire une idée plus claire de ce que sont ou peuvent être les parts biologique et non biologique de l'identité.

*L'identité culturelle* est pratiquement l'apanage de notre seule espèce<sup>63</sup> et on aime à reconnaître que le culturel a la primauté dans l'édification de la personnalité. Mais on voit bien que lorsqu'on se dit « appartenir » à une culture (une religion, un parti, une loge, un club, un quartier...) on n'est pas loin de donner implicitement une importance au maintien de liens forts, durables, parfois exclusifs avec le groupe humain entretenant cette culture. Le culturel et le biologique s'entremêlent; l'inclusion a comme contrepartie l'exclusion. Convergence sonne comme consanguinité et intégration comme intégrisme ou intolérance. Un dévouement pervers de l'attachement à des valeurs culturelles est le racisme et autres sectarismes de tout poil au détriment de l'humanisme. Qu'on se rappelle le concept d' « übermensch » nourri de préjugés culturels autant que biologiques. Moins frappants mais non moins inquiétants sont les innombrables déclarations actuelles où on retrouve cette confu-

62. Kramer J. M. *et al.* *Epigenetic Regulation of Learning and Memory by Drosophila* EHMT/G9a. PLoS Biol 9(1): e1000569. (2011).

63. On décèle, et cela n'est pas pour étonner, chez nos parents primates des comportements reposant sur une transmission culturelle (F. De Waal primatologue bien connu a étudié la question. On lira avec intérêt la recension de son dernier ouvrage dans la Rev. Quest. Scient. 181:450-1 (2010) et sur le site de la RQS déjà mentionné).

sion et la référence, probablement de bonne foi, à l'argument de la donnée prétendument scientifique.

Citons :

- Le politicien belge Karel De Gucht ce 2 septembre 2010 sur une chaîne nationale (VRT) rapporte à *l'identité* juive (« juif moyen » dit-il) le fait de croire « avoir raison » et « l'inaptitude à entretenir une discussion rationnelle ».
- Un directeur de la Bundesbank affirme explicitement que les juifs seraient *identifiables* par un gène particulier.
- Le prix Nobel J. Watson a affirmé en 2007 que les noirs étaient intellectuellement inférieurs aux Blancs s'appuyant sur des mesures de QI (la mesure et ce qu'on mesure sont mal définis et l'impact du milieu biaise grandement le résultat de ce test, dit d'intelligence. On peut lire à ce sujet : <http://www.nytimes.com/2007/12/09/opinion/09nibsett.html?scp=4&sq=Nobel+Watson&st=nyt>).
- Le président français s'est dit convaincu que l'homosexualité est génétique, c'est-à-dire affaire de nature biologique mais accidentelle ce qui rappelle la position de l'archevêque de Belgique qualifiant ce trait de non naturel « comme, dit-il, l'anorexie »
- Le Pape en 2010 à Barcelone fait aussi référence à la nature dans son discours sur la sexualité et la famille. Selon ces vues la nature et *l'identité* biologiques seraient déterminantes de ce que l'individu « est ».
- La justice en Belgique utilise l'identification génétique pour les tests de paternité, en criminalistique, dans le cadre du regroupement familial... Récemment à Trieste (*in* Le Soir 27/10/2009) un tribunal s'en est servi pour atténuer la responsabilité d'un inculpé : en effet, si les gènes nous conduisent c'est à eux que revient la responsabilité de nos actes délictueux<sup>64</sup>.

