

# Table des matières

<b><i>L'évolution de l'amélioration du fitness par la mutation aléatoire et la sélection</i></b> .....	1
1. Introduction .....	1
1.1 La vision créationniste de la mutation et de la sélection aléatoires .....	1
1.1.1 Les mutations comme nuisibles .....	1
1.1.2 Théorie de l'information .....	2
1.1.3 Argument statistique .....	2
1.2 Réfutation des arguments des créationnistes .....	3
1.2.1 Toutes les mutations sont-elles nuisibles ? .....	3
1.2.2 Les arguments de la théorie de l'information .....	3
1.2.3 Impossibilité statistique des protéines ? .....	4
2. Gènes d'anticorps .....	8
3. Trois mystères .....	9
3.1 Réponse n ° 1: Sélection clonale .....	10
3.2 Réponse n ° 2: La diversité par l'assemblage combinatoire .....	11
3.3 Réponse n ° 3: Evolution de l'affinité .....	12
4. Evolution des séquences d'anticorps .....	14
5. Conclusion .....	15
6. Réponses créationnistes .....	16
6.1 L'évolution des anticorps mutés serait trop lente. ....	16
6.2 Les mutations pourraient produire des auto-anticorps .....	16
6.3. Le système d'anticorps montre une preuve de conception .....	17
6.4 Un post-scriptum sur les normes créationnistes de l'érudition scientifique .....	17
7. Mises à jour futures .....	19



Titre original : **The Evolution of Improved Fitness - By Random Mutation Plus Selection**

Texte de **Edward E. Max, M.D., Ph.D.**

Copyright © 1999-2001 [Mise à jour : 1er Septembre 2001]

La page originale disponible à l'adresse <http://www.talkorigins.org/faqs/fitness/>

# L'évolution de l'amélioration du fitness par la mutation aléatoire et la sélection

## 1. Introduction

La théorie de l'évolution comprend un certain nombre d'idées que certaines personnes ont du mal à accepter intuitivement. L'une des plus difficiles semble être la notion selon laquelle les structures complexes et interdépendantes observées chez les plantes et les animaux modernes sont le résultat de mutations génétiques aléatoires sélectionnées au fil du temps. Pour certaines personnes, il est beaucoup plus facile de croire que les caractéristiques esthétiques et fonctionnelles de l'œil humain, par exemple, ont été conçues par un créateur intelligent que d'imaginer comment elles auraient pu être générées à la suite d'événements aléatoires. Les créationnistes capitalisent sur cette difficulté conceptuelle en présentant plusieurs arguments qui semblent démontrer que les mécanismes aléatoires ne pourraient jamais conduire à une seule protéine fonctionnelle, sans même parler d'un œil. Ces arguments peuvent être réfutés par des contre-arguments théoriques; Pourtant, beaucoup de gens ont du mal à accepter ces contre-arguments à un niveau intuitif. Ce qui pourrait être persuasif serait un exemple clair dans les organismes vivants qui montre comment une mutation aléatoire plus une sélection peuvent conduire à une "aptitude" (fitness) améliorée. Il y a quelque temps, j'ai réalisé que les expériences liées à mes propres recherches en laboratoire portaient sur un tel exemple. Elles concernent les gènes codant pour les protéines du système immunitaire appelées anticorps. Comme les gènes des anticorps ne sont pas bien connus du grand public, j'ai décidé d'écrire cet article dans l'espoir qu'il pourrait être utile aux lecteurs rendu perplexes par des arguments créationnistes.

### 1.1 La vision créationniste de la mutation et de la sélection aléatoires

Avant de discuter des gènes d'anticorps, il est utile d'examiner ce que les créationnistes disent du hasard et du design. Concentrons-nous sur trois des arguments préférés des créationnistes, qui semblent convaincants car ils contiennent des éléments vrais et une logique valable.

#### 1.1.1 Les mutations comme nuisibles

Premièrement, les créationnistes proclament que les mutations sont nuisibles. Selon les créationnistes, si vous prenez une machine biologique complexe en bon état de marche et la soumettez à des modifications aléatoires, vous ne pouvez pas vous attendre à y voir apporté des améliorations et, presque certainement, vous aurez nui à l'organisme. Les créationnistes soulignent que toutes les mutations classiques observées chez l'homme sont nuisibles et qu'elles causent des maladies génétiques telles que la drépanocytose, la dystrophie musculaire, la fibrose kystique et les syndromes du cancer. Pas un seul exemple clair d'une mutation humaine bénéfique n'a été décrit. Pour expliquer les changements adaptatifs dans les populations - tels que le fameux assombrissement de la population de phalènes du bouleau (qui s'est produite lorsque les arbres noircis par la suie résultant de l'industrie lourde ont rendu les papillons de couleur claire plus faciles à cibler pour des oiseaux affamés) - les créationnistes soutiennent que la variante des gènes de couleur sombre et claire étaient présents dans la population d'origine, conçus par un créateur pour permettre aux papillons de vivre dans des environnements variés; dans cette perspective, le passage à une coloration plus sombre dans la population de papillons résultait de changements dans les fréquences des gènes conçus existants sans nécessiter de nouvelles mutations aléatoires. Selon les créationnistes, la relation essentielle entre la sélection naturelle et les mutations est que la sélection agit de manière conservatrice pour éliminer les individus porteurs de mutations et empêcher la propagation de mutations au sein d'une population.

### 1.1.2 Théorie de l'information

Plusieurs arguments formels ont été avancés selon lesquels des mutations aléatoires ne peuvent pas augmenter le contenu informationnel d'un système. Étant donné que le contenu informationnel du génome humain est beaucoup plus volumineux que celui des bactéries, si la mutation ne peut pas jouer un rôle dans cette augmentation, alors le fondement de l'évolution par mutation et sélection naturelle semble être remis en question.

### 1.1.3 Argument statistique

Un dernier argument avancé par les créationnistes contre le rôle de la mutation aléatoire dans les origines biologiques est un calcul statistique censé prouver l'impossibilité d'une origine évolutive des protéines. Une protéine est une grande molécule biologique constituée de sous-unités plus petites, appelées acides aminés, qui sont liées les unes aux autres dans une chaîne linéaire, puis pliées en une structure tridimensionnelle précise. Il existe vingt types différents d'acides aminés dans les protéines, et la séquence spécifique de ces acides aminés détermine la forme et les propriétés finales d'une protéine donnée. Une protéine typique est composée de cent acides aminés ou plus dans un ordre strictement défini. Les créationnistes se demandent: quelle est la probabilité que la séquence correcte d'acides aminés d'une protéine spécifique - par exemple les 141 acides aminés de la protéine porteuse d'oxygène appelée globine - ait été sélectionnée par hasard? Le nombre total de séquences possibles de 141 acides aminés est de  $20^{141}$ , un nombre si incompréhensiblement énorme que la probabilité statistique que la séquence réelle de la globine apparaisse à partir d'un assortiment aléatoire d'acides aminés est négligeable. Dans une comparaison pittoresque, les créationnistes aiment comparer la probabilité d'assembler correctement une

séquence protéique par ce modèle de sélection aléatoire à la probabilité qu'une tornade traversant une casse puisse assembler un Boeing 747.

## 1.2 Réfutation des arguments des créationnistes

### 1.2.1 Toutes les mutations sont-elles nuisibles ?

S'il est vrai que la plupart des mutations sont soit nuisibles, comme le suggèrent les créationnistes, soit neutres, les créationnistes dissimulent un fait crucial: des mutations bénéfiques se produisent, bien qu'elles soient très rares. Une mutation bénéfique qui se produit une fois sur un million d'individus peut-elle réellement contribuer à l'évolution? Oui, une mutation bénéfique rare peut conférer un avantage en termes de survie ou de reproduction aux individus qui la portent, entraînant ainsi - sur plusieurs générations - la propagation de cette mutation au sein d'une population. Des mutations bénéfiques se produisant chez plusieurs individus différents sur plusieurs gènes différents peuvent se propager simultanément dans une population et peuvent être suivies de cycles successifs de mutation et de sélection supplémentaires.

