

Jean-Jacques Kupiec
Centre Cavallès, ENS (Paris)

**« Evolution des espèces et développement de
l'individu, une nouvelle approche,
l'ontophylogénèse »**

**Remerciements aux membres
du groupes Sciences en questions**

**Guy Rodet, Joel Gellin, Brigitte Federspiel,
Claude Millier, Olivier Réchauchère
Françoise Simon-Plas**

**Inra Dijon- GIS AGRAL
Conférence donnée à AgroSup Dijon
Le 21juin 2011**

Séquence 1

Présentation des hypothèses

Espèce et individu : 2 notions problématiques.

Un seul processus : l'onthophylogénèse

- *Le vivant est intrinsèquement probabiliste*
- L'ontogenèse et la phylogenèse ne forment qu'un seul processus d'ontophylogenèse
- Application à la différenciation cellulaire

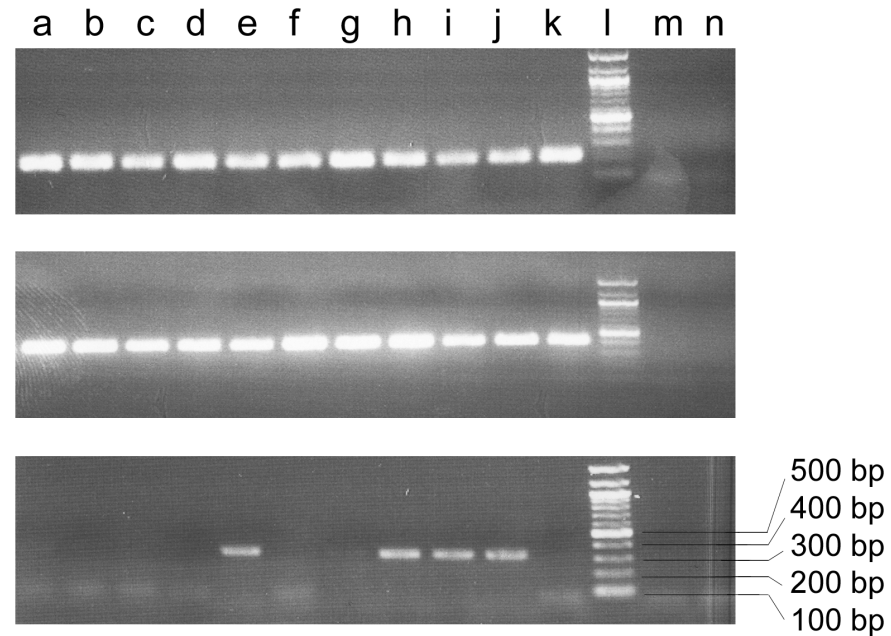
Lignée N1E-115
(neuroblastome murin)

TPEA-PCR

A
 β -actin

B
GAPDH

C
Ins-R

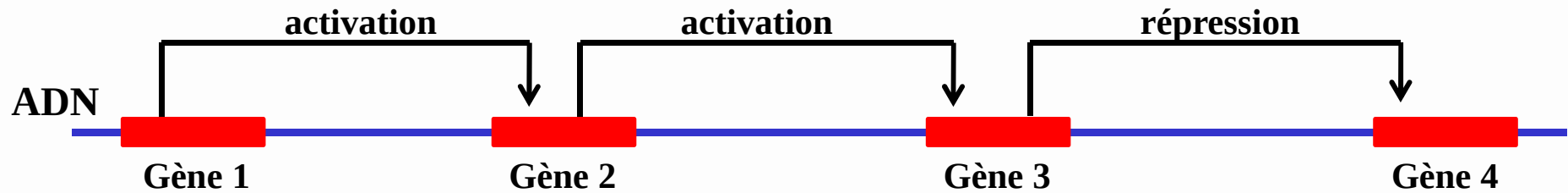


(Heams et Kupiec, 2003)

Variabilité transcriptionnelle aléatoire entre cellules individuelles isogéniques

Kaern et al., 2005. Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes.
Nat. Rev. Genet. 6, 451-464.

Raj, A., van Oudenaarden, A., 2008. Nature, nurture, or chance: stochastic gene
expression and its consequences. Cell 135, 216-226.



Interprétation classique : L'expression stochastique des gènes est un « bruit » causé par les fluctuations du nombre de facteurs de transcription présents sur les promoteurs des gènes, sans remise en cause les notions de programme et réseau génétiques (Mc Adams et Arkin, 1999)

Interprétation limitée :
la non spécificité des interactions moléculaires dissout le programme génétique

- **Le vivant est intrinsèquement probabiliste**
- *L'ontogenèse et la phylogenèse ne forment qu'un seul processus d'ontophylogenèse*
- **Application à la différenciation cellulaire**

Les espèces n'évoluent pas car ce sont des abstractions.

*Ce qui est réel est le processus de descendance
avec modification qui différencie les lignées généalogiques,
c'est-à-dire la génération continue des organismes,
figée dans une classification à un instant donné.*

**Ce sont les lignées généalogiques qui évoluent
grâce au mécanisme de « descendance avec modification »
qui modifie les populations d'organismes (Darwin)**

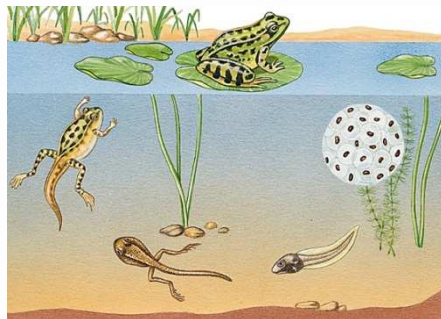
L'individu est tout aussi problématique que l'espèce.