64. Un récent pourvoi à la cour d'Assises de Trieste statue que « sur base de l'analyse de son ADN il est permis de certifier que l'accusé possède des éléments du patrimoine génétique qui augmentent de manière significative le risque de développer un comportement agressif impulsif », ce qui a abouti à alléger une peine sous la raison que la prédisposition génétique « évidente » du condamné réduisait sa responsabilité (*in* Le Soir 27/10/2009). On songe inévitablement au chromosome du crime, au gène de l'homosexualité, à celui de l'agressivité, du QI, de l'altruisme ou autres fictions rencontrées dans la littérature ainsi

- Le public devient consommateur de tests dits d'identité pour ses ascendants ethniques, son « identité » génétique et même prétendument pour savoir « Qui suis-je ? » ou « Qui est l'autre ? »

*L'identité génétique* n'est donc pas, dans les faits et les esprits, aussi étanchement séparée qu'on le voudrait de l'identité culturelle. On retrouve l'éternel balancement *nature* versus *nurture*, aussi vieux que celui de la relation génotype/phénotype ou du Lamarckisme/Darwinisme dont on sait combien ils ont influencé et ont été influencés par les idéologies ambiantes<sup>65</sup>. Ce que le biologiste peut assurément affirmer et qui lui est enseigné notamment par les cas de mutants ou de traumatisés (cfr. note 60), c'est que les propriétés cognitives, le comportement – l'éthique n'y faisant pas exception – nécessitent des structures neurales et que des gènes sont impliqués dans le développement de ces structures. On ne peut apprendre quelque chose « par nurture » ou éducation que si les structures adéquates, *sine qua non*, sont là par « nature ». Ces structures de base du système nerveux relèvent de la génétique ordinaire que E. Mayr appelle la « hard inheritance »<sup>66</sup>. Mais le biologiste sait qu'au delà de structures neuronales de base il y a une énorme complexité dans les détails, que ces structures présentent des redondances, des voies de (rétro-)contrôle modulées par les facteurs du milieu, l'expérience qui à leur tour peuvent contribuer à structurer le système. En conséquence, le réseau des connexions est tellement intriqué que toute trace d'un déterminisme mécaniste peut s'estomper cédant la place au concept philosophique de « liberté » avec en outre ce sentiment, déjà évoqué, et qui n'est pas le moins intrigant, que l'esprit peut « se penser » ou se « réfléchir » lui-même. Un système qui s'édifie en quelque sorte par l'usage, cela revient à dire que « la fonction crée l'organe » : je peux apprendre, par l'effort je peux éduquer mon cerveau, ... comme je peux l'affai

---

qu'à l'exploitation de « l'identité génétique » par des régimes criminels analysée par un célèbre biologiste (*Murderous Science: Elimination by Scientific Selection of Jews, Gypsies, and Others in Germany, 1933-1945* B. Müller-Hill CSHL press, 1998)

65. Un caractère phénotypique (et la personnalité en est un) qui serait tout génétique et donc « joué aux dés » ou, au contraire, essentiellement dépendant du milieu ne constituent pas une alternative neutre pour un régime capitaliste valorisant le « self made man » ou communiste en appelant lui au « sacrifice commun pour les générations futures ».
66. Richards E.J. *Inherited epigenetic variation—revisiting soft inheritance*. Nat. Rev. Genet. 7: 395-401 (2006) qui analyse un article de E. Mayr in Provine, W. B. & Mayr, E. ed. *The Evolutionary synthesis: perspectives on the unification of biology*. Cambridge: Harvard University Press. pp. 1-48 (1980).

blir et « le laisser rouiller ! »<sup>67</sup>. Le système cérébral est le support de l'identité et ce système se nourrit du milieu (externe et interne) où s'amorcent des boucles de rétroaction. Nous arrivons donc ici encore pour l'expression de l'identité, comme pour tout caractère biologique, à sa part épigénétique.