Le fait que nous connaissions de nombreuses mutations néfastes pour l'homme, mais qu'il n'existe essentiellement pas de mutations bénéfiques claires, signifie-t-il qu'il n'y a pas eu de mutations bénéfiques dans l'histoire humaine? Pas du tout, car il y a un biais clair dans ce que les scientifiques médicaux ont étudié. Les mutations humaines que nous connaissons le plus sont néfastes, car les scientifiques étudient de préférence les maladies qui entraînent une morbidité et une mortalité importantes. Considérons la possibilité théorique qu'une mutation bénéfique se soit produite dans un gène humain particulier ; Même si cette mutation était identifiée par une comparaison du gène muté chez un enfant par rapport à la version non mutée du même gène chez les deux parents, il serait impossible que cette mutation soit jamais reconnue comme étant bénéfique. Si la mutation augmentait l'intelligence, la force, la longévité ou la résistance à une maladie spécifique, cela ne serait jamais évident sans des expériences de reproduction à long terme qui ne pourraient évidemment jamais être effectuées sur des humains. Par conséquent, étant donné que de telles mutations bénéfiques chez l'homme ne pourraient jamais être reconnues, notre ignorance des exemples ne peut être considérée comme une preuve de leur absence. Cependant, les expériences nécessaires pour démontrer une mutation bénéfique peuvent être effectuées avec des organismes de laboratoire qui se multiplient rapidement, et de telles expériences ont en effet montré que de rares mutations bénéfiques peuvent survenir. Par exemple, à partir d'une seule bactérie, une population peut croître en présence d'un antibiotique et démontrer que les organismes survivant à cette culture présentent des mutations dans des gènes conférant une résistance aux antibiotiques. Dans ce cas (contrairement à la situation décrite ci-dessus pour les populations de phalènes du bouleau), l'origine de la population d'une bactérie unique permet de comparer les gènes mutés avec les gènes correspondants de la bactérie d'origine, en vérifiant que les séquences de variants n'étaient pas présentes avant la culture en présence d'antibiotiques et donc apparu comme mutation bénéfique *de novo*.

### 1.2.2 Les arguments de la théorie de l'information

Bien qu'une analyse mathématique détaillée de la théorie de l'information dépasse le cadre de cet article, aucun des arguments créationnistes basés sur la théorie de l'information dont je suis au courant ne répond de manière adéquate à l'augmentation évidente de l'information qui peut se produire lorsqu'un gène est dupliqué et que les deux copies sont soumises à des mutations indépendante conduisant à deux gènes avec des fonctions quelque peu différentes. On sait que la duplication, la mutation et la sélection de gènes sont dues à des processus biochimiques naturels chez divers organismes étudiés en laboratoire. De nombreuses familles de gènes sont connues dont les membres codent pour des protéines ayant une structure apparentée et une fonction apparentée mais distincte. Chaque famille peut être expliquée par plusieurs duplications géniques suivies d'une mutation aléatoire et d'une différenciation des fonctions des copies de gènes individuelles. Clairement, l'expansion d'un gène primordial unique à une grande famille de gènes aux fonctions distinctes représente une augmentation de l'information génétique.

Un exemple que j'ai déjà mentionné dans un autre message sur Talk.Origins est la famille de l'hémoglobine / myoglobine. On pense que le gène d'une protéine transportant l'oxygène primordiale s'est dupliqué, conduisant à des gènes séparés codant pour la myoglobine (la protéine transportant l'oxygène du muscle) et l'hémoglobine (la protéine transportant l'oxygène des globules rouges). Ensuite, le gène de l'hémoglobine a été dupliqué et les copies ont été différenciées sous les formes alpha et bêta. Plus tard, les gènes alpha et bêta de l'hémoglobine ont été dupliqués plusieurs fois, produisant un cluster de séquences apparentées à l'hémoglobine alpha et un groupe de séquences apparentées à l'hémoglobine bêta. Les clusters comprennent des gènes fonctionnels légèrement différents, exprimés à différents moments entre le développement de l'embryon et l'adulte et codant des protéines spécifiquement adaptées à ces périodes de développement. D'autres exemples de familles de gènes qui semblent s'être développés grâce à cette duplication et différenciation incluent la superfamille des immunoglobulines (comprenant une grande variété de protéines de surface cellulaire), la famille de protéines à sept domaines transmembranaire (incluant les récepteurs de la lumière, des odeurs, des chimiokines et neurotransmetteurs), la famille des protéines G (dont certains membres transcrivent les signaux des protéines de la famille des sept domaines transmembranaires), la famille des sérines protéases (protéines de digestion et de coagulation sanguine) et la famille des boîtes homéotiques (protéines essentielles au développement). Une grande partie de l'augmentation de l'information contenue dans nos génomes par rapport à celle des organismes "inférieurs" résulte apparemment d'une telle duplication de gènes suivie d'une évolution indépendante et d'une différenciation des copies dupliquées en plusieurs gènes ayant une fonction distincte. Si une analyse de la théorie de l'information prétend que la mutation aléatoire ne peut pas conduire à une augmentation de l'information mais que l'analyse ignore la duplication et la différenciation de gènes par le biais de mutations indépendantes, une telle analyse n'est pas pertinente en tant que modèle d'évolution de gène, quelle que soit sa sophistication mathématique.

### **1.2.3 Impossibilité statistique des protéines ?**

Qu'en est-il de l'argument concernant l'improbabilité statistique d'obtenir une séquence spécifique de 141 acides aminés en recherchant la séquence correcte parmi les séquences générées de manière aléatoire? Ce mécanisme ne pourrait certes pas expliquer l'origine des séquences de protéines, mais la suggestion créationniste selon laquelle ce mécanisme fait partie de la théorie de l'évolution est fautive; c'est un "homme de paille" - une caricature créationniste de l'évolution - utilisé de nombreuses reprises par les créationnistes pour induire en erreur un public naïf en lui faisant croire que l'évolution est illogique. Il est faux car il exige une séquence spécifique lors d'une étape de

sélection unique parmi un ensemble de séquences aléatoires, alors que le modèle d'évolution réel pour l'origine des séquences protéiques implique de MULTIPLES MUTATIONS ALÉATOIRES, suivis de MULTIPLES étapes de sélection comme indiqué ci-dessus.

Dans une belle discussion sur la distinction entre ces deux modèles, le biologiste britannique Richard Dawkins (*The Blind Watchmaker*, New York, 1986) a simulé la caricature « homme de paille » des créationnistes sur un ordinateur. Il a programmé l'ordinateur pour générer des séquences aléatoires afin de voir s'il générerait jamais une ligne de Hamlet: "*Methinks it is a weasel.*" ("Il me semble que c'est une belette"). Cette ligne comporte 28 caractères (espaces compris). L'ordinateur a donc été programmé pour effectuer 28 sélections parmi les 27 caractères possibles (26 lettres plus espace). Une sortie typique était :

MWR SWTNUXMLCDLEUBXTQHNZVJQF

Puisqu'il y a  $27^{28}$  façons possibles de choisir parmi 27 options 28 fois, on peut calculer la probabilité de choisir la séquence correcte et, en fonction de la vitesse de l'ordinateur, estimer combien de temps en moyenne il faudrait attendre pour obtenir la séquence correcte. Dawkins obtenait un million de millions de millions de millions de millions d'années. Si tel était le meilleur moyen de conceptualiser l'évolution des protéines - par sélection en une SEULE étape parmi des séquences aléatoires - on pourrait conclure, avec les créationnistes, qu'une séquence de protéines n'aurait pas pu évoluer. Mais le modèle de sélection en une étape des créationnistes est clairement un "homme de paille" conçu pour ridiculiser le concept du caractère aléatoire en tant que composant de l'évolution. Le véritable modèle évolutionniste est que les séquences d'acides aminés modernes ont évolué par étapes successives au cours desquelles des mutations aléatoires de séquences préexistantes ont été soumises à une sélection; tout rare mutant offrant une fonction plus efficace était propagé aux générations futures, processus dans lequel le processus de mutation et de sélection était répété à maintes reprises. Lorsque Dawkins a mis fin à son programme d'ordinateur simulant la "version créationniste" de l'évolution et a réécrit un programme plus proche de la "version évolutionniste", les résultats de la simulation étaient très différents. Dawkins a programmé l'ordinateur pour générer une première séquence de manière aléatoire, comme dans le premier modèle, et l'ordinateur a produit:

WSLMNLT DTJBKWIRZRESLMQCO P

Ensuite, suivant le programme révisé de Dawkins, l'ordinateur a fait plusieurs copies (progéniture) de cette séquence, tout en introduisant des "erreurs" aléatoires (mutations) dans les copies. L'ordinateur a examiné toute la progéniture mutée et a sélectionné celle qui présentait le plus de similitude (même légère) avec la lignée de Hamlet. Cette séquence sélectionnée a été utilisée comme base pour une autre génération de descendants avec d'autres mutations, à partir desquelles la meilleure copie a de nouveau été sélectionnée - et ainsi de suite. Sur dix générations, la séquence avait "évolué" pour devenir :

MDLDMNLS ITJISWHRQREZ MECS P

Après trente générations, c'était:

METHINGS IT ISWLIKE B WECSEL

Au lieu de prendre des millions d'années, l'ordinateur généré par METHINKS IT IS LIKE A WEASEL en environ une demi-heure, à la quarante-troisième génération. Ainsi, un modèle cumulatif à plusieurs étapes n'est nullement invraisemblable en tant que modèle d'évolution, s'il implique à la fois un mécanisme de réplification des copies imparfaites et une forte pression de sélection. (Le mécanisme

de réplication est, bien sûr, un grand "SI"; la façon dont un tel mécanisme aurait pu se développer est une question distincte concernant l'origine de la vie plutôt que son évolution et n'est pas le sujet de cet article). L'importance de la simulation de Dawkins met en évidence l'erreur de tous les arguments créationnistes contre l'improbabilité statistique de l'évolution, en montrant que le choix des créationnistes d'un modèle à une étape ou de plusieurs étapes cumulatives crée une estimation faussement basse du potentiel de dérivation d'une séquence particulière via mutations aléatoires et sélection. Bien que le modèle en une étape et le modèle cumulatif en plusieurs étapes impliquent des séquences aléatoires et une sélection, les conséquences prévues des deux modèles sont très différentes. Les créationnistes ignorent cette différence et intentionnellement ne discutent que du modèle qui donne le résultat qu'ils souhaitent, même si ce modèle correspond le moins bien à la théorie de l'évolution.