- selon l'unité morphologique ou fonctionnelle :

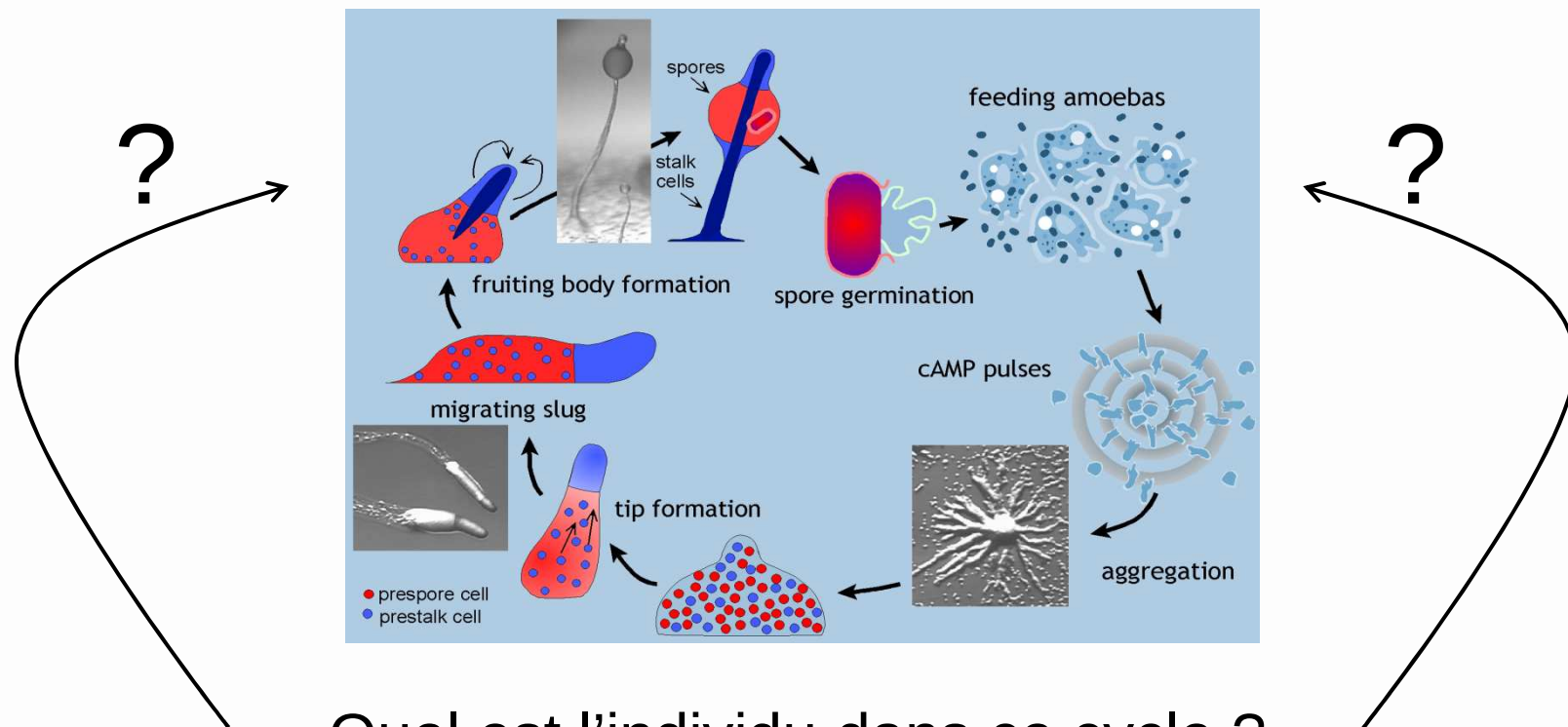


- selon l'immunologie : cas de tolérance immunitaire

- selon le développement embryonnaire :



Alternance continue de phases unicellulaires et multicellulaires



Quel est l'individu dans ce cycle ?
Où est l'origine ?

Le cycle des humains est-il très différent ?

***Ce que nous appelons un individu est un moment
figé dans la lignée généalogique produite par le
processus de génération continue***

***« Dans la réalité nous n'assistons à la naissance d'aucun être : nous
ne voyons qu'une continuation périodique L'être vivant est
comme la planète qui décrit son orbe elliptique en vertu d'une
impulsion initiale ... »***

(Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie)

L'espèce et l'individu sont des abstractions faites sur le processus de génération continue, figé dans un moment que nous privilégions, parce qu'il nous correspond. Ce sont deux aspects d'une seule réalité : la lignée généalogique.

Sous-jacent à la phylogenèse et à l'ontogenèse, il y a ce même phénomène de génération continue des organismes

Le concept d'ontophylogenèse vise à capter ce phénomène unique sous-jacent à l'ontogenèse et à la phylogenèse.

Il est déductible des données récentes de la biologie moléculaire

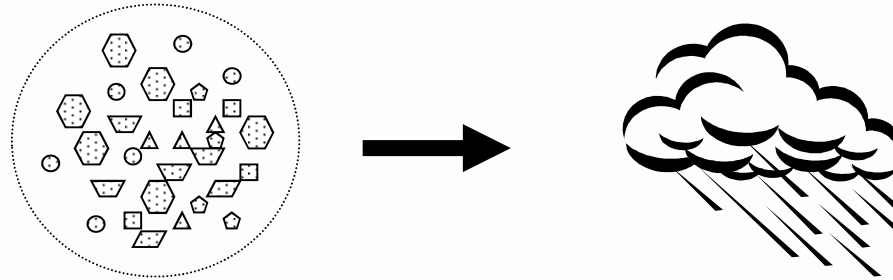
phénomène unique => théorie unique => darwinisme cellulaire