*L'identité épigénétique* émerge sous l'effet des stimulations du milieu sur le système nerveux ; l'isolement, on le sait, ne permet pas au petit de l'homme de devenir humain. Épigénétique est un autre terme pour « éducation » comme le disait C. de Duve dans une interview récente publiée dans cette revue<sup>68</sup> et donc de l'identité culturelle dont on vient de parler. Toutefois lorsqu'on veut pousser la réflexion sur les fondements de l'identité on ne peut éluder la question d'une *transmission* épigénétique mais pas dans le sens culturel seulement, mais aussi dans le sens biologique. Il y a en effet des exemples esquissés plus haut de certaines transmissions épigénétiques (« soft inheritance ») de caractères biologiques « ordinaires ». Peut-on exclure cette possibilité pour des caractères comportementaux ou identitaires « appris » ? Si cela était vrai de propriétés comportementales, mon « identité » pourrait être non seulement culturelle et reçue notamment de l'éducation prodiguée par mes parents... mais aussi reçue par héritage biologique, non pas génétique mais épigénétique, de ces mêmes parents. En outre, si mon acquis ou mon appris éducatif, par exemple, affectait mon système cérébral et si cet acquis épigénétique était un tant soit peu transmissible, alors mon vécu ne toucherait et n'engagerait pas que moi mais aussi ma descendance ... La problématique touche à des domaines difficiles aux plans technique, scientifique, éthique et philosophique. Rappelons quelques exemples de l'héritabilité non génique de caractères « ordinaires » dans des modèles animaux et signalons quelques cas, encore insuffisamment documentés, qui semblent indiquer une héritabilité épigénétique du comportement.

1. Un exemple fameux<sup>69</sup> chez la souris est celui d'une tache blanche sur la queue suite à une mutation dominante. Le spermatozoïde non por-

67. Il y a eu des réflexions particulièrement pénétrantes sur ces différents aspects de la relation cerveau-esprit. Citons D. Hofstadter (son dernier ouvrage « *I am a strange loop* » Basic books, 2007) et S. Seung, de Harvard, développant de son côté l'idée apparentée : « *I am my connectome* » (cfr. <http://www.youtube.com/watch?v=HA7GwKXfjBo>).

68. Voir. *Dialogue avec Christian de Duve*. Rev. Quest. Scient. 181: 135-52 (2010) et *A propos de la référence à la génétique et l'épigénétique...* J. Vandenhautte ibid. pp. 215-36.

69. Rassoulzadegan M et al. *RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse* Nature 441:469-474 (2006).



teur de la mutation peut cependant transmettre « quelque chose » qui sera à l'origine du phénotype mutant « tache blanche ». Le mystère s'éclaircit quand on sait que l'ARN (produit du gène muté) présent chez le père s'est trouvé « encapsulé » dans le cytoplasme de ses spermatozoïdes et s'est dès lors retrouvé dans l'œuf qui a donné les souris. On n'explique pas entièrement comment cet ARN a donné le phénotype aux souris mais qu'il suffise ici de rappeler que cet ARN contient l'information du gène muté<sup>70</sup> et qu'il est un acide nucléique comme l'ADN et donc, dans certaines conditions, répliquable comme celui-ci.

2. On a découvert récemment que la nourriture d'une souris pregnant pouvait induire chez les souris un phénotype du pelage typique de mutants, alors que la mutation n'était pas là. L'explication tient au fait que l'alimentation contenait une substance qui affectait la chromatine au niveau du gène en question. Sans que sa séquence soit affectée, son expression l'était. C'est donc un effet épigénétique qui se manifeste dans l'œuf (suite à son environnement) et qui est copié dans toutes les cellules filles au cours du développement (le mécanisme de la méthylation et sa reproduction systématique sont bien connus comme nous l'avons signalé plus haut).
3. Plus récemment, chez des souris, on a montré cette fois que l'alimentation du père pouvait modifier le risque de diabète chez sa descendance. À nouveau l'explication moléculaire réside dans le contenu du spermatozoïde et dans la possibilité pour des modifications épigénétiques chromatiniennes d'être transmises d'une cellule à ses cellules-filles. D'autres cas sont rapportés. Il faut se rappeler que le contenu non ADN du gamète, (par exemple son contenu en méthylases, en certains ARNs...) est connu depuis longtemps pour affecter l'expres-