Le créationniste Duane Gish a ridiculisé le modèle informatique de Dawkins avec la critique selon laquelle la dernière ligne de Hamlet n'a été réalisée que par le biais d'un programme intelligemment conçu fonctionnant sur un ordinateur complexe intelligemment conçu; Selon Gish, la nécessité d'une conception intelligente pour réaliser une séquence complexe correspond exactement à ce que les créationnistes réclamaient depuis le début. (Voir également [cette page Web](#).) Dans les débats création contre évolution, cet argument est un stratagème créationniste efficace, car le public ne peut généralement pas comprendre l'erreur assez rapidement avant que le débat ne passe à d'autres sujets. À la réflexion, cependant, il est clair que l'argument de Gish est faux car il associe le besoin de conception intelligente pour effectuer la simulation (un besoin que personne ne nie) avec le besoin de conception dans ce qui est simulé; et c'est ce dernier problème qui est en cause. Pour rendre cette distinction claire, considérons l'exemple suivant. Supposons qu'un modèle informatique des conditions météorologiques puisse prédire une tempête de pluie; personne ne peut raisonnablement nier que l'ordinateur et le logiciel de simulation météorologique ont été conçus de manière intelligente, mais cela ne signifie pas que la tempête a été créée par un concepteur. Le programme informatique conçu n'est qu'un outil analytique pour étudier le processus naturel, et la nécessité de l'intelligence pour l'analyse ne dit rien sur la nécessité de l'intelligence dans le processus naturel. De même, la conception intelligente intégrée à l'ordinateur et au programme de simulation de Dawkins n'implique nullement que les processus simulés - mutations aléatoires et sélection - nécessitent une conception intelligente. (Pour une discussion sur d'autres critiques sur la simulation de Dawkins, voir l'encadré ci-dessous.)

### Remarques sur le programme WEASEL de Dawkins

Bien que mon objectif dans cet article ne soit pas de défendre Dawkins, mais de décrire un modèle différent, biologique, de mutation et de sélection, de nombreux lecteurs ont écrit pour offrir les 3 mêmes remarques supplémentaires concernant la simulation de Dawkins que je me sens obligé d'en discuter.

#### 1. La séquence cible a été spécifiée par un concepteur intelligent.

Le fait que la séquence cible dans le modèle "belette" ait été choisie à l'avance est une conséquence inévitable de l'objectif de Dawkins de mettre en contraste le modèle de sélection en une étape et le modèle en plusieurs étapes séquentielles de mutations et de sélections. Le modèle créationniste en une étape commence également par une séquence protéique spécifique, puis essaie de calculer les chances de parvenir à cette séquence cible par une seule étape de sélection à partir de séquences aléatoires; ainsi, une séquence cible est spécifiée à l'avance pour l'un ou l'autre modèle.

(Incidemment, si cette séquence cible dérive à l'origine d'une conception intelligente ou d'un processus évolutif, elle est sans importance pour la question de savoir si elle peut être créée de nouveau par une procédure impliquant le hasard et la sélection. En particulier, le choix par Dawkins



d'une ligne de 28 lettres de Shakespeare plutôt qu'une séquence d'acides aminés de 28 résidus d'une protéine connue n'est pas pertinente pour juger de l'efficacité relative des deux procédures pour la reproduction de la séquence cible.) Le résultat de l'exercice de Dawkins est de montrer que la procédure en une étape est essentiellement incapable d'arriver au niveau de la séquence cible dans un délai raisonnable, alors que la procédure en étapes séquentielles peut facilement atteindre la même séquence cible prédéfinie. Cette différence est tout ce que Dawkins essayait de montrer. Ainsi, le grief selon lequel "la spécification préalable de la séquence cible affaiblit le résultat de Dawkins" n'est pas valable, en ce sens que cette même caractéristique (spécifiant une séquence cible à l'avance) s'applique également aux deux modèles, comme il se doit pour comparer leur efficacité.

## 2. Le modèle diffère de l'évolution

Dans quelle mesure le modèle de Dawkins simule-t-il l'évolution? En réfléchissant à cette question, il faut préciser si la simulation modélise l'abiogenèse (l'origine de la vie à partir de la non-vie) ou l'évolution à partir de formes de vie préexistantes.

L'abiogenèse est pratiquement inconnue et les mécanismes en jeu sont hautement spéculatifs ; en revanche, un grand nombre de preuves soutient l'évolution par descendance commune, la sélection naturelle jouant un rôle important. Le modèle de Dawkins ne semble pas correspondre exactement à l'abiogenèse ni à l'évolution. Le modèle suppose qu'il existe un mécanisme pour répliquer les copies existantes de la séquence afin de produire une génération "descendante". Ceci suggère que la simulation est un modèle pour un processus en évolution se produisant à un moment après que la vie - y compris la reproduction - soit déjà apparue. Mais une fois que la vie est apparue, l'évolution d'une protéine à partir de séquences aléatoires d'acides aminés n'est pas considérée comme le mécanisme habituel par lequel de nouvelles protéines apparaissent dans l'évolution ; au lieu de cela, on pense que de nouvelles protéines résultent de la modification de séquences protéiques préexistantes, généralement après la duplication de gènes.

Cependant, certaines protéines avec des séquences d'acides aminés essentiellement aléatoires sont générées par des mutations de décalage de trame (entraînant la lecture d'une séquence codante dans la mauvaise trame de lecture du triplet) ou par des mutations d'épissage (convertissant une séquence d'intron non codante en une séquence de codage). Ces processus ont peut-être eu lieu plus fréquemment à un stade précoce de la "proto-vie", à un moment où un mécanisme de réplication était apparu, mais ils étaient moins précis que la réplication ne l'est aujourd'hui. Un élément essentiel du modèle de Dawkins est qu'une de ces séquences protéiques aléatoires pourrait avoir une activité minuscule qui serait utile d'une certaine manière, probablement en interagissant avec d'autres matériaux dans son environnement, permettant à la protéine de fournir un avantage sélectif qui tendrait à augmenter sa fréquence chez les générations ultérieures par sélection naturelle. Ensuite, chaque mutation successive aurait pu augmenter légèrement l'efficacité de cette fonction, ce qui permettrait à la protéine mutée de remplacer des versions antérieures de la protéine par une sélection plus poussée. Dans ce modèle, chaque étape doit augmenter l'efficacité, contrairement à l'idée créationniste selon laquelle il ne peut y avoir de fonction sélectionnable avant que la séquence finale ne soit atteinte.

## 3. Aucune séquence aléatoire ne peut avoir de fonction

Plusieurs lecteurs se sont plaints du modèle irréaliste de Dawkins car, supposent-ils, aucune séquence aléatoire ne pourrait avoir une fonction permettant même une sélection minimale pour être amélioré. Cette hypothèse est-elle correcte ? Pour reformuler cette question avec des mots plus pertinents pour l'évolution: combien de séquences différentes d'acides aminés aléatoires devraient être testées avant

de pouvoir en trouver une qui aurait une propriété souhaitée même à un degré minime ? Certains créationnistes suggèrent que ce nombre est plus grand que le nombre d'atomes dans l'univers. Le modèle d'anticorps décrit dans cet essai suggère que le nombre est beaucoup plus petit. Votre système immunitaire peut fabriquer des protéines anticorps qui se lieront spécifiquement à presque toutes les protéines étrangères administrées, même aux protéines conçues par des sociétés de biotechnologie et jamais rencontrées auparavant par aucun système immunitaire. Par conséquent, vos anticorps n'auraient pas été "conçus" pour se lier à ces protéines. Apparemment, même avant l'administration de l'antigène étranger, la "bibliothèque" finie d'anticorps dans votre corps - générée par la stratégie de combinaison aléatoire d'appariement décrite dans cet essai - est suffisamment grande pour que certains anticorps se lient à peu près à n'importe quelle cible particulière. Chacun de ces anticorps qui possède la propriété de liaison désirée peut ensuite être amélioré par des cycles successifs de mutation et de sélection. S'il est possible de trouver des séquences d'anticorps quasi aléatoires qui se lieront à presque tous les défis antigéniques, cela suggère qu'une fonction spécifique souhaitée peut être trouvée dans un nombre relativement petit de séquences d'acides aminés de séquences aléatoires, rendant le modèle de Dawkins moins irréaliste que le prétendent les créationnistes. Je prévois d'expliquer le potentiel fonctionnel des séquences protéiques aléatoires dans un futur essai.

