

Entendrons-nous un jour les symphonies intégrales de gènes ?

Pierre Hutter

Alors que nous pouvons nous représenter sans peine la façon dont l'enchaînement de petits rouages « animent » une montre mécanique, il nous est déjà plus difficile d'en dire autant d'une montre à quartz. Et combien plus difficile encore de nous figurer les myriades de processus qui animent une cellule vivante, dont le niveau de complexité est tel qu'il semble défier l'analyse ? A tel point qu'aujourd'hui les plus audacieux des biologistes moléculaires et des biochimistes n'entrevoient pas le jour où l'on pourra prétendre connaître chez l'être humain ces processus dans leur intégralité. Et pourtant seul un effort de compréhension du fonctionnement toujours plus intégré des organismes devrait permettre un meilleur usage des connaissances souvent très fragmentaires que nous accumulons sur les nombreux processus qui les animent.

Usons de modestie...

Depuis plusieurs décennies, aucun scientifique ne peut plus affirmer qu'il maîtrise à lui seul la somme des connaissances acquises par les sciences de la vie sur la formidable société que représente une cellule vivante, à commencer par les activités des gènes qui l'organisent, et dont la plupart entretiennent entre eux des relations hautement sophistiquées. Devant ce constat, les chercheurs sont toujours plus nombreux à mesurer l'écart qui sépare le savoir indivi-

duel de celui que la nature nous réserve encore. Au seuil du troisième millénaire, il est devenu impératif de bien mesurer à quel point notre appréhension de ce savoir complexe peut gagner à s'accompagner d'un effort consenti de modestie, qualité qui a maintes fois été à l'origine des intuitions les plus fécondes de l'histoire des sciences naturelles. Sur nombre d'objets de connaissance révélés par la génétique, un effort d'humilité semble particulièrement opportun de nos jours si l'on veut éviter bien des vues erronées dont nous pourrions avoir le plus grand mal à nous défaire. La problématique traitée dans cet article ne reflète pas seulement les difficultés liées au foisonnement d'informations déjà acquises sur plusieurs dizaines de milliers de gènes et sur les réactions que ces derniers dirigent dans les êtres vivants, mais elle renvoie davantage à l'étonnante complexité des relations qui relient entre eux la plupart de ces éléments.

Comme l'a bien formulé Étienne Barilier, « *ce qui se peut transmettre d'une génération à l'autre, ce n'est pas l'affirmation d'un progrès, c'est l'existence donc l'exigence d'un possible* ». N'oublions pas que les conséquences négatives d'arrogances ou de manque d'ouverture d'esprit n'ont pas épargné de nombreux scientifiques penchés sur les plus grandes énigmes de la vie, au point que la plupart des étapes majeures de l'histoire de la génétique ont été tributaires de ce handicap. Rappelons qu'il a fallu attendre trente-cinq

années pour que les travaux fondateurs de cette discipline, réalisés par le moine autrichien Gregor Mendel, soient redécouverts au tournant de ce siècle simultanément par trois biologistes. Durant ce long coma de connaissance, Charles Darwin lui-même, ayant accès à la publication de Mendel de 1865 par le périodique *Encyclopedia Britannica*, aurait pu s'en servir pour étayer magistralement sa théorie de l'évolution. Il manqua pourtant de reconnaître son contenu et mourut non loin de ces précieux résultats (Mark Ridley, communication personnelle, *University College*, Londres, Royaume-Uni). Plus récemment, la découverte fondamentale de Barbara McClintock sur les gènes capables de sauter d'un chromosome à un autre a dû attendre plus de vingt ans pour être pleinement reconnue et valoir à cette visionnaire le prix Nobel à ses 82 ans.