70. La situation dans son principe n'est pas différente de celle d'un virus infectieux qui se « servirait » du gamète comme véhicule pour être transmis congénitalement à la descendance. Rien de magique en somme, même si, il faut bien le reconnaître, ce genre d'observations va à l'encontre du « dogme » de la séparation soma/germen (Weismann, A. . *Germ-Plasm. A theory of heredity*, Ch. Scribner's sons, NY, 1893) qui a conduit à mettre définitivement hors course l'hypothèse de la transmission de caractères acquis (appelée « lamarckisme »). En fait Weismann lui-même savait que sa proposition n'était pas démontrée et ce sont les textbooks qui on fait de sa proposition un « dogme ».

sion de certains gènes qui sont dits « soumis à l’empreinte » (imprinting).<sup>71</sup>

4. Si on se transporte à présent dans le domaine du comportement très élaboré tel le comportement sexuel, il y des expériences chez la souris montrant que la présence de certains petits ARN dans des régions cérébrales (suite à une injection) modifie celui-ci (p.ex. la femelle rejette vigoureusement le mâle)<sup>72</sup>. Dans ce cas d’espèce il s’agit d’expériences d’injection et non de transmission transgénérationnelle de caractères. Cependant il montre que des modifications épigénétiques (via de petits ARN, méthylation, ...) affectent le système nerveux et le comportement et, par ailleurs, d’autres exemples montrent quant à eux (note 69) la *possibilité* de transmission transgénérationnelle d’ARNs.
5. Toujours dans des exemples de comportements élaborés, citons le travail de Colvis et collaborateurs<sup>73</sup> qui suggère que le comportement de soins (léchage etc.) est transmis de la mère souris (Fo) à sa descendance femelle (F1). Le léchage induirait une méthylation au niveau de certains locus particuliers (promoteur du gène d’un récepteur à hormones GR) et ce patron de méthylation, reproduit et transmis à la génération suivante (F2), y induit le même comportement. L’existence de cette « soft heritage » initiée par des comportements demande à être confirmée.

L’hérédité fondée sur la génétique s’est enrichie de l’épigénétique qui devrait dans les années à venir réserver encore bien des surprises. Les quelques exemples précédents montrent qu’il faut être prudent et se garder d’une attitude schématique sur la question de la relation « mind-body ». Mais, pour autant, la valeur explicative du « gène » demeure, bien entendu, et a permis

71. Ng, S.F. *et al.* *Chronic high-fat diet in fathers programs B-cell dysfunction in female rat offspring.* *Nature*, 467:963-7 (2010). Gregg, C. *et al.* *High Resolution Analysis of Parent-of-Origin Allelic Expression in the Mouse Brain.* *Science*, published online July 8 (2010), doi:10.1126/science. Scudellari, M. *Parental biases influence brain – The Scientist.* <http://www.the-scientist.com/blog/display/57548/#ixzz1CFihNoDI>

72. Musatov S., Chen W., Pfaff D.W., Kaplitt M.G., Ogawa S. *RNAi-mediated silencing of estrogen receptor  $\alpha$  in the ventromedial nucleus of hypothalamus abolishes female sexual behaviors.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 27: 10456-60 (2006).

73. Colvis C.M. *et al.* *Epigenetic mechanisms and gene networks in the nervous system.* *J. Neurosci.* 25:10379-89 (2005).