Ainsi, bien que la simulation de Dawkins ne corresponde pas étroitement au modèle habituel d'évolution d'une protéine à partir d'une séquence préexistante, elle correspond à un scénario possible dans le contexte de la théorie de l'évolution. En revanche, le modèle de sélection en une étape ne correspond à rien dans la théorie de l'évolution. Le modèle en une étape est exploité par les créationnistes, car ils peuvent prétendre au public naïf que les termes évolutionnistes «aléatoire» et «sélection» le sous-entendent, après quoi ils peuvent démolir cet homme de paille en démontrant l'impossibilité d'atteindre l'objectif d'une séquence protéique. Ils évitent de mentionner qu'un modèle alternatif impliquant "aléatoire" et "sélection" - le modèle séquentiel à plusieurs étapes, qui reflète plus précisément la théorie de l'évolution - peut facilement atteindre une séquence cible.

## 2. Gènes d'anticorps

En dépit de l'erreur logique dans le rejet de la simulation de Dawkins par les créationnistes, l'attrait séduisant de cet argument m'a amené à penser qu'il pourrait être contré très clairement si l'on pouvait citer un exemple biologique dans lequel - sans l'intervention d'un concepteur intelligent - des cycles successifs de mutation et de sélection pourraient sans ambiguïté conduire à une meilleure aptitude (*fitness*) dans les organismes vivants. En fait, mes propres recherches en laboratoire dans le domaine des gènes d'anticorps m'ont familiarisé avec des expériences montrant un tel exemple biologique. Cet exemple - mutation somatique et sélection de gènes d'anticorps - devrait rendre très difficile pour les créationnistes d'insister sur le fait que les mutations aléatoires sont toujours nuisibles et ne peuvent pas conduire à une amélioration de la fonction dans un système biologique réel. Pour apprécier la beauté de l'évolution par mutation des gènes d'anticorps, il est nécessaire de comprendre le mystère profond que ce système posait avant que la technologie de l'ADN recombinant permette de sonder directement les gènes d'anticorps à partir de la fin des années 1970. (La discussion qui suit peut contenir plus d'informations que vous ne l'auriez jamais voulu savoir sur les gènes d'anticorps, mais ce matériel est nécessaire pour bien comprendre la biologie du modèle évolutif que je vais décrire. Pour les lecteurs qui souhaitent ignorer ce contexte, le cœur de l'argument est dans les sections 4 et 5.)

Il est de notoriété publique qu'un enfant qui attrape la rougeole puis se rétablit est immunisé contre de nouvelles attaques par ce virus. En fait, l'immunité vis-à-vis de cette maladie ou d'autres maladies

peut être générée en l'absence de maladie si diverses formes affaiblies de virus, de bactéries et de toxines bactériennes sont administrées sous forme de vaccins. La protection offerte par ces vaccins ne résulte pas d'un renforcement général des défenses de l'organisme, mais est très spécifique. L'inoculation avec un vaccin basé sur une souche particulière de bactérie ou de virus protège contre cet agent, mais ne protège souvent pas contre l'infection par des souches même étroitement apparentées. En outre, des expériences du siècle dernier ont montré que dans de nombreux cas, l'immunité dépend de protéines spécifiques présentes dans le sang après la vaccination. Ces protéines, appelées anticorps (ou immunoglobulines) peuvent se lier spécifiquement aux molécules provenant du matériel étranger (ou antigène) contenu dans le vaccin. La liaison de l'anticorps à l'antigène peut tuer les bactéries envahissantes, neutraliser les virus ou les toxines envahissants et cibler tous ces matériaux étrangers en vue de leur destruction par des globules blancs "macrophages". Les anticorps sont sécrétés dans le sang par un autre type de globule blanc appelé lymphocyte B.

Si l'on prélève des échantillons de sang chez un animal à différents moments avant et après l'immunisation en injectant un antigène, on constate généralement qu'avant l'immunisation, le sang ne contient pas de quantités significatives d'anticorps spécifiques à l'antigène. Plusieurs jours après l'immunisation, les anticorps dirigés contre l'antigène injecté commencent à augmenter dans le sang, atteignant souvent leur maximum une à deux semaines après l'immunisation. Une injection ultérieure du même antigène (un "rappel") engendre une réponse beaucoup plus rapide, avec des quantités plus élevées d'anticorps.

Une caractéristique importante de l'interaction entre un anticorps particulier et son antigène est l'étanchéité de la liaison entre ces deux molécules; Cette étanchéité, qui peut être mesurée par des expériences, dépend de la qualité de l'ajustement entre les anticorps et l'antigène, analogue à l'ajustement d'une main dans un gant ou d'une clé avec une serrure. En général, au cours de la réponse immunitaire, les anticorps augmentent non seulement en nombre, mais également en étroitesse avec laquelle ils se lient à l'antigène - leur "affinité". L'affinité augmente souvent encore avec les rappels d'antigène ultérieurs. En se liant plus étroitement à l'antigène, les anticorps à haute affinité sont beaucoup plus efficaces pour mener à bien leurs tâches de protection.

On a découvert que les anticorps étaient des protéines - c'est-à-dire qu'ils sont composés d'acides aminés dont la séquence détermine leurs propriétés, y compris leur spécificité de liaison à l'antigène. Les informations régissant exactement les acides aminés utilisés pour chaque position dans une séquence protéique sont stockées dans le gène de cette protéine. Pour chaque gène, l'information de séquence est codée chimiquement dans la séquence de sous-unités (appelées nucléotides) de la longue molécule linéaire d'acide désoxyribonucléique (ADN). (Une discussion plus détaillée de la structure et de la fonction de l'ADN se trouve à la section 2.1 de mon article intitulé *Erreurs plagiées et génétique moléculaire*.)

### 3. Trois mystères

La reconnaissance que nos systèmes immunitaires sont capables de produire - précisément si besoin - des anticorps hautement spécifiques contre un nombre considérable d'antigènes bactériens et viraux a conduit à trois mystères profonds: (1) Comment le corps réalise-t-il exactement quels gènes d'anticorps doivent être activés pour lutter contre une infection spécifique afin qu'elle puisse produire les bons anticorps? (2) Comment notre ADN stocke-t-il l'immense quantité d'informations nécessaire pour coder des anticorps spécifiques contre tous les envahisseurs étrangers que nous pourrions rencontrer? Ce mystère est aggravé par des estimations apparemment contradictoires selon lesquelles une souris ne possède pas plus de 100 000 gènes mais peut produire plus d'un million

d'anticorps différents, dont chacun semble nécessiter son propre gène. (3) Comment expliquer l'augmentation progressive de l'affinité pour les anticorps au cours d'une réponse immunitaire?

### 3.1 Réponse n ° 1: Sélection clonale

MacFarlane Burnet a proposé une réponse à la première question dans une hypothèse connue sous le nom de "théorie de la sélection clonale". (Voir Figure 1.) Selon ce modèle, chacun des millions de lymphocytes B circulant à l'état de repos dans le sang d'un animal peut potentiellement devenir une cellule active sécrétant des anticorps; mais chaque lymphocyte B ne peut produire qu'une seule espèce d'anticorps, avec une séquence d'acides aminés particulière et donc une spécificité antigénique particulière. Avant l'immunisation, chaque lymphocyte B au repos présente à sa surface une forme d'anticorps liée à la membrane qu'il sera capable de sécréter si la cellule est activée. Lorsqu'un antigène - par exemple le virus de la polio - est injecté à un animal, il circule parmi les lymphocytes du corps. La grande majorité des lymphocytes B au repos expriment des anticorps de surface qui ne peuvent pas se lier à la polio ; ces cellules ne peuvent pas être activées par le virus et restent donc à l'état de repos et ne sécrètent pas d'anticorps. Mais le virus se liera aux rares lymphocytes B présentant des anticorps capables de se lier à la polio. La liaison du virus à ces cellules les déclenche: elles prolifèrent, produisant de nombreuses cellules filles - des clones - capables de produire des anticorps capables de se lier au virus. Ensuite, ces cellules de progéniture activées se transforment en usines miniatures produisant de grandes quantités d'anticorps anti-polio. Ce mécanisme explique comment chaque antigène peut déclencher la production d'anticorps capables de se lier à lui. La théorie de la sélection clonale a été vérifiée au moyen d'une série d'expériences élégantes menées dans les années 1960 (Ada & Nossal *Scientific American* 257; 62, 1987).