Séquence 2

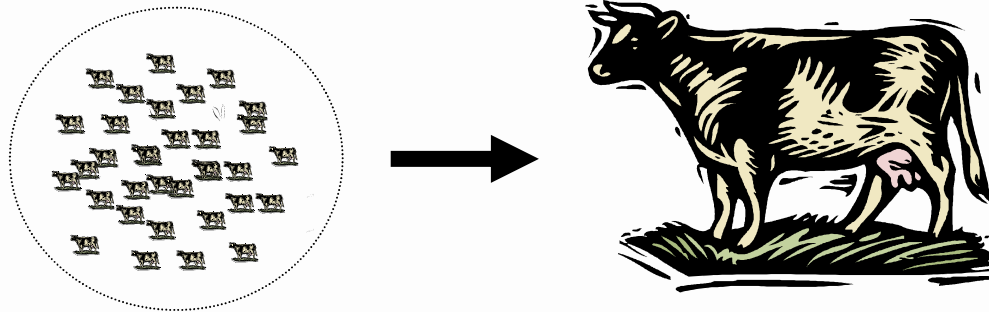
Des débuts de la biologie moléculaire
aux contradictions des résultats
expérimentaux récents.

*Le programme génétique à l'épreuve
de l'aléatoire*

Schrodinger (What is life, 1944): Quelle est l'origine de l'ordre dans les systèmes naturels ? Quel est le rôle de l'aléatoire ?

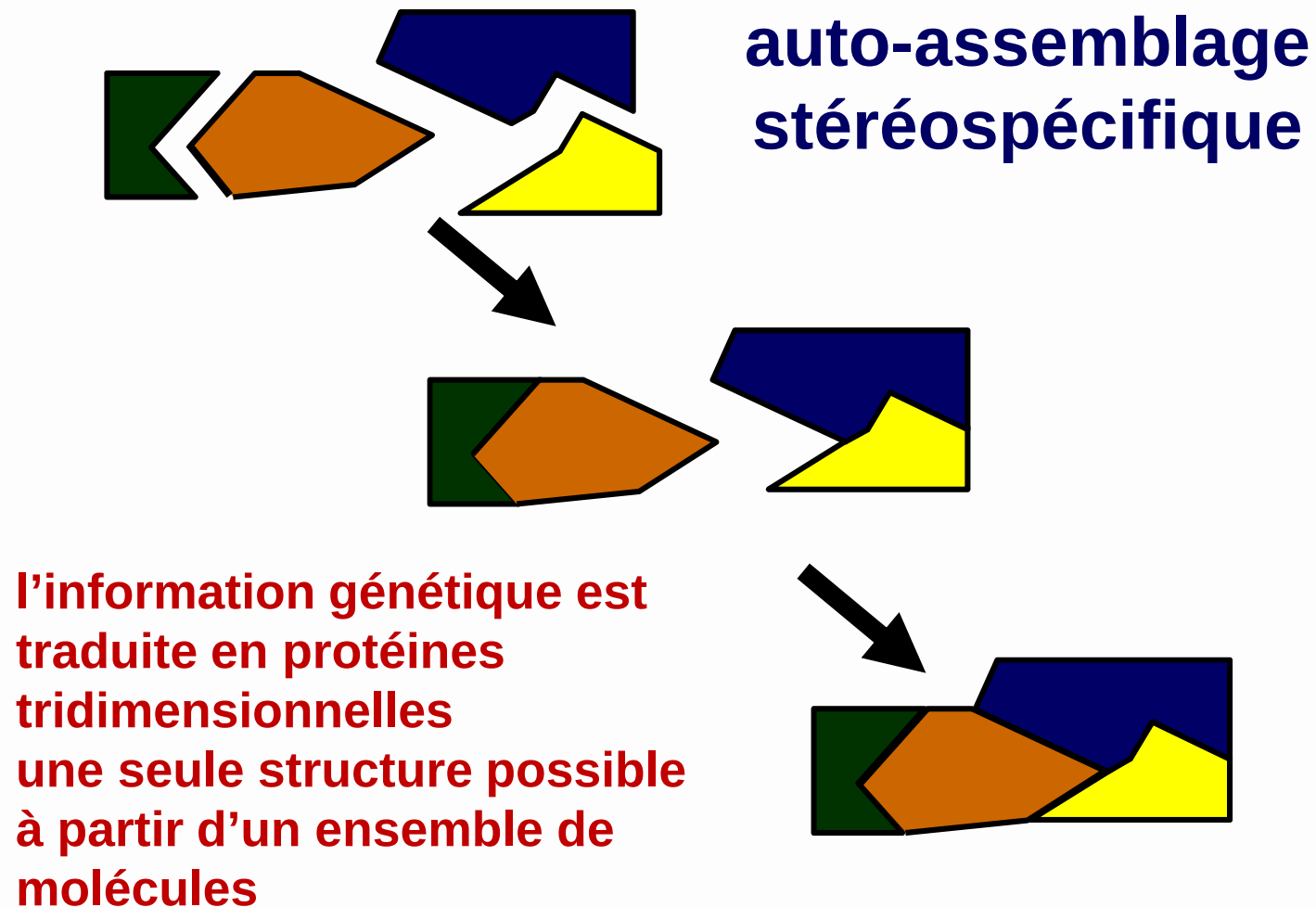


En physique, l'ordre à partir du désordre : le comportement des molécule est aléatoire mais à cause de la loi des grands nombres, la variance est négligeable