Les nouveaux dangers du réductionnisme en biologie

Au moment même où la prodigieuse histoire des sciences du vivant traverse sa période la plus prolifique, il nous faut être particulièrement attentifs à ne pas l'exposer à de nouvelles périodes de gel par excès de réductionnisme. En effet, l'état actuel de nos connaissances en génétique présente un piège redoutable, celui d'une surévaluation réductrice de la valeur des gènes en tant qu'entités individuelles, dont le génome ne serait que la formidable somme. Plus

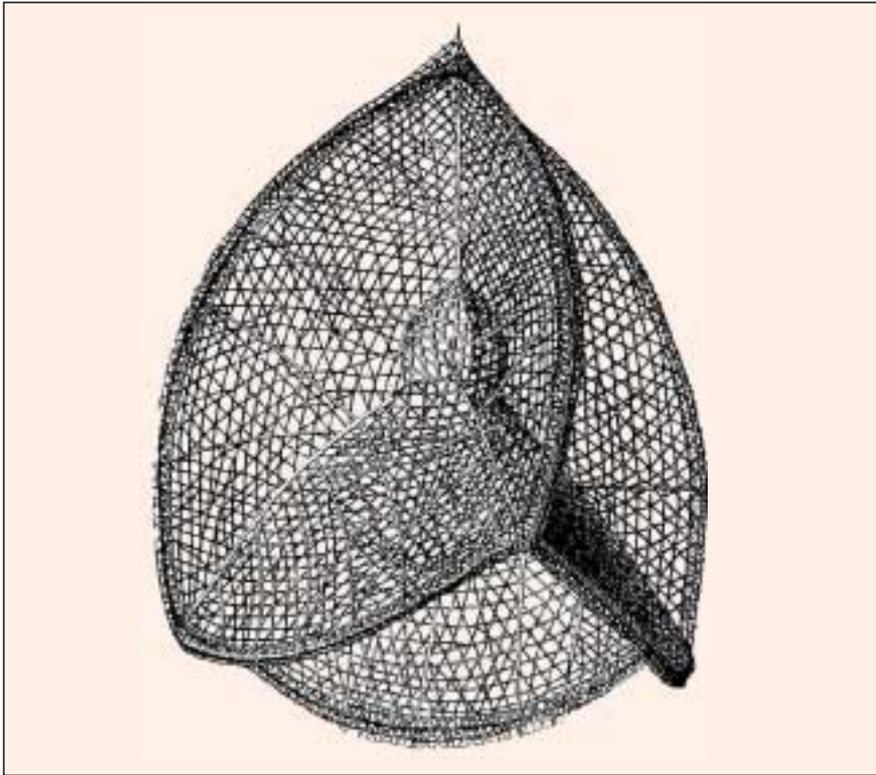


Figure 1. **Contraintes physiques lors de la genèse des formes des organismes.** La formation du squelette apparemment complexe du monopilaire *Callimitra agnesae* Hkl qui mesure 0,15 mm de diamètre, peut sembler requérir l'action de nombreux gènes. Au centre du squelette, un petit tétraèdre est constitué de six arêtes en arcs de cercles et de quatre faces qui sont reliées au squelette extérieur par six films plans. En plongeant expérimentalement une réplique en fil de fer du petit tétraèdre central dans une solution savonneuse, une structure se forme spontanément autour de ce dernier, dont la géométrie est remarquablement semblable au squelette de *Callimitra*. (D'après [5].)

d'une déception nous attend certainement si nous nous laissons emporter par la tentation de trop atomiser un savoir complexe, en poursuivant systématiquement des relations de causalité purement linéaire entre les gènes et leurs effets sur les organismes. Car de telles relations ne sont pas une caractéristique des êtres vivants et si l'on veut parvenir à une meilleure approximation de la nature des phénomènes biologiques les plus complexes, mieux vaut renoncer d'emblée à réduire ces derniers à des processus plus linéaires et plus stationnaires qu'ils ne le sont en réalité. Tandis que l'interprétation de l'univers complexe qui nous entoure semble être à notre portée à partir de lois relativement simples de la physique, les lois de base de l'organisation du génome nous aident peu à