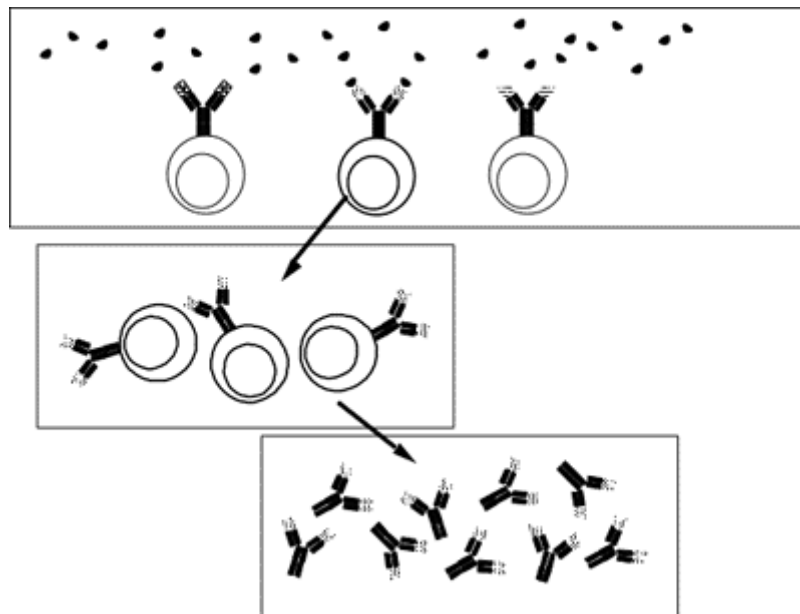


Figure 1. Théorie de la sélection clonale. Avant l'exposition à l'antigène, des millions de lymphocytes (trois apparaissent dans l'image supérieure) circulent dans le corps à l'état de repos. Chaque cellule affiche à sa surface de nombreuses copies d'une molécule d'anticorps en forme de Y (bien qu'une seule molécule soit dessinée pour chaque cellule de la figure), mais chaque cellule produit un anticorps légèrement différent. Si une cellule rencontre un antigène (représenté par des triangles

noirs flottants sur la figure) auquel son anticorps peut se lier, cette cellule est activée (comme indiqué pour la cellule du milieu dans l'image supérieure). La cellule activée est clonée en nombreuses cellules filles, chacune exprimant le même anticorps à sa surface (image centrale). Les cellules activées de ce clonage mûrissent ensuite en cellules capables de sécréter des molécules d'anticorps dans la circulation (image inférieure); toutes ces molécules d'anticorps seront capables de se lier à l'antigène qui a initialement stimulé le lymphocyte B d'origine. Le modèle décrit ici est une version quelque peu simplifiée de la théorie établie.

### 3.2 Réponse n ° 2: La diversité par l'assemblage combinatoire

La deuxième question - comment les myriades de spécificités antigéniques sont codées dans l'ADN du gène de l'immunoglobuline - a été résolue par une analyse de séquence d'anticorps homogènes et de leurs gènes. Ces études ont révélé que chaque molécule d'anticorps est composée de quatre chaînes de protéines (voir Figure 2): deux grandes protéines identiques (chaînes lourdes) et deux chaînes légères plus petites et identiques. Les séquences d'acides aminés de ces chaînes se sont avérées avoir une propriété inhabituelle: les cent premiers acides aminés de chaque chaîne forment un domaine différent pour pratiquement chaque anticorps séquencé (région "variable" ou région V), tandis que les autres de la séquence est identique pour chaque chaîne d'anticorps d'une classe particulière (région "constante" ou région C). (Parmi les chaînes légères et lourdes, il existe environ dix classes différentes de chaînes d'anticorps, mais les distinctions entre ces classes ne sont pas pertinentes pour cette discussion.) Il n'est pas surprenant que les domaines variables participent à la liaison aux divers antigènes possibles. La deuxième question examinée ci-dessus peut alors être reformulée: comment coder dans l'ADN la diversité des séquences d'acides aminés des régions variables des protéines d'anticorps, et comment les régions constantes restent-elles constantes face à une telle diversité de régions variables?

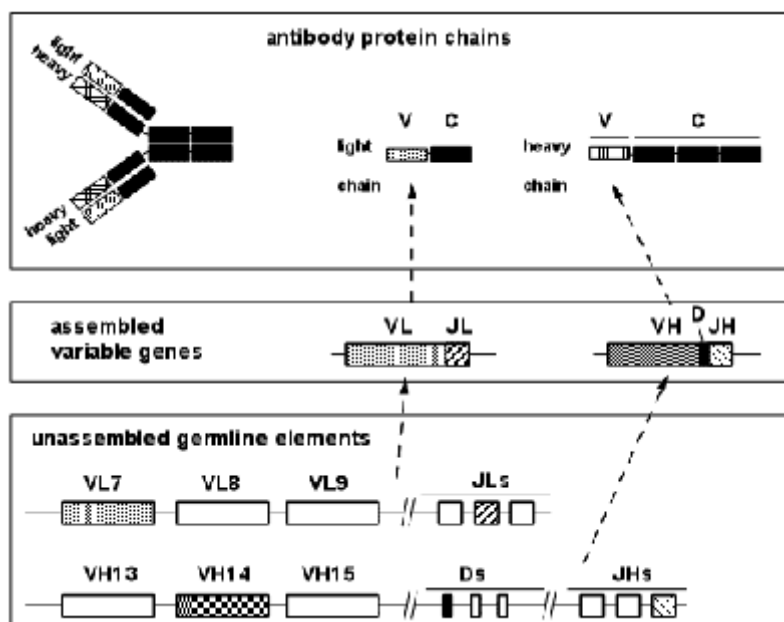


Figure 2. Construction des anticorps et leurs gènes. L'image supérieure montre comment la molécule d'anticorps en forme de Y (à gauche) est composée de deux chaînes légères identiques et de deux chaînes lourdes identiques; les chaînes de protéines individuelles sont décrites au centre et à droite de l'image. Les parties de chaque protéine qui ont des séquences constantes (C) sont représentées en noir, tandis que les régions variables (V) sont grises ou hachurées. L'image du milieu montre la

structure de l'ADN des gènes de la région variable de l'anticorps sous leur forme assemblée trouvée dans les lymphocytes B. Le gène de la chaîne légère variable est composé de deux éléments - VL et JL - reliés, alors que le gène de la chaîne lourde est composé d'éléments VH, D et JH. L'image inférieure montre comment les éléments qui forment les gènes de régions variables légères et lourdes sont organisés avant leur assemblage dans les lymphocytes B. Un groupe de régions de VL distinctes se trouve à une certaine distance de l'ADN du groupe de gènes de la région JL. De même, les gènes des régions VH, D et JH forment des groupes séparés. Chaque lymphocyte B joint une VL et une JL pour former le gène de région variable de chaîne assemblée légère, et un VH, un D et un JH pour former le gène de région variable de chaîne assemblée lourde.

Ces questions ont donné une réponse vraiment étonnante, qui est décrite comme suit dans les grandes lignes. Il s'avère que le gène qui code chaque région variable d'anticorps est créé à l'intérieur de chaque lymphocyte B par des réarrangements d'ADN qui joignent des éléments séparés dans toutes les cellules non lymphoïdes du corps (Tonegawa, Nature 302: 575, 1983; voir Figure 2). , panneaux central et inférieur). Les lymphocytes font donc exception à la règle générale selon laquelle toutes les cellules du corps ont la même séquence d'ADN. Un gène de région variable de chaîne lourde est obtenu en assemblant trois éléments - appelés VH, D et JH - et la région variable comparable de chaîne légère est constituée de deux éléments: VL et JL. Ces cinq types d'éléments sont souvent appelés éléments "germinaux", car ils sont séparés dans l'ADN des cellules germinales (ovule et sperme). Chaque lymphocyte B humain peut choisir, comme dans un menu chinois, un VH (sur environ 50), un DH (sur 23), un JH (sur 6), un VL (sur 57) et un JL (sur 9). ) mais comme il n'y a qu'un seul gène pour chaque classe des régions constantes, ces domaines ne varient pas pour tous les anticorps d'une classe donnée. Le nombre de différentes combinaisons possibles de ces éléments de la lignée germinale est impressionnant, mais le nombre d'anticorps possibles l'est encore plus, car il se produit une variation de séquence supplémentaire lorsque les éléments de la lignée germinale sont joints ensemble. Le répertoire issu du processus d'assemblage de gènes variables - environ 30 millions de séquences d'acides aminés possibles provenant de moins de 200 éléments génétiques distincts - fait en sorte que, pour la plupart des antigènes étrangers, des anticorps à la surface de certains lymphocytes B peuvent lier l'antigène, avec une faible affinité peut-être, mais suffisamment pour déclencher une réponse immunitaire. L'élucidation des réarrangements uniques de l'ADN qui sous-tendent la génération de gènes d'anticorps a résolu le deuxième des trois mystères de la formation d'anticorps, à savoir comment des millions de structures d'anticorps peuvent être générées dans des organismes ne contenant qu'environ 100 000 gènes. Susumu Tonegawa a reçu le prix Nobel de 1987 en physiologie et médecine pour sa contribution à la résolution de ce problème.