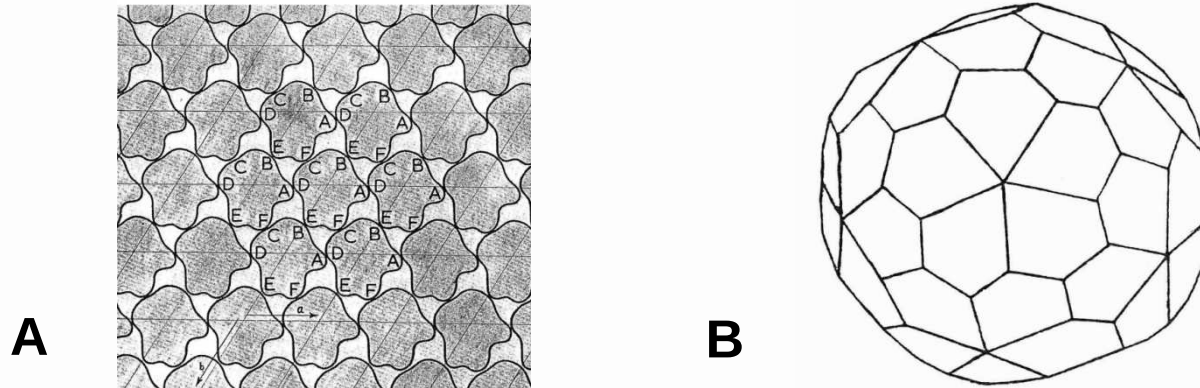
En biologie, l'ordre à partir de l'ordre : le comportement des molécules n'est pas aléatoire mais dirigé par l'information génétique

Comment transformer l'information génétique en structures et processus réels ?



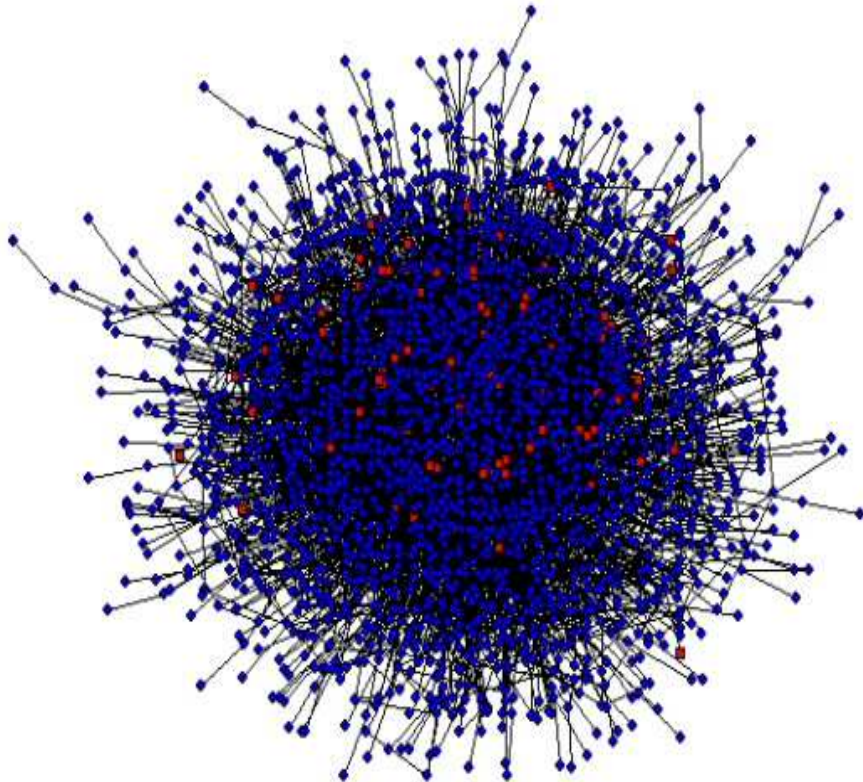
Auto-assemblage stéréospécifique

(Caspar et Klug, 1962)



Généralisation à l'ensemble des processus cellulaires dont l'expression des gènes et la signalisation avec pour conséquence : *la carte des interactions moléculaires explique le comportement macroscopique de la cellule, l'ordre moléculaire explique l'ordre macroscopique*

Non spécificité des interactions moléculaires



Connectivité des réseaux de protéines :
10% des protéines interagissent avec
100 partenaires ou plus.
Connectivité moyenne = 7-8.