descendre dans les profondeurs de la complexité du monde vivant. A cet égard, il est particulièrement inspirant de considérer le manque de corrélation évident qui existe entre le nombre total de gènes que renferme un organisme et son apparente complexité. On sait par exemple que le minuscule ver *Caenorhabditis elegans*, fort bien connu des généticiens, est doté d'exactly 19 758 gènes, ce qui correspond à peu près au quart du nombre de gènes que possède un être humain. Quel lecteur de cet article serait prêt à accepter d'emblée que son propre niveau de complexité soit seulement quatre fois supérieur à celui du petit ver ! Je souhaiterais donc, dans cet article, me concentrer sur l'idée qu'aucune caractéristique biologique n'est jamais déterminée par l'action d'un seul gène ou d'un

très petit nombre de gènes. Au contraire, les produits de gènes, qui interagissent en réseaux hautement organisés, engendrent des phénotypes qui ne peuvent s'expliquer entièrement ni à partir des propriétés individuelles de ces gènes, ni à partir des seules combinaisons entre produits de gènes qui ne tiendraient pas suffisamment compte des relations avec le monde extérieur. Il convient donc d'envisager des réseaux d'interactions plus vastes et plus complexes encore, qui incluent des contraintes non seulement extérieures à chaque cellule, mais encore extérieures à l'organisme tout entier, imposées par divers facteurs de l'environnement liés à l'histoire d'une adaptation donnée. Le phénomène des phénotypes, par lequel une modification de variables de l'environnement permet d'engendrer un phénotype identique à celui qui résulte d'une mutation génique survenant dans un environnement « standard », doit être interprété comme une manifestation des interactions entre génome et environnement. Vu sous cet angle, l'ensemble des gènes qui appartient au génome d'une même espèce peut donc constituer des réseaux distincts lorsque ces gènes sont exposés à des environnements suffisamment différents, susceptibles de perturber l'état d'un réseau interne à l'organisme. Seules les approches expérimentales qui visent à identifier les conséquences de perturbations (émanant de l'intérieur ou de l'extérieur d'un organisme) sur l'état d'un réseau de gènes, devraient permettre de mieux appréhender les lois intimes qui régissent un tel réseau. On sait, notamment grâce aux résultats récents des nouvelles techniques de *microarrays*, que de très nombreux gènes sont exprimés dans chaque cellule d'un organisme, et même dans des cellules spécialisées dans des fonctions très différentes les unes des autres.

Quelques exemples de la complexité des génomes

Au cours de ces dernières années, plusieurs voies dites de signalisations intra- et intercellulaires ont été décryptées, et les interactions subtiles



Figure 2. **Interdépendance des gènes et de l'environnement dans lequel ils s'expriment.** Cette figure peut suggérer la complémentarité difficilement saisissable d'un gène et de son environnement : le gène correspondrait à la partie blanche de l'image, qui a la forme d'un vase. La partie rouge correspondrait à l'environnement dans lequel ce gène s'exprime. Mais si l'on prend en compte la partie rouge (l'environnement), apparaît alors le profil de deux visages humains, face à face, sur fond blanc. Il n'est pas possible de voir simultanément le vase et les profils. Définir la totalité des propriétés d'un gène équivaudrait ici à percevoir simultanément les deux significations de l'image. (D'après Edgar Rubin, psychologue, 1915.)

que celles-ci exercent entre elles sont probablement le reflet d'une longue histoire évolutive. Comme plusieurs auteurs l'ont justement relevé, l'apparition de la complexité des interactions entre gènes est certainement le résultat du concept de « l'évoluabilité » de formes de vie ancestrales [1]. Selon ce concept, les espèces actuelles qui nous apparaissent comme les plus évoluées doivent leurs caractéristiques à la capacité qu'ont développé leurs ancêtres de se modifier et de s'adapter. Lorsque nous apprenons la capture, par quelque chercheur, d'un nouveau gène important chez notre propre espèce, beaucoup d'entre nous ne réalisent pas à quel point un tel gène n'est généralement pas une particularité propre à l'homme, mais se trouve en réalité avoir été transmis à