### 3.3 Réponse n ° 3: Evolution de l'affinité

C'est en examinant la troisième et dernière question - l'augmentation de l'affinité des anticorps au cours d'une réponse immunitaire - que nous en venons à la raison d'être de cet article, car les enquêtes ont clairement montré que le mécanisme de l'augmentation des affinités améliore progressivement la l'efficacité de la fonction des anticorps résulte de mutations aléatoires et de sélection. Les preuves proviennent de l'analyse de plusieurs réponses immunitaires chez des souches consanguines de souris, qui brossent le même tableau général (Wysocki et al., Proc Natl Acad Sci USA 83: 1847, 1986; Griffiths et al. Nature 312: 271, 1984). Les réponses sont analysées en déterminant les structures du gène d'anticorps de lymphocytes B prélevés avant et à différents moments après l'immunisation avec un antigène (voir la figure 3). Avant l'immunisation et pendant les premiers jours qui suivent l'immunisation, toutes les cellules expriment des séquences de gènes d'anticorps dérivées

de combinaisons non modifiées des éléments de la lignée germinale décrits ci-dessus. Mais à compter d'environ une semaine, les séquences montrent clairement des signes de mutation: de nombreuses séquences sont différentes des éléments de la lignée germinale à partir desquels elles ont été construites. Parce que les animaux de ces expériences sont consanguins, tous les individus sont comme des jumeaux identiques, nés avec des séquences d'ADN identiques dans tous leurs gènes. En particulier, les séquences de leurs gènes de région variable de lignée germinale sont toutes connues, de sorte que toute séquence d'immunoglobuline différente des gènes de lignée germinale correspondants doit être le résultat de mutations survenues lors du développement du lymphocyte B, c'est-à-dire des mutations somatiques.

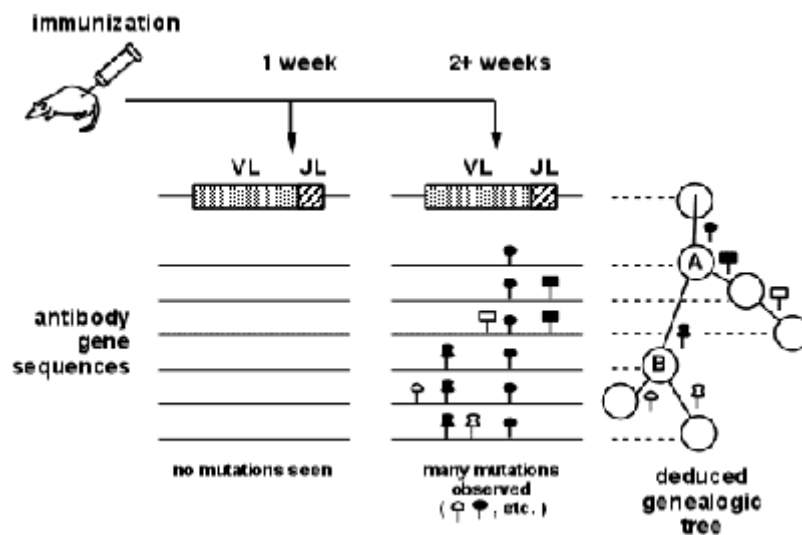


Figure 3. Preuve de la mutation somatique. Dans ce type d'expérience, on injecte un antigène dans une souris consanguine. Après 1 semaine ou 2 semaines (ou plus), les lymphocytes B sont récupéré de la souris et on détermine la séquence du gène d'anticorps pertinent (le gène de la chaîne légère VL-JL est illustré sur la figure) et on la compare aux séquences correspondantes des éléments de la lignée germinale. Au bout d'une semaine, toutes les séquences du gène de l'anticorps sont identiques à celles des éléments de la lignée germinale, mais au bout de deux semaines, de multiples mutations (indiquées par divers formes de drapeaux sur la figure) peuvent être observées. Les mutations partagées entre plusieurs gènes différents (symboles noirs) permettent la construction d'un arbre généalogique (à droite) illustrant la séquence présumée d'événements mutationnels. Dans cette généalogie, la cellule génitrice est en haut. Des mutations distinctes se produisent dans différentes lignées conduisant à une descendance exprimant des mutations partagées et des mutations uniques. Fréquemment - et reflétant la situation en évolution phylogénétique - des séquences représentant des cellules "de transition" au point de divergence précis entre deux sous-lignées (les cellules marquées A et B sur la figure) ne sont pas récupérées; mais leur existence et leur séquence peuvent être déduites du modèle de mutations partagées entre les séquences disponibles.

Ce processus de mutation somatique a plusieurs propriétés intéressantes. Il ne survient que dans les lymphocytes B et seulement lorsque ces cellules sont à un stade de développement et à un emplacement particuliers dans le "centre germinal" des tissus lymphoïdes (Jacob et al., Nature 354: 389, 1991). Ce processus augmente de plus de mille fois le niveau de mutation normalement faible (dû aux rares erreurs de copie de l'ADN) et a donc été qualifié d'"hypermutation". Les mutations se produisent presque exclusivement dans les gènes d'anticorps, bien que des données récentes suggèrent que d'autres gènes spécifiquement exprimés dans les cellules B du centre germinal pourraient également être affectés (Shen et al., Science 280: 1750, 1998). Dans les gènes d'anticorps, les mutations ne se trouvent que dans la région d'un gène de domaine assemblé variable, et non dans la région constante (Lebecque et Gearhart J Exp Med 172: 1717, 1990) ou dans des gènes

de région variable non assemblés non exprimés dans un lymphocyte B donné. (Gorski et al., Science 220: 1179, 1983). Cependant, mis à part leur regroupement près des gènes de régions variables assemblés, les mutations semblent être aléatoires. Différentes mutations se produisent dans différentes cellules, sans motif clair dans les changements de nucléotide. Bien que quelques "points chauds" aient été notés, c'est-à-dire des régions courtes qui présentent des mutations supérieures à la moyenne (Levy et al. J Exp Med 168: 475, 1988), la plupart des mutations sont concentrées autour du gène de la région variable. Certaines mutations ne modifient pas l'acide aminé codé dans le gène; en effet, certains tombent complètement en dehors de la région codante du gène, dans « l'espace » de l'ADN situé à proximité, où ils ne peuvent avoir aucun effet sur l'anticorps produit par la cellule. Les scientifiques ont pu isoler et séquencer des gènes d'anticorps mutés chez un seul animal (Clarke et al., J Exp Med 161: 687, 1985) ou même à partir de lymphocytes individuels isolés à partir d'un seul centre germinale (Kuppers et al, EMBO J 12). : 4955, 1993). Avec cette information, il est possible de construire un arbre généalogique de séquences d'anticorps - un peu comme les diagrammes de divergence d'espèces illustrant les généalogies évolutives - en supposant que la descendance d'un lymphocyte B particulier a subi plusieurs cycles de mutation successifs (voir Figure 3, à droite). En conséquence, des mutations identiques apparaissant dans plusieurs séquences indépendantes reflètent des événements mutationnels survenus tôt dans le processus d'hypermutation dans une cellule ancestrale, tandis que des mutations uniques à une séquence doivent avoir eu lieu dans les générations ultérieures de cette cellule. Les anticorps mutés isolés tardivement dans une réponse immunitaire présentent généralement une affinité de liaison plus élevée pour l'antigène. Dans certains cas, les effets fonctionnels de mutations individuelles ont été analysés en développant des anticorps avec différents sous-ensembles de mutations observées dans un anticorps de haute affinité. En comparant les affinités de ces anticorps modifiés, les scientifiques peuvent déduire quelles mutations ont contribué à l'augmentation de l'affinité et lesquelles ont été accidentelles.