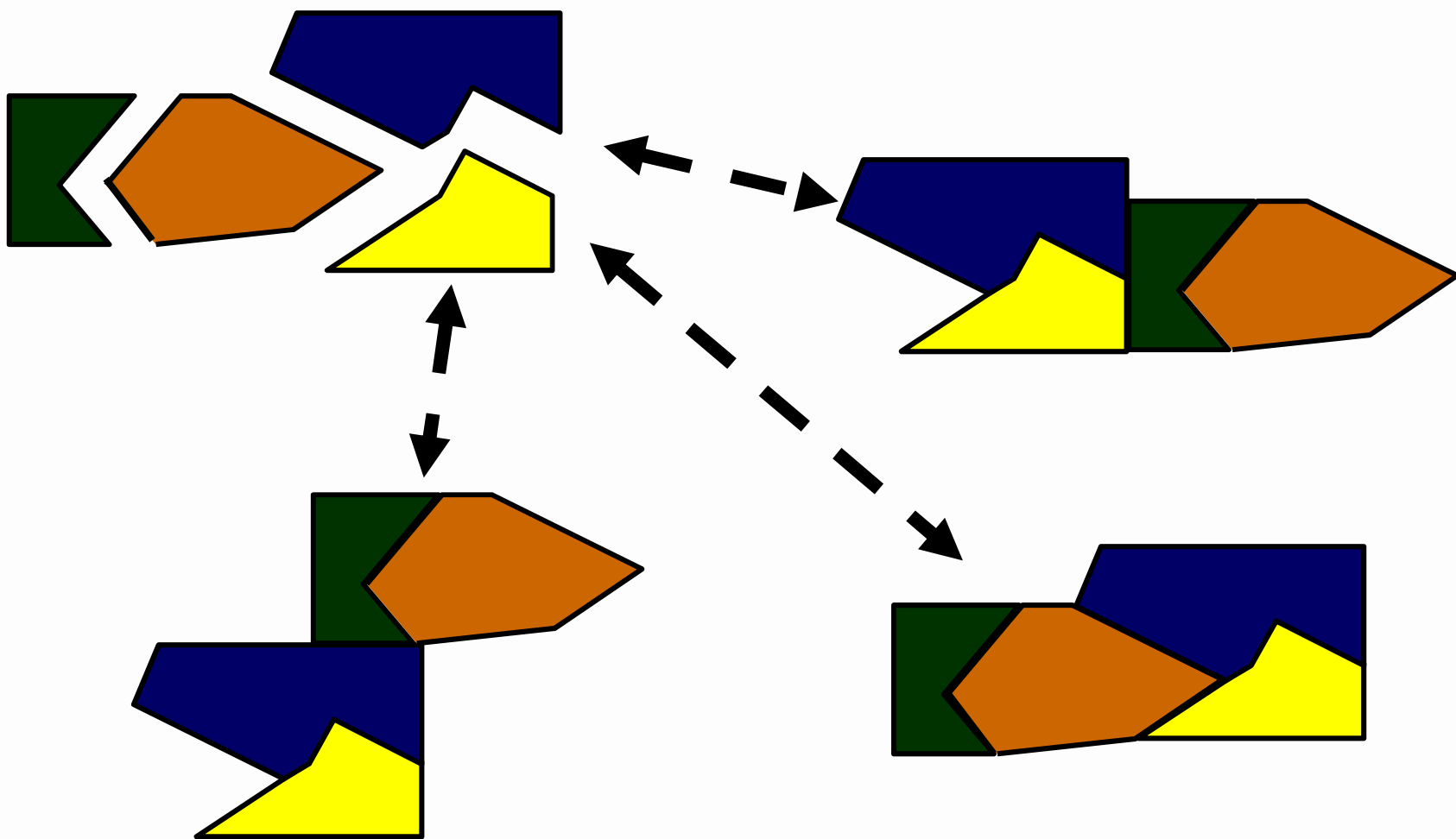
Conséquence: toutes les voies de signalisation sont interconnectées avec de nombreux points de contact (Bork et al., 2004; Barabasi et Oltvai, 2004; Albert, 2005). Immense combinatoire d'interactions possibles.

Le principe de l'ordre par l'ordre est contredit : La structure des réseaux de protéines n'explique pas l'état macroscopique d'une cellule. Ils doivent eux-mêmes être soumis à une régulation ou à une contrainte qui limite la combinatoire moléculaire.

Séquence 3

Un nouveau cadre théorique déductible des
données récentes de la biologie moléculaire:

*Un seul phénomène continu et une seule
théorie : l'ontophylogénèse*



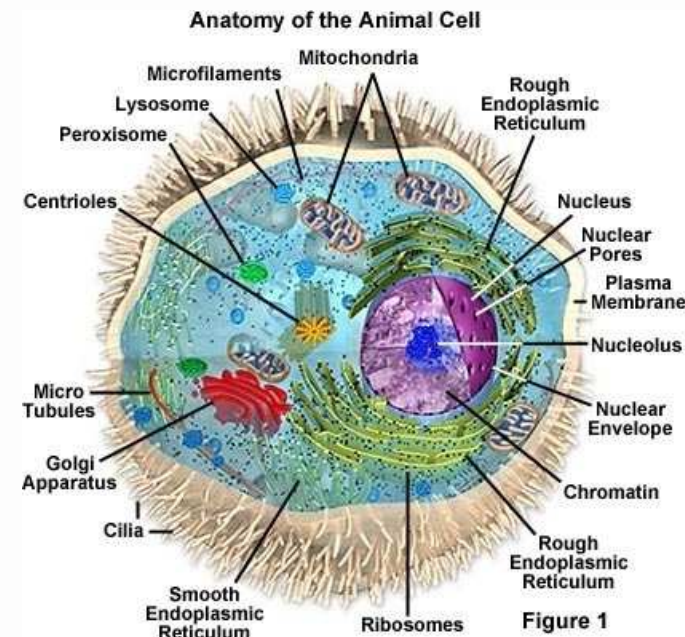
**Plusieurs structures générées à partir d'un ensemble de molécules :
il doit exister des mécanismes réduisant la combinatoire moléculaire**

Mécanismes qui réduisent la combinatoire moléculaire:

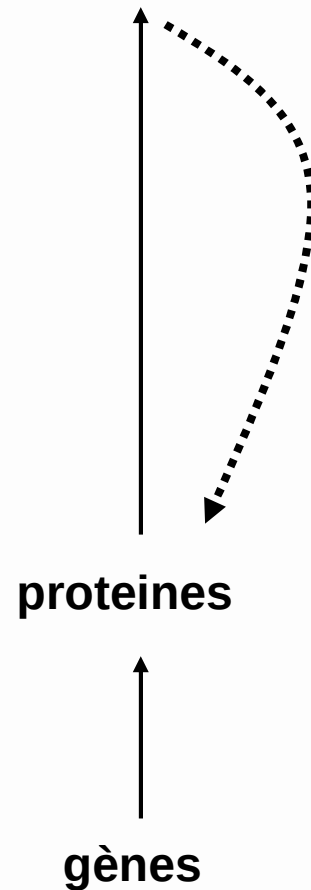
- Compartimentation spatiale
- Séparation temporelle
- Type cellulaire
- Microcompartimentation par les protéines « scaffold »
- Transduction d'un signal par une combinaison de voies
- Inhibition croisée
- Intensité du signal