ce dernier au fil de la très longue aventure de l'évolution. Cette universalité des gènes reflète à quel point les processus évolutifs ont continuellement préservé et réutilisé les dispositifs les plus performants, en les modifiant le moins possible depuis qu'ils ont commencé à faire la preuve de quelque utilité dans des formes de vie fort lointaines. Au cours de son existence dans d'innombrables corps d'espèces très différentes, un même gène a donc été successivement tributaire de contraintes environnementales fortement contrastées, tandis que son environnement le plus immédiat, celui de la cellule qui l'abrite, est resté remarquablement stable. Et cela lui a maintes fois donné l'occasion de développer, dans un travail d'équipe, diverses coopérations avec certains gènes voisins, permettant d'accroître les possibilités d'adaptation.

Étant donné que nombre de nos gènes habitaient déjà la plupart des formes de vie encore primitives il y a plus d'un milliard d'années, la découverte d'un gène humain procède en réalité souvent du travail assidu et peu accrédité de trois ou quatre générations de chercheurs en biologie. Sans les premiers d'entre eux, penchés dès le début du siècle sur des organismes très discrets comme les minuscules mouches du vinaigre (ou drosophiles), puis sur les cellules de levures et les bactéries, nous n'aurions pas à notre portée la moindre parcelle de nos connaissances actuelles en génétique humaine. C'est à ces organismes que l'on doit donc la découverte de la presque totalité des gènes et des techniques génétiques raffinées dont notre espèce a commencé à largement profiter depuis plus d'une dizaine d'années. Dans cette perspective, il faut mentionner certains gènes d'importance biologique capitale, qui ont bouleversé et considérablement accéléré notre compréhension du monde vivant.

Dans l'Olympe de ces gènes-là, on pourrait citer tous ceux qui contrôlent les principales étapes du développement d'un embryon, depuis la mise en place des premiers « axes de construction » d'un organisme (en y établissant les pôles du haut et du bas, de l'avant et de l'arrière),

jusqu'à la détermination de l'identité spécifique de chacune des parties de cet embryon. Sans oublier à ce sujet la découverte remarquable qui a révélé que l'ordre physique de certains de ces gènes le long d'un chromosome reflète l'ordre spatial des structures anatomiques qu'ils contrôlent dans les corps, ainsi que l'ordre temporel, c'est-à-dire le calendrier qui active tour à tour chacun de ces gènes [2] ! La nature semble avoir retenu ce moyen d'assurer très précisément une activation séquentielle, au cours de l'embryogenèse, de gènes cardinaux. Sans oublier non plus les gènes responsables des défenses immunitaires que les organismes déploient contre tout envahisseur potentiel, ou ceux qui mettent en place les subtiles horloges biologiques qui comptent les heures et les jours en de nombreux points des corps. Ou encore ceux qui sont responsables de la correction des infimes fautes de frappe qui peuvent se glisser dans n'importe quelle phrase du code génétique et constituer un danger mortel. Ou peut-être finalement les gènes qui permettent à une espèce établie de se séparer d'une espèce naissante dont elle devient progressivement l'ancêtre.

Dérégulation simple d'un ensemble complexe ?

L'extraordinaire conservatisme de certains plans de vie fondamentaux que la nature utilise est encore plus frappant si l'on songe, par exemple, à la similitude d'échantillons de génomes (évaluée à partir de substitutions d'acides aminés de séries de protéines), provenant d'un chimpanzé et de nous-mêmes, lesquels sont identiques à près de 99 % [3]. Cette infime « distance génétique » n'est en réalité pas supérieure à celle qui sépare des espèces de drosophiles dites jumelles parce que indistinguables morphologiquement. Des études plus récentes font même état d'une distance génétique entre le chimpanzé et l'homme ne dépassant pas 25 à 60 fois celle qui sépare des populations humaines originaires de l'Afrique et du Japon [4]. En dépit de l'accélération spectaculaire de