d'évacuer définitivement nombre de croyances qui circulaient encore il n'y a pas si longtemps. Ainsi dans des ouvrages de vulgarisation du début du <sup>xx</sup>e siècle on affirmait que l'enfant conçu dans l'ivresse (voire en situation de « péché » du parent) courait le risque d'être lui-même frappé de cette tare par hérédité, que la syphilis qui pouvait frapper un enfant de mère malade était elle aussi héritée (alors qu'il s'agissait d'infection transmise), qu'une championne d'élevage couverte par un mâle bâtard voyait sa qualité ultérieure de reproductrice définitivement compromise par effet d'imprégnation<sup>74</sup> ou « atavisme » etc... ! De telles confusions et préjugés ont pu nourrir des règles morales mais aussi des privilèges, racismes et autres formes d'exclusion (répudiation, castes,...). En revanche la connaissance du gène, le succès de la génétique et ensuite le triomphe de la génétique moléculaire ont conduit certains, dont des scientifiques, à une conception « tout génique » qui a ses outrances et risques propres (prédits dès avant la connaissance du génome cfr. Müller-Hill, B. *The shadow of genetic injustice* Nature 362 :691-2,1993). Rappelons le prétendu chromosome du crime des années 60 mais aussi beaucoup plus récemment les allégations régulières selon lesquelles on aurait découvert le « gène » de l'homosexualité (auquel manifestement le président de la France croit encore) ou celui d'autres traits de comportement dont le QI (auquel croit le Nobel J. Watson) (voir note 64 et son contexte).

La question en titre de ce paragraphe suscite des controverses et des positions souvent d'opinion et d'idéologie. Il y a sans aucun doute encore beaucoup trop peu de science dans cette matière. Il semble incontestable qu'il y ait une identité en rapport avec la biochimie de nos gènes et il y a des identités acquises et créées. Ce qui complique tout, nous y avons insisté, est que le milieu (épigénétique) agit sur les gènes. Ainsi, la différenciation sexuelle est biologique, mais qu'en est-il de l'inclination sexuelle qui n'est pas nécessairement en accord avec ce donné « biologique » ? Identité sexuelle et/ou identités sexuelles ? Cela n'est qu'un exemple mais où des témoignages qu'on peut entendre de la part de personnes concernées mettent bien en lumière la difficulté et sans doute la légèreté qu'il y aurait à vouloir aujourd'hui trancher la question.

74. En psychologie comportementale et en éthologie ce terme désigne par exemple le fait qu'un animal nouveau-né s'attache à l'objet mouvant qui lui est présenté en premier (on se rappelle les observations de Konrad Lorenz ayant ainsi attaché à sa personne de jeunes oies). L'apprentissage en cours de sommeil participe de ce genre d'observations.

## Conclusion

Dans cet essai nous avons essentiellement « revisité » la relation entre le gène (génotype) et son expression : le caractère, partie de l'identité (phénotype) d'un vivant. Ce faisant nous avons mis en exergue le rôle prééminent du réseau d'interaction entre les acteurs – ceux internes ou « propres » au système vivant (gènes, protéines, ARN,...) et ceux, externes, en communication avec les premiers – comme *déterminant* le caractère. L'importance du réseau interactomique se retrouve lorsqu'on passe du niveau intermoléculaire au niveau intercellulaire qui n'est bien entendu pas indépendant du réseau moléculaire. Le milieu, contingent et par hypothèse changeant, exerce son influence « au-dessus » du donné génétique, c'est-à-dire par effet épigénétique. Dans le cas du réseau neuronal assurant les fonctions de cognition, le rôle des facteurs externes (input) est essentiel dans l'expression d'un caractère (l'output du réseau) mais nous avons insisté sur l'autostructuration dynamique du réseau neuronal en rétroaction aux stimulations du milieu. L'individu en interaction avec le milieu structure et édifie en quelque sorte son système neuronal de réponse et de mémoire. L'influence épi – génétique au cours de l'histoire individuelle a un rôle capital, en principe non héréditaire. Cependant, dans la mesure où certaines modifications, notamment de chromatine, résultant d'effets du milieu peuvent être reproduites à l'identique dans des cellules-filles, la question de la transmission transgénérationnelle de caractères neuroaux acquis (épigénétiquement) a été évoquée. Une telle hypothèse est provocatrice puisqu'elle demanderait de reconsidérer le caractère personnel de l'identité et plus profondément de revisiter le concept de liberté et de responsabilité.