(Dumont et al., 2002; Schwartz et Madani, 2004; Komarova et al., 2005)

Tous ces mécanismes supposent l'existence d'une cellule organisée



phenotype (état macroscopique)



**l'état macroscopique détermine la
spécificité des interactions moléculaires**

inversion de la causalité

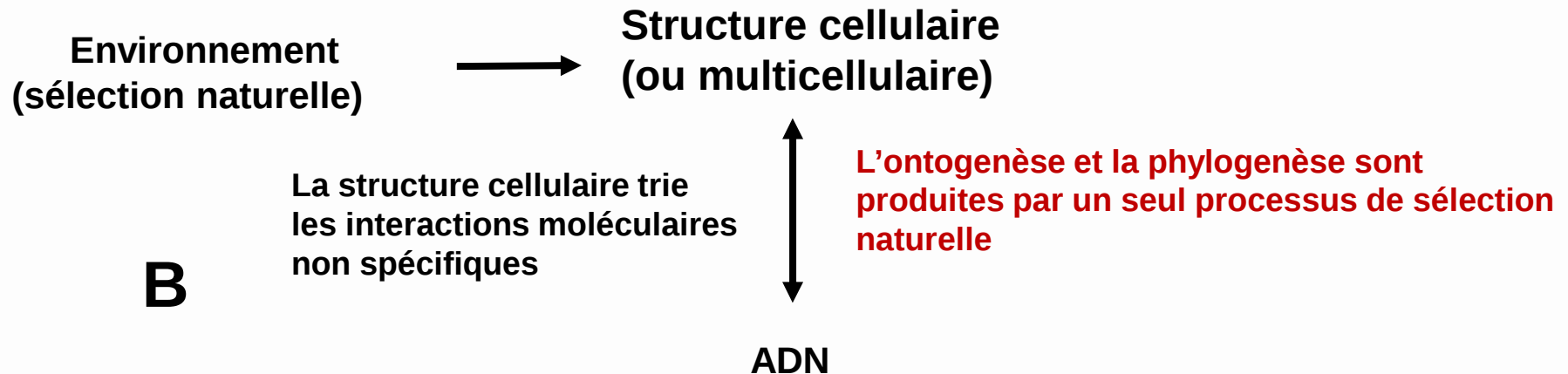
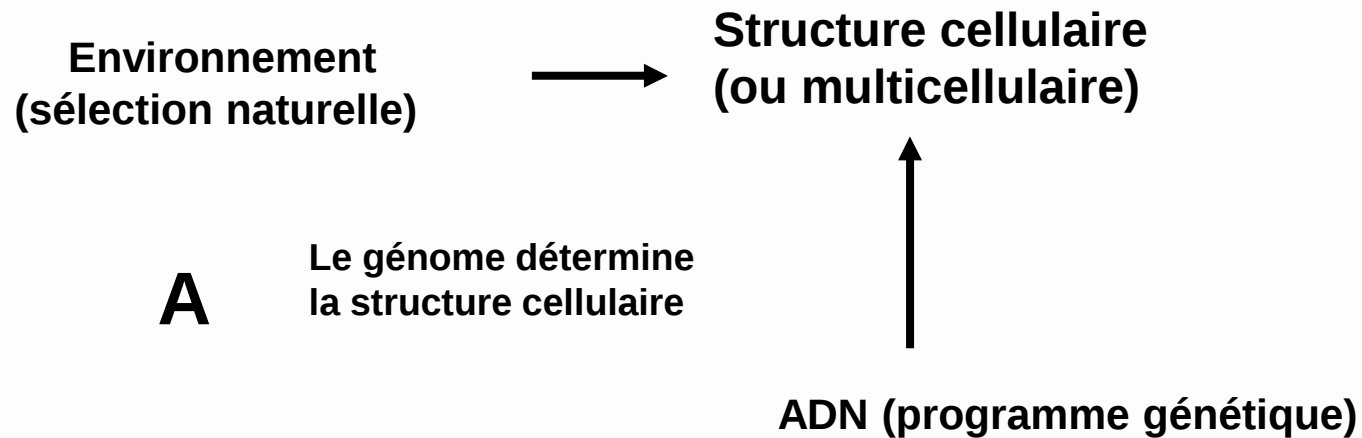
Les protéines ne sont pas spécifiques.

Contradiction du déterminisme génétique.