l'avance de la génétique contemporaine, l'élucidation du rôle rempli par la très modeste différence génétique qui nous sépare de nos lointains cousins pourrait bien occuper les chercheurs pendant de longues années. C'est pourtant de là que pourraient surgir les premières interprétations des mystères liés à l'étonnante variabilité génétique et phénotypique que l'on observe entre espèces très proches, et même entre individus d'une même espèce. Pareilles observations suggèrent fortement l'existence de critères génétiques systémiques encore bien obscurs, reflétant certains plans d'organisation impératifs, sur lesquels la sélection naturelle opère d'une manière et à des niveaux que nous n'entrevoions pas encore. De tels critères de sélection semblent en effet différer fondamentalement des critères d'adaptation classiques postulés par la synthèse néo-darwinienne, puisqu'ils ne sont pas fondés sur des valeurs adaptatives locales, mais reflètent au contraire des contraintes génomiques collectives, imposées par leur appartenance à l'ensemble d'un réseau d'interactions. C'est dans une telle perspective que nous parviendrons peut-être à comprendre les raisons pour lesquelles certains systèmes biologiques manifestent des facultés d'autorégulation, comme la tendance de nombreux organismes à se regrouper entre congénères, comportement dont on ne perçoit souvent pas les avantages sélectifs immédiats. A ce jour, malgré la très longue liste de mutations de gènes qui ont été analysées chez divers organismes, nous ne sommes pas en mesure d'identifier les modifications exactes de l'état d'un réseau d'interactions géniques, qui résultent d'une variation de concentration ou d'activité d'une seule de ses composantes. A tel point qu'il nous est en principe impossible de prédire toutes les conséquences d'une mutation spécifique, ce qui reflète notre ignorance de l'ordre biologique complexe qui a probablement résulté de modes de sélection opérant à des niveaux d'intégration toujours plus subtiles. Des signes plus directement perceptibles de notre ignorance à cet égard proviennent de l'observation assez générale d'effets

pléiotropiques des gènes (lorsqu'une même mutation s'exerce sous plusieurs formes différentes), qui se manifestent chaque fois qu'un gène particulier est inactivé expérimentalement, et que nous restons incapables d'anticiper.

Les conséquences qu'une mutation unique peut avoir sur la genèse des formes d'un organisme vertébré illustrent particulièrement bien ce concept de la fonctionnalité multiple de certaines familles de gènes, qui en dernière analyse font preuve de considérablement moins de spécificité spatiale que celle que l'on observe initialement. Dans cette perspective, les percées importantes que les biologistes du développement ont réalisées au cours des quinze dernières années ont permis de mettre en œuvre la méthode visionnaire d'analyse des formes de d'Arcy Thompson [5]. Notamment, les travaux de Denis Duboule et de ses collaborateurs sur la morphogenèse de la main ont révélé à quel point il serait vain de chercher les « gènes des doigts » [6]. En effet, on sait que les gènes identifiés pour le rôle primordial qu'ils jouent dans la formation des doigts de la main (comme le gène *shh*), sont également impliqués dans la formation du système nerveux central, de l'intestin ou du système uro-génital. Cet exemple illustre bien l'idée d'un bricolage très ingénieux de l'évolution, selon le mot de François Jacob, à partir de mêmes gènes recrutés à diverses reprises dans des systèmes physiologiques foncièrement différents. Plus généralement, la biologie a aujourd'hui clairement démontré que les gènes architectes, appelés homéogènes, qui contrôlent les étapes-clés du développement des membres des vertébrés, codent essentiellement pour des protéines qui règlent l'activité d'autres gènes, le plus souvent impliqués dans des fonctions très différentes au cours de l'embryogenèse.