#### 4. Evolution des séquences d'anticorps

Le modèle déduit de ces résultats fournit un exemple biologique non ambigu du pouvoir des mutations aléatoires et de la sélection. (Le modèle actuel, tel que l'entendent les immunologistes moléculaires, est légèrement plus complexe que ce qui est décrit ci-dessous, mais ne présente aucune particularité qui diffère de la logique de cet essai.) Lorsque l'antigène pénètre dans le corps, il active un petit nombre de lymphocytes B - à savoir ceux dont l'anticorps de surface peut se lier à l'antigène - à se multiplier et sécréter l'anticorps. Ces séquences d'anticorps à réponse précoce sont constituées d'éléments géniques de lignée germinale assemblés sous forme non mutée et ont souvent une faible affinité. De plus, ces anticorps ne sont pas "conçus" pour se lier à l'antigène; c'étaient des protéines qui existaient dans le corps avant toute exposition au nouvel antigène. À mesure que la réponse immunitaire se poursuit, les cellules B activées par l'antigène se déplacent vers les centres germinaux. L'hypermutation commence et commence à générer des anticorps aux structures modifiées. Le mécanisme d'hypermutation agit de manière aléatoire et indépendante dans les différentes cellules de la progéniture clonale, en introduisant des modifications essentiellement aléatoires de la séquence d'anticorps dans chaque cellule. La plupart des cellules subissant une hypermutation finissent par produire des anticorps ayant une affinité inchangée ou réduite pour l'antigène; ces dernières cellules ne sont plus activées par l'antigène. Cependant, de rares mutations conduisent à des anticorps de plus haute affinité pour l'antigène. Comme les anticorps existants aident à éliminer progressivement plus d'antigène dans la circulation et que la concentration en antigène diminue, la sélection pour une affinité élevée devient le facteur crucial pour déterminer quelles cellules seront stimulées par l'antigène. Avec des quantités plus faibles d'antigène présent, les cellules exprimant un anticorps de faible affinité à leur surface deviennent progressivement moins aptes à se lier et à être stimulées par l'antigène; dans l'environnement du centre germinale, ces



cellules B mal stimulées sont programmées pour mourir par un processus spécifique appelé "apoptose". (Choe et al, J Immunol 157: 1006, 1996). En revanche, les cellules avec un anticorps de haute affinité continuent à se lier à l'antigène et continuent donc d'être stimulées pour proliférer et sécréter de l'anticorps. Au fur et à mesure que la concentration en antigène diminue tandis que la mutation et la sélection se poursuivent, l'intensité de la pression sélective pour une haute affinité augmente. Des cycles répétés de mutation et de sélection peuvent conduire à des niveaux d'affinité 100 fois supérieurs à ceux de l'anticorps non muté d'origine. La "compétition" pour une liaison antigénique efficace s'est avérée être la force sélective entraînant l'augmentation de l'affinité pour les anticorps, car si un antigène est administré de manière répétée pour empêcher la chute du niveau d'antigène et ainsi éliminer la pression sélective permettant une liaison antigénique efficace, l'affinité anticorps ne pas augmenter (Eisen et Siskind, Biochemistry 3: 996, 1964). De plus, lorsque la pression de sélection est retirée expérimentalement chez une souris par une mauvaise capacité à la mort cellulaire par apoptose, de nombreux lymphocytes B produisent des anticorps mutés de faible affinité (Takahashi et al. J Exp Med. 190: 39, 1999).

Vers la fin de la réponse immunitaire, à mesure que l'antigène est complètement éliminé de la circulation sanguine, la quantité d'anticorps sécrétée diminue progressivement et la réponse immunitaire se termine; mais un sous-groupe du dernier groupe de cellules hautement efficaces persiste sous forme de population quiescente appelée "cellules mémoire", prête à répondre par une sécrétion rapide d'anticorps de haute affinité si jamais elle devait être déclenchée par une autre rencontre avec le même antigène.

## 5. Conclusion

Clairement, ce que nous observons dans la réponse anticorps est l'évolution en miniature. Dans ce modèle, nous pouvons apprendre la structure de chaque gène d'anticorps au début de l'expérience avant la provocation avec l'antigène et observer l'accumulation de mutations induites de manière aléatoire sous sélection naturelle pour améliorer progressivement la fonction. Ce modèle d'évolution est similaire à la simulation informatique évoquée précédemment, mais il présente trois avantages en tant qu'exemple persuasif. Premièrement, il s'agit d'un phénomène biologique naturel plutôt que d'une simulation théorique. Deuxièmement, la séquence initiale non mutée est sélectionnée pour sa capacité à se lier à la molécule d'antigène, de sorte qu'elle a clairement une fonction (qui doit être «non définie» ("*undesigned*", NdT), l'antigène pouvant être un nouveau produit chimique de synthèse jamais trouvé dans la nature). En revanche, les critiques du modèle de la belette de Dawkins prétendent qu'il est déraisonnable de supposer que la séquence aléatoire initiale choisie par l'ordinateur pourrait avoir une fonction quelconque. Troisièmement et enfin, comme dans l'évolution phylogénétique réelle, la pression de sélection concerne la fonction biologique plutôt que la séquence cible spécifique choisie par un "créateur" intelligent. Ainsi, les différents ensembles de mutations observés dans différents anticorps de haute affinité qui se lient au même antigène représentent des solutions alternatives à un défi sélectif particulier, de même que différentes séquences de globine chez différentes espèces représentent des solutions alternatives au besoin d'une protéine transportant l'oxygène.

De toute évidence, il existe des différences entre ce type d'évolution des anticorps et l'évolution phylogénétique qui a produit la diversité des plantes et des animaux que nous trouvons sur notre planète. Mais aucune de ces différences n'affaiblit de manière critique la logique de l'analogie entre ces deux types d'évolution en tant qu'exemples de mutations aléatoires et de sélection. Les deux impliquent des séquences altérées par des mutations aléatoires, y compris de rares altérations bénéfiques qui "envahissent" la population en raison de leur efficacité accrue à proliférer sous pression sélective; alors ces mutants sont eux-mêmes "pris en charge" par des mutations ultérieures,

conduisant à des structures progressivement plus efficaces.

Ainsi, la preuve immunogénétique moléculaire de l'évolution des anticorps que j'ai décrite montre clairement que, contrairement aux affirmations des créationnistes, la combinaison de la mutation aléatoire et de la sélection PEUT être un puissant moteur biologique créatif pour la génération d'améliorations fonctionnelles progressives. Cette preuve à elle seule ne prouve pas que la vie a évolué comme le suggérait Darwin, mais elle souligne le vide d'une autre objection créationniste invalide, bien que superficiellement séduisante, à l'égard de l'évolution: la fausse idée selon laquelle la mutation aléatoire est un processus uniformément délétère qui ne pourrait jamais être la source d'une amélioration d'une fonction biologique. Et, pour les gens qui peuvent apprécier l'étonnante et merveilleuse complexité de la vie, l'histoire de la génération de diversité d'anticorps révèle dans le système immunitaire un autre exemple d'un système non désigné mais fonctionnant à merveille.

## 6. Réponses créationnistes

L'évolution de l'affinité des gènes d'anticorps par mutation et sélection naturelle n'a pas été largement citée pour contrer l'affirmation créationniste selon laquelle les mutations ne peuvent jamais conduire à une amélioration du fitness. Cependant, j'ai présenté cet argument lors de plusieurs débats avec le porte-parole créationniste Duane Gish de l'Institute for Creation Research, qui a reçu un doctorat en biochimie. J'examine ci-dessous les deux objections soulevées par le Dr. Gish à l'argument de l'évolution des anticorps.

### 6.1 L'évolution des anticorps mutés serait trop lente.

Comme décrit ci-dessous, Gish a rejeté l'idée d'une mutation somatique des gènes d'anticorps, affirmant lors d'un débat public avec moi que "un malade mourrait" avant que des anticorps mutés de haute affinité puissent évoluer. Cette affirmation révèle l'ignorance de Gish en immunologie. Il existe de nombreux mécanismes immunitaires autres que les anticorps spécifiques qui nous protègent aux premiers stades de l'infection avant la fabrication des anticorps ayant la plus haute affinité. Ceux-ci incluent l'immunité à médiation cellulaire ainsi que les mécanismes dénommés immunité "innée", "non-spécifique" ou "non-adaptative", qui incluent les effets de la protéine C-réactive, de la protéine de liaison au maltose, NRAMP-1, l'activation des macrophages induite par les cytokines, les peptides tels que les magainines et les défensines, etc. En fait, les patients qui ne produisent pas d'anticorps du tout, en raison d'une anomalie génétique sont capables de traiter certains types d'infection sans grande difficulté. Pour toutes ces raisons, Gish a complètement tort de penser que la notion de mutation somatique prédit que nous mourrions d'infections insignifiantes avant que des anticorps de haute affinité ne se développent.