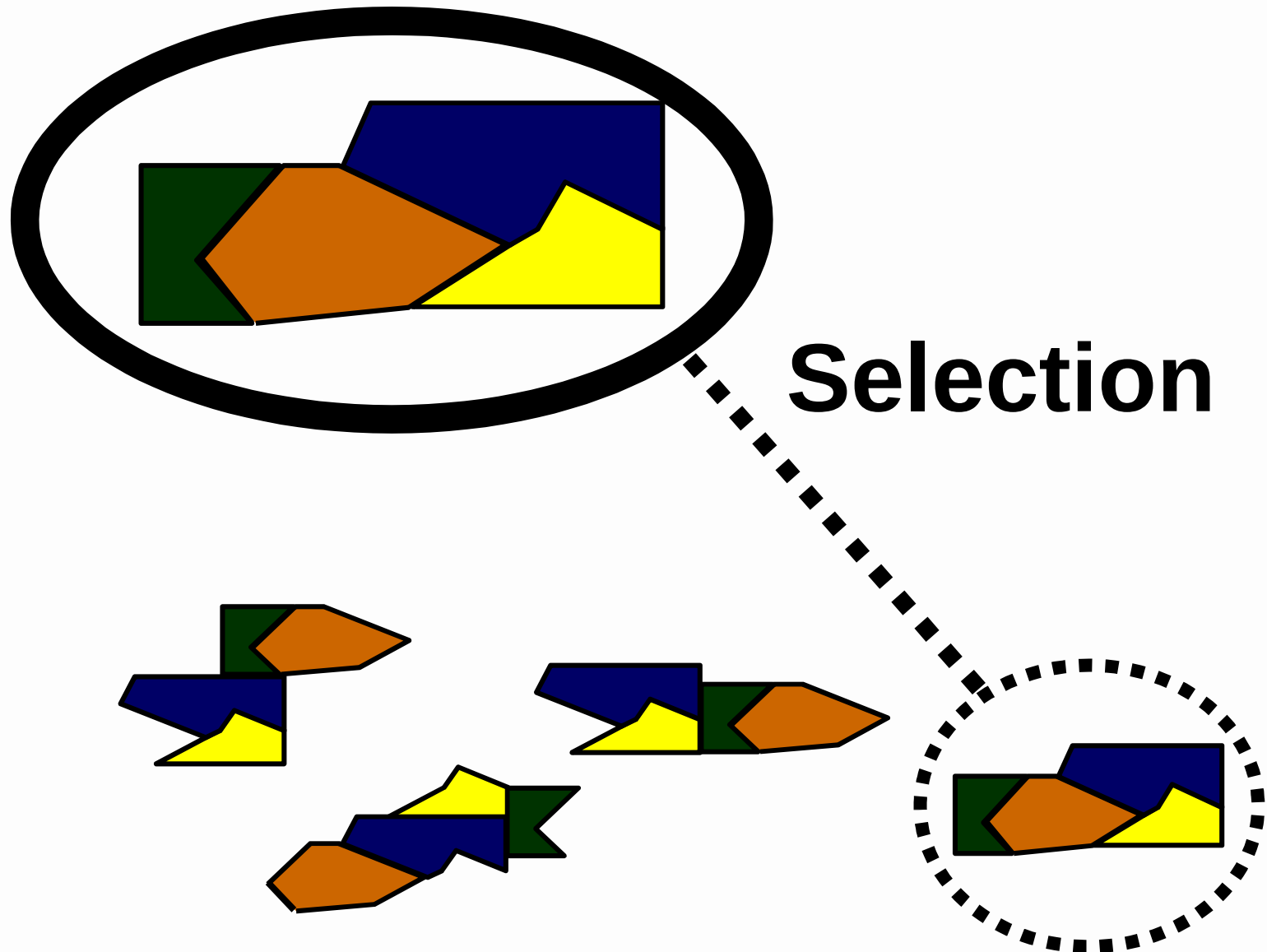
1) Les réseaux n'existent pas : les séquences ordonnées de réactions sont des conséquences des processus cellulaires et non leur cause

2) Les interactions moléculaires sont intrinsèquement aléatoires (et non pas « bruitées »)

3) L'ontogenèse et la phylogenèse ne font qu'un



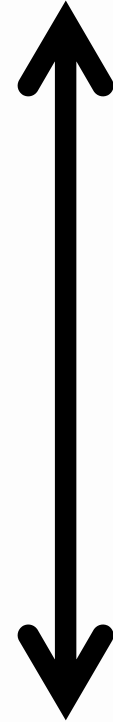
L'EXTENSION DE LA SYNTHÈSE ÉVOLUTIVE²⁵



Darwinisme cellulaire

ni holisme

Phénotype



La contrainte sélective issue du phénotype « trie » les événements moléculaires soumis à la variabilité. Il n'y a pas d'origine unique dans ce processus qui repose sur un mécanisme dual.

Génotype

ni réductionnisme

Séquence 4

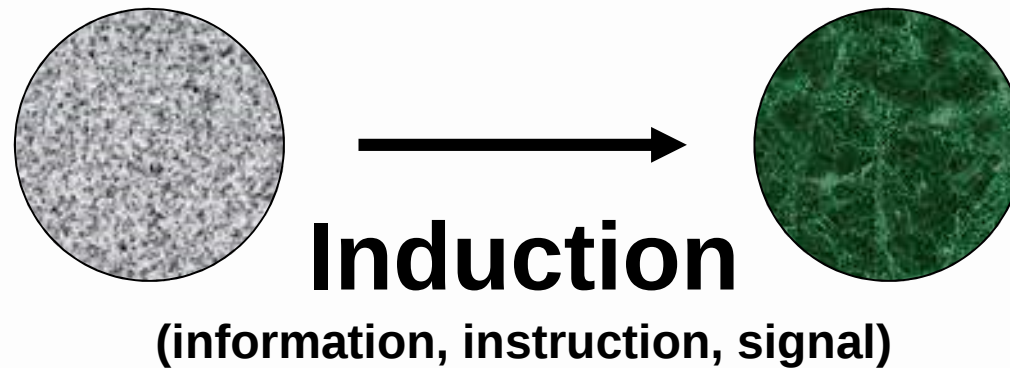
Décliner ce nouveau cadre théorique en
programme de recherche

*Premiers résultats et plusieurs pistes pour
tester le modèle*

Rôle d'une nouvelle théorie :

- Résoudre des contradictions entre les données expérimentales et l'ancienne théorie**
- Permettre une réinterprétation de données préexistantes**
- Induire un nouveau programme de recherche**