À l'écoute des premiers dialogues entre gènes

A notre époque de haute spécialisation, de nombreux chasseurs de gènes sont si occupés à poursuivre une proie de choix qu'il leur est sou-

vent difficile de prêter assez d'attention à toutes les traces qui croisent celle qu'ils suivent. Tout généticien sait pourtant bien qu'un gène isolé est un gène généralement handicapé, même si la tâche prioritaire consiste à reconnaître le plus possible de gènes en les « isolant » de leurs partenaires. Si ce que le généticien identifie est bien le gène incriminé dans l'effet qu'il a entrepris d'étudier, ce même gène exécuté généralement, comme nous l'avons vu, d'autres fonctions dont les effets ne sont décelables que lorsque aucune des capacités d'interactions avec ses partenaires habituels n'a été altérée. Parmi les premiers réseaux de gènes qui ont déjà été décryptés, on peut compter ceux qui soutiennent les principales étapes du développement embryonnaire, ou encore l'orchestration de la mort programmée des cellules (apoptose) dont un organisme doit absolument se débarrasser. Près de cent gènes ont été identifiés à ce jour comme participants aux nombreuses étapes de l'apoptose, dont le rôle est essentiel tant au cours de la vie embryonnaire que plus tard chez un organisme adulte, lorsqu'elle continue d'assurer l'élimination de cellules anormales qui menacent sa survie. On connaît également plusieurs centaines de gènes impliqués dans l'apparition et la progression des cancers, du fait qu'ils participent au contrôle de la division et de la différenciation des cellules. Et il ne se passe plus une semaine sans que de nouvelles interactions entre ces gènes soient mises en évidence, augmentant la taille du réseau que nous nous efforçons de décrire. On sait déjà que les gènes qui comptent parmi les plus haut placés dans la hiérarchie de gènes essentiels, tels que le gène *p53* (à propos duquel plus de 10 000 articles scientifiques ont déjà été publiés!), les gènes *MLH1* ou *Notch*, dont les diverses fonctions qui impliquent de nombreux partenaires sont bien élucidées. Ainsi le gène *p53* est, d'une part, responsable d'un blocage de la division des cellules qui sont agressées par des agents mutagènes, permettant l'élimination des mutations qui surviennent, et, d'autre part, il programme le déclenchement du sui-

cide de cellules dont l'avenir fonctionnel est compromis. Le gène *MLH1* joue un rôle-clé non seulement dans les processus de réparation de molécules d'ADN endommagées, mais encore dans celui de l'échange de matériel génétique entre chromosomes maternels et paternels, durant la formation des cellules reproductrices. De même, à tous les stades du développement embryonnaire, le gène *Notch* influence tant la prolifération et la différenciation des nouvelles cellules que l'élimination de celles qui deviennent inutiles.

Des lois qui régissent le fonctionnement intégré des êtres vivants ?

S'il faut donc saluer les progrès considérables qui ont déjà été réalisés dans la description de nombreux mécanismes intimes d'interactions entre produits de gènes, il convient parallèlement de reconnaître que notre compréhension de leur fonctionnement intégré en est encore à ses balbutiements. L'utilisation optimale que nous pourrions faire du long catalogue des gènes humains, qui devrait être disponible dans sa totalité d'ici trois ans, va vraisemblablement dépendre du succès de la rencontre de plusieurs disciplines. En effet, tandis que les technologies émergentes comme les puces ADN vont permettre d'accélérer considérablement les découvertes de très nombreuses interactions entre gènes, l'interprétation des réseaux constitués par ces dernières nécessitera des approches véritablement révolutionnaires. Et s'il est facile de deviner la place qui sera réservée pour cela à des disciplines telles que la biologie cellulaire, la biochimie, l'informatique ou la modélisation mathématique, il est probable que d'autres spécialités devront également être au rendez-vous, pour mieux accéder à des niveaux de complexité qui dépassent largement celui des propriétés individuelles des gènes. Au cours des dix dernières années, l'analyse de systèmes complexes est déjà apparue comme un volet distinct des mathématiques et de la physique, qui devrait contribuer à réduire la frus-

tration que la génétique rencontre face à la complexité de l'interdépendance de réseaux de gènes. Si l'on sait très bien faire jouer à un gène isolé le rôle pour lequel il a été identifié comme acteur principal, celui-ci ne peut plus guère déployer sa gamme d'effets lorsqu'il est privé des divers relais et signaux auxquels il est capable de répondre dans son environnement naturel. Tandis que, pour l'expérimentateur, la connaissance des gènes passe donc nécessairement par leur isolement, leur maintien dans une solitude prolongée ne peut qu'aboutir à un mutisme partiel de ces mêmes gènes, résultat de l'abolition de diverses interactions avec leurs partenaires habituels.