La Biologie n'a pas vocation à dire les valeurs. On voit cependant qu'il y a quelque intérêt à tenter de comprendre ce qu'elle dit, par exemple dans le contexte de l'identité au risque, sinon, de dérives et de mésusages plus ou moins innocents. La société et les médias ont largement suggéré une réponse positive à l'interrogation : « Sommes-nous pilotés par nos gènes ? »<sup>75</sup>, mais dans le même temps la conscience commune a préféré croire « Je suis plus que mes gènes ! ». Ces slogans ont chacun un fond de vérité, partielle. L'épigénétique développée récemment en termes moléculaires nous dit que, en effet, le milieu agit de manière cruciale sur l'expression des gènes nous confirmant le carac-

75. C'était le titre d'un numéro spécial de « La Recherche » (311, 1998).

tère non fatal de la génétique. Mais enfin, cette même épigénétique nous fait aussi entrevoir l'importance potentielle d'une hérédité non génique (non ADN).

Une leçon nous semble être qu'il faut rester ouvert et résister aux slogans et dogmatismes, ce que le scientifique aime, par nature, à pratiquer. C'est sans doute aux politiques et aux agents des médias, les uns comme les autres enclins à endosser la posture de maîtres à penser, d'adopter le discernement et surtout l'humilité nécessaires et de tenter d'éduquer plutôt que d'asséner des slogans et *a priori* opportunistes et douteux. Dans le cas de l'identité, qu'elle soit nationale, communautaire, paroissiale, familiale, ethnique, culturelle, individuelle, universitaire...il faut bien constater que le recours constant à ce terme d'identité équivaut à un appel à la reconnaissance, l'union, mais aussi, hélas la différence et parfois pire.

Sortant à mon tour délibérément de mon domaine de compétence, j'aimerais assez voir remplacé tout appel à l'«identité» par un appel à l'humanisme, c'est-à-dire à la diversité. C'est que les «*Identités (sont) meurtrières*» comme le dit le titre d'un ouvrage de A. Maalouf. Curieusement il y écrit : «*Il y a deux formes de destin : un destin vertical et un destin horizontal*». N'est-ce pas là, intuitivement, une invocation par l'auteur de ce que nous avons nommé «génétique» et «épigénétique»? Souhaitons que le présent essai ait pu montrer au lecteur l'intrication intime de ces deux aspects dans le phénotype, en particulier neurobiologique, et la complexité voire l'imprédictibilité ou l'absence de fatalité du «destin».

Le philosophe Alain disait : «*Tout homme persécuté s'il ne peut convertir. À quoi remédie la culture qui rend la diversité adorable*». (Alain in Vigiles de l'esprit). Pour le biologiste la diversité génétique est aussi «adorable» que l'épigénétique ou la culturelle (cfr note 3). Elles sont ensemble la richesse de l'espèce et aussi celle – identitaire, si on veut garder ce terme – de l'individu.

### **Remerciements**

Ce texte prolonge une analyse, publiée dans cette revue, de la pensée de C. de Duve telle qu'il l'a développée dans son dernier ouvrage et a été ensemencé par des idées qu'il m'a fait l'honneur et l'amitié de me livrer au cours de diverses entrevues.

Je dois beaucoup à mon ami, Marc Vidal un des tenors de la biologie des systèmes et des réseaux; les questions de la nature du gène et de la relation entre gène et caractère furent au centre de tant de nos conversations ! Le présent texte ne prétend pas contribuer au sujet mais il tente, dans l'esprit de la Revue, de partager avec le lecteur les découvertes enrichissantes qui ne m'ont été possibles que grâce au contact privilégié avec ces scientifiques.

Je dois aussi beaucoup à mes amis physiciens et/ou philosophes, Amand Lucas, Bertrand Hespel et Dominique Lambert.

Merci enfin à mon ancien, Matije Drèze, pour avoir communiqué les éléments d'illustration de la fig. 9 et à mon collègue et ami, Guy Demortier, pour son attention patiente et les soins apportés à l'édition de cet article.