Modèle déterministe

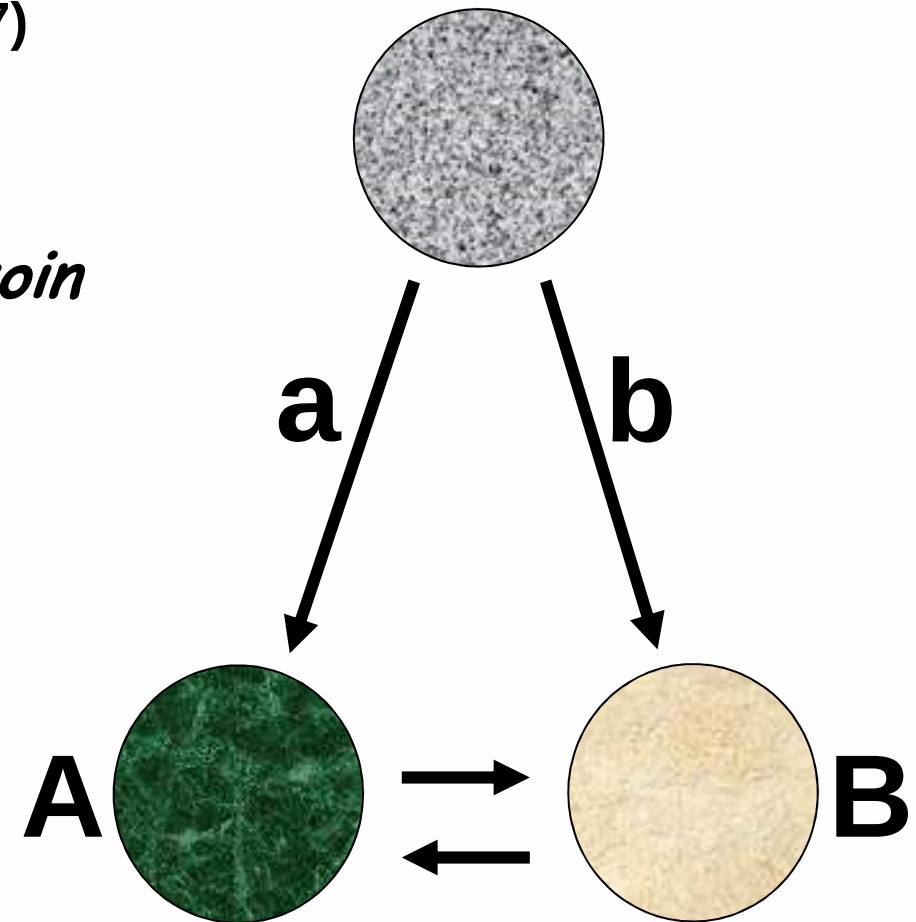


- Hétérogénéité présumée*
- Postulat de stabilité*
- Molécules spécifiques*
- Ne prédit pas les variabilités cellulaire et moléculaire*

Modèle darwinien

(Kupiec, 1983, 1997)

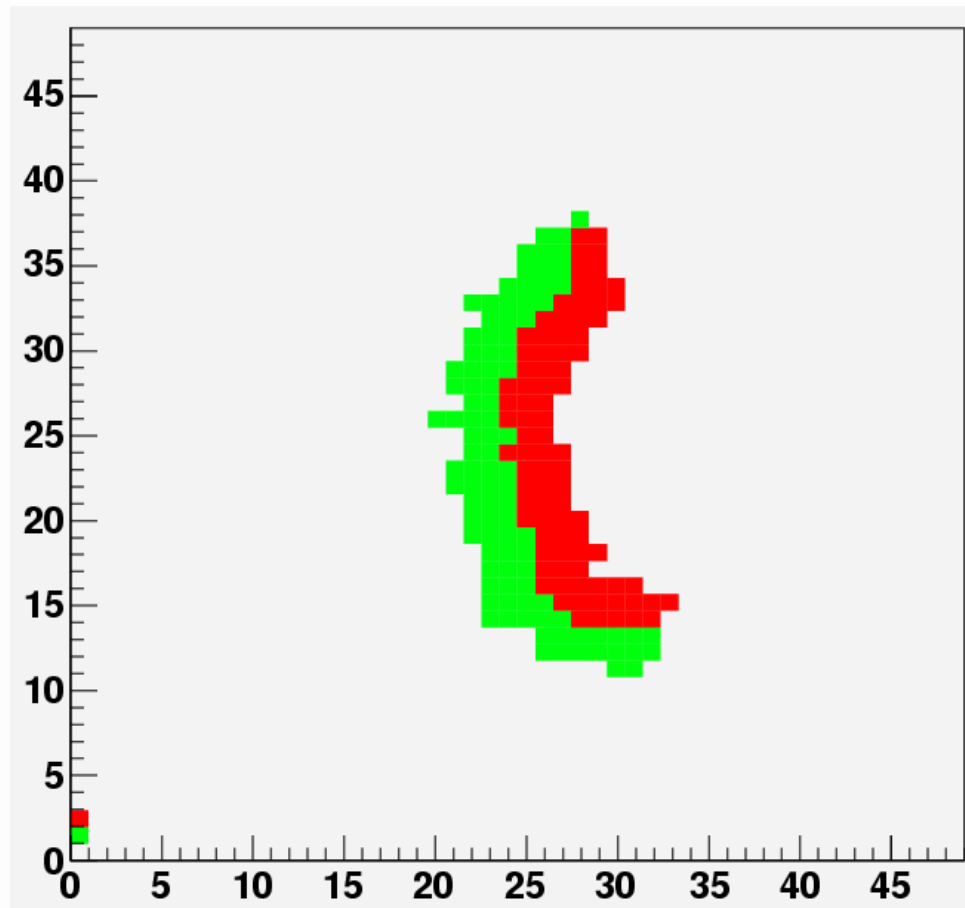
- L'hétérogénéité n'a pas besoin d'être présupposée*
- Postulat d'instabilité*
- Molécules non-spécifiques*
- Prédit les variabilités cellulaire et moléculaire*



Stabilisation