La conscience, processus record de la complexité ?

Afin d'illustrer l'enjeu promis à de telles synthèses pluridisciplinaires de résultats obtenus par la génétique, je me risquerai, pour terminer, à prendre l'exemple d'un terrain pour le moins glissant, mais sur lequel les chasseurs de gènes ne vont pas manquer de s'aventurer prochainement. Celui-ci concerne, tout au moins chez les mammifères, les fondements génétiques de l'épistémologie qui, dans ses aspects les plus subtils, renvoie au concept difficile de la conscience. Certes la conscience apparaît comme le plus intégré des processus biologiques, dans la mesure où il semble vain de vouloir la décomposer ou la subdiviser pour mieux la comprendre. Il est donc vraisemblable que ce processus soit sous l'influence d'un très grand nombre de gènes et qu'il implique plus d'interactions entre réseaux de gènes et leur environnement que toute autre entité biologique que nous pouvons reconnaître. De ce fait tant l'existence que l'expression de la conscience paraissent étroitement reliées à la complexité du vivant [7], même si pour certains cette conscience semble être réductible à l'apparition de nouvelles propriétés de quelques « circuits neuronaux », dont la signature moléculaire, anatomique ou physiologique resterait à découvrir [8]. On pourrait ici limiter notre réflexion à une forme de conscience considérée comme

l'aptitude d'un individu à développer une représentation aussi objective que possible de son environnement. Plus précisément, la fonction biologique de cette aptitude serait d'optimiser une adéquation entre la représentation subjective qu'un organisme se fait de ce qui l'entoure et la réalité objective de cet environnement. A l'évidence, ce processus souffre de nombreuses limitations physiques imposées en premier lieu par une filtration des perceptions à travers les organes des sens. La variabilité biologique de cette capacité individuelle de séparation entre le sujet et l'objet repose ainsi sur des particularités physiques et physiologiques dont les supports sont notamment sous le contrôle de gènes aux fonctions très diverses. Les manifestations de la modulation, par certains gènes, de la conscience objective des êtres vivants pourraient ainsi correspondre au phénotype le plus complexe que les généticiens puissent jamais envisager d'étudier. Non seulement parce que le processus de la conscience paraît être fugace, réunissant dans un court instant plusieurs niveaux de complexité, depuis les organes des sens jusqu'aux capacités des systèmes nerveux centraux à intégrer les impacts immédiats de combinaisons de nombreux facteurs de l'environnement, mais encore parce qu'une fonction de la mémoire à long terme semble bien y être impliquée. Si le réseau des gènes qui participent à l'édification de myriades de circuits constituant le support neuronal de la conscience est à l'évidence déjà d'une grande complexité, que dire de la complexité du réseau encore plus vaste qui doit inclure l'ensemble des voies par lesquelles des facteurs externes à un organisme déstabilisent et modifient un état de conscience !

Sans tomber dans un anthropomorphisme simpliste, on devine les conséquences que les modifications d'un état de conscience peuvent entraîner, en particulier chez un mammifère supérieur, sur des comportements associés à des préférences, voire des motivations individuelles. Pareils effets ne sont certainement pas sans influence sur des aspects importants des modes de vie, tels que la sélection d'un habitat ou d'un lieu de mise bas

particulier. Au sein d'une population, les individus dont la constellation des gènes impliqués dans un tel processus peut favoriser une meilleure conscience objective présentent un avantage sélectif considérable, celui d'exploiter davantage, et avec plus de succès de survie, des niches écologiques peu ou pas encore explorées par des congénères.