### 6.2 Les mutations pourraient produire des auto-anticorps

Dans une correspondance privée avec moi après l'un de nos débats, Gish a mentionné une autre raison pour laquelle il ne croyait pas au modèle de mutation / sélection de l'évolution des anticorps: il

estimait que si le modèle était vrai, les mutations aléatoires pourraient alors conduire à un anticorps qui pourrait se lier aux propres molécules du corps, provoquant une attaque immunitaire de nos propres tissus ou «auto-immunité». Il existe certainement des maladies auto-immunes ; et dans plusieurs maladies auto-immunes étudiées, les anticorps mutés semblent en effet jouer un rôle pathogène. Cependant, la mutation somatique ne cause pas systématiquement ces maladies car le système immunitaire possède plusieurs mécanismes complexes qui empêchent les réponses auto-immunes. Ces mécanismes de protection portent le nom général de «tolérance» et comprennent la suppression clonale, l'édition de récepteurs, l'anergie, les cellules veto et les cellules de suppression, bien que nous ne comprenions pas encore tout à fait ce qu'est la tolérance. Les maladies auto-immunes peuvent survenir lorsque les mécanismes de tolérance échouent et permettent la production d'auto-anticorps, qu'ils soient générés par mutation somatique ou par recombinaison d'assemblage de gènes variable. Mais apparemment, chez la plupart des individus, les mécanismes de tolérance sont suffisamment efficaces pour empêcher les gènes mutés codant pour les auto-anticorps de provoquer une pathologie; les cellules hébergeant de tels gènes sont inactivées, forcées de changer leur gène d'anticorps exprimé ou tuées. En raison de l'efficacité des mécanismes de tolérance, les avantages d'une affinité accrue pour les anticorps obtenus par une mutation somatique l'emportent sur les risques d'auto-immunité.

### **6.3. Le système d'anticorps montre une preuve de conception**

Lors de mon dernier débat avec le Dr. Gish, il a affirmé que le modèle de mutation d'anticorps que j'ai décrit était si complexe qu'il plaiderait pour un "designer" et par conséquent contre l'évolution. Cette revendication de complexité est une diversion qui contourne mon argument au lieu de le réfuter. Que le système d'anticorps nécessite des mécanismes complexes qui semblent "conçus" est totalement dénué de pertinence pour le fait que l'amélioration de l'affinité des anticorps découle de mutations aléatoires. Indépendamment de la complexité du système de sélection, les créationnistes affirment que les mutations aléatoires sont préjudiciables et que, selon les principes de la théorie de l'information, l'amélioration du "fitness" ne peut dériver de mutations aléatoires. L'exemple des anticorps réfute leurs revendications; et c'est tout ce que j'essayais de montrer dans mon essai.

En outre, la notion selon laquelle la complexité des organismes vivants implique un "concepteur" est sans fondement. Certes, chez les organismes vivants, nous avons la preuve de mécanismes étonnamment complexes qui remplissent des fonctions adaptatives complexes et ressemblent à certains égards à des mécanismes conçus par des humains intelligents. Mais les évolutionnistes pensent que cette ressemblance est trompeuse ; ils émettent l'hypothèse que des adaptations étonnamment complexes peuvent découler d'organismes simples par des mécanismes évolutifs, sans conception intelligente. Par conséquent, la complexité n'implique pas un "concepteur" à moins que l'on ne pose la question en excluant a priori l'explication évolutionniste de la complexité.

### **6.4 Un post-scriptum sur les normes créationnistes de l'érudition scientifique**

Au cours de mes débats avec M. Gish, j'ai souligné que la "science de la création" était en réalité une pseudoscience et que le fait que ses partisans n'aient pas présenté leurs arguments dans des publications scientifiques examinées par des pairs révélait que leurs travaux étaient au même niveau que celle des radiesthésistes, des passionnés d'ovnis et des croyants en une "terre plate". Quel que

soit le succès obtenu par les créationnistes dans la promotion de la "science de la création", il a été obtenu en plaidant leur cause devant un public naïf sans formation scientifique, qui n'a pas l'expérience nécessaire pour reconnaître la fausse logique et les fausses déclarations sur lesquelles repose le créationnisme. Gish rétorque toujours que les créationnistes sont d'excellents scientifiques et que leurs travaux ne sont pas choisis pour publication dans des revues scientifiques classiques uniquement à cause des préjugés des éditeurs et des comités de lecture contre les créationnistes. Mais, au cours des débats, je signale de nombreux exemples de faibles études de la part des créationnistes, qui expliquent parfaitement pourquoi leurs efforts ne respectent pas les normes d'excellence en matière de publication scientifique. Les tentatives de Gish pour réfuter le modèle d'évolution des anticorps ont présenté un exemple révélateur de ses propres recherches scientifiques.

Confronté à l'argument de l'évolution de l'affinité des anticorps dans plusieurs de nos débats, Gish a simplement nié l'existence d'une mutation somatique des gènes d'anticorps. Il a affirmé que l'idée était controversée et qu'il avait été surpris que je puisse y croire. Dans son propre compte rendu d'un débat précédent, Gish écrit: "Il [Gish] a déclaré catégoriquement qu'un malade mourrait bien avant que des mutations aléatoires ne puissent jamais produire les anticorps nécessaires pour combattre une infection, et que le corps dispose d'un mécanisme permettant de synthétiser des anticorps conçus précisément pour le protéger." Le compte rendu du débat par Gish omet ce qui s'est passé ensuite. J'ai souligné que l'étude des gènes d'anticorps était mon domaine d'expertise scientifique et que j'étais au courant de nombreuses expériences décrites dans la littérature scientifique qui fournissaient de nombreuses preuves du phénomène, et que je ne connaissais aucune preuve contre. J'ai mis Gish au défi d'expliquer les failles de ces expériences publiées ou de citer une seule étude scientifique qui les contredisait. Comme je m'y attendais, Gish ne pouvait faire ni l'un ni l'autre; de plus, il ne pouvait offrir aucun soutien à son affirmation selon laquelle la mutation somatique était controversée. J'ai ensuite déploré le fait que le Dr Gish puisse revendiquer une expertise en biochimie et pourtant nier un phénomène si important et bien accepté qu'il soit enseigné aux étudiants de première année en biochimie; J'avais trouvé des discussions sur la mutation d'anticorps dans les cinq manuels d'introduction à la biochimie que j'avais examinés lors d'une récente visite dans une librairie locale. Gish a répondu que la question des gènes d'anticorps était un mystère profond et que toute personne qui l'aurait résolu obtiendrait le prix Nobel. J'ai ensuite fait remarquer qu'un prix Nobel avait en fait été attribué à Susumu Tonegawa il y a plusieurs années pour exactement cet accomplissement. Gish semblait ignorer non seulement les mutations somatiques, mais aussi la biochimie fondamentale des gènes d'anticorps qui avait fait l'objet d'une publicité considérable dans les journaux, les magazines et la télévision lors de l'annonce du prix de Tonegawa.

Comment un scientifique légitime - adhérant aux normes habituelles de l'érudition scientifique et de l'honnêteté - aurait-il agi s'il avait été confronté à un argument qu'il ne connaissait pas et qui remettait en cause ses propres points de vue? Il aurait, à mon avis, admis son ignorance sur ce sujet et reporté son jugement jusqu'à ce qu'il puisse examiner les détails de la science; et après le débat, il aurait immédiatement consulté la littérature relative au nouvel argument pour voir si ses propres points de vue devaient être corrigés. En revanche, après que le Dr Gish eut entendu parler de la mutation somatique des gènes d'anticorps dans un débat, et après avoir nié cette mutation somatique, il n'avait apparemment pas étudié la littérature scientifique publiée sur cette question, puisqu'il avait avancé le même faux argument dans les débats suivants. Le Dr Gish était apparemment disposé à argumenter contre un expert dans un domaine dont il ne savait presque rien. Je pense que ce bluff éhonté devant un public naïf et confiant met en évidence le faible niveau de connaissances scientifiques du porte-parole le plus éloquent de la "science créationniste". Et étant donné ce faible niveau bas, il n'est pas nécessaire de faire beaucoup d'hypothèse pour expliquer pourquoi ses arguments, ainsi que les autres arguments créationnistes, sont rejetés par la

communauté scientifique. D'autres exemples documentant le faible niveau de la recherche scientifique de Gish se trouvent aux adresses URL suivantes:

- <http://www.talkorigins.org/faqs/homs/gishwadjak.html>
- <http://mypage.direct.ca/w/writer/gish.html>
- <http://www.talkorigins.org/faqs/cre-error.html>

## 7. Mises à jour futures

J'apprécie les réponses par courrier électronique des lecteurs. Cette publication sera mise à jour au besoin pour tenir compte de ces réponses. En effet, plusieurs modifications de ce type ont déjà été apportées à la version actuellement publiée.

Une ébauche de cet essai a été envoyée au Dr Gish pour commentaires en mars 1999; il a répondu qu'il fournirait une réfutation, mais qu'il était trop occupé pour répondre immédiatement. À la date de cette mise à jour (2001, NdT), il n'a pas répondu. S'il fournit une réfutation, cette publication sera mise à jour pour refléter sa réponse.

From:  
<http://www.evowiki.fr/> - **EvoWiki**

Permanent link:  
[http://www.evowiki.fr/l\\_evolution\\_de\\_l\\_amelioration\\_du\\_fitness\\_par\\_la\\_mutation\\_aleatoire\\_et\\_la\\_selection](http://www.evowiki.fr/l_evolution_de_l_amelioration_du_fitness_par_la_mutation_aleatoire_et_la_selection)

Last update: **2019/12/06 18:39**