Il n'est donc pas exclu que, dans les années à venir, on assiste au baptême des premiers gènes candidats aux réseaux de fonctions particulièrement complexes tels que le processus de la conscience, dont certains sous-tendent peut-être depuis longtemps quelques « gains de conscience » des êtres vivants. Comme j'ai tenté de l'évoquer dans cet article, de tels gènes auraient une forte probabilité d'être restés très chers à l'évolution depuis de lointains ancêtres, tout comme les interactions concertées entre ces gènes et leur environnement seraient restées sans relâche sous la haute surveillance de la sélection naturelle. Les relations précises entre tous les membres de tels réseaux, aujourd'hui encore souvent abstraites sinon totalement inconnues, représentent certainement les proies ultimes des parties de chasses génétiques qui se déroulent avec passion dans de nombreux laboratoires, animées par l'idée que la découverte de quelques-uns des ces gènes révélera peut-être certains aspects mystérieux de nos facultés mentales supérieures, telles que l'imagination, l'intuition, voire les processus de créativité. Alors que les biologistes sont parvenus à capter les premières notes du concert des réseaux de gènes, le jour de l'audition de la première symphonie intégrale de tous les gènes qui devraient y jouer un rôle se fera certainement attendre longtemps. Il est cependant remarquable que la génétique, près de cent ans après sa naissance, se soit donné les moyens de lever les coins du rideau épais qui nous interdisait l'accès aux premières notes des concerts de gènes, dont le dernier au programme sera peut-être la symphonie des gènes qui participent à notre propre conscience du monde. Néanmoins, aussi longtemps que nous ne découvrirons pas les lois qui réglementent de

façon intégrée certaines propriétés d'ensemble des interactions entre génomes et environnements, la biologie continuera d'accumuler des connaissances essentiellement descriptives. Car nous devons reconnaître que nous manquons encore singulièrement des moyens qui pourraient nous permettre de baliser un jour les voies où la vie s'est progressivement engagée, pour explorer un univers dont elle-même ne connaît pas les limites ■

RÉFÉRENCES

1. Conrad M. The geometry of evolution. *Biosystems* 1990; 24: 61-81.
2. Duboule D. Vertebrate *hox* gene regulation: clustering and/or colinearity? *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 514-8.
3. King MC, Wilson AC. Evolution at two levels: molecular similarities and biological differences between human and chimpanzees. *Science* 1975; 188: 107-16.
4. Changeux JP. *L'homme neuronal*. Paris: Fayard, 1985.
5. D'Arcy Wentworth Thompson. *On growth and form*. Cambridge: Cambridge University Press, 1917.
6. Héroult Y, Duboule D. Comment se construisent les doigts? *La Recherche* 1998; 305: 40-4.
7. Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* 1998; 282: 1846-51.
8. Crick F, Koch C. Consciousness and neuroscience. *Cereb Cortex* 1998; 8: 97-107.

Pierre Hutter

Laboratoire d'ADN, Institut central des hôpitaux valaisans, 86, avenue Grand-Champsec, 1951 Sion, Suisse et Centre médical universitaire, Genève, Suisse.

TIRÉS À PART

P. Hutter.

Summary

Will it be possible to listen to integral symphonies of genes?

Both the catalogue of cloned genes and the information on interactions between them are accumulating at an increasing rate. Although geneticists and biochemists are beginning to unravel the complexity of some biological systems, our capacity to tackle the relationships between components of these systems remains limited. Still, we may have much to gain by drawing less linear relationships between genes and their effects, and by turning instead towards interdisciplinary approaches to seek more integrated interpretations. Complex biological processes have a long evolutionary history which is reflected in the capacity of genes to integrate information stemming from diverse sources. Thus an increase in complexity of a biological process tends to be accompanied by more interplay between the network of genes which influence this process and the environment in which it takes place. Selective forces which tune the expression of complex genetic systems appear to operate not only at local and time specific levels, but also at highly integrated levels, which are strongly dependent on external factors. The study of the concept of consciousness, as what may correspond to the most complex biological process, illustrates well the limitations of an approach which would put too much emphasis on genetics alone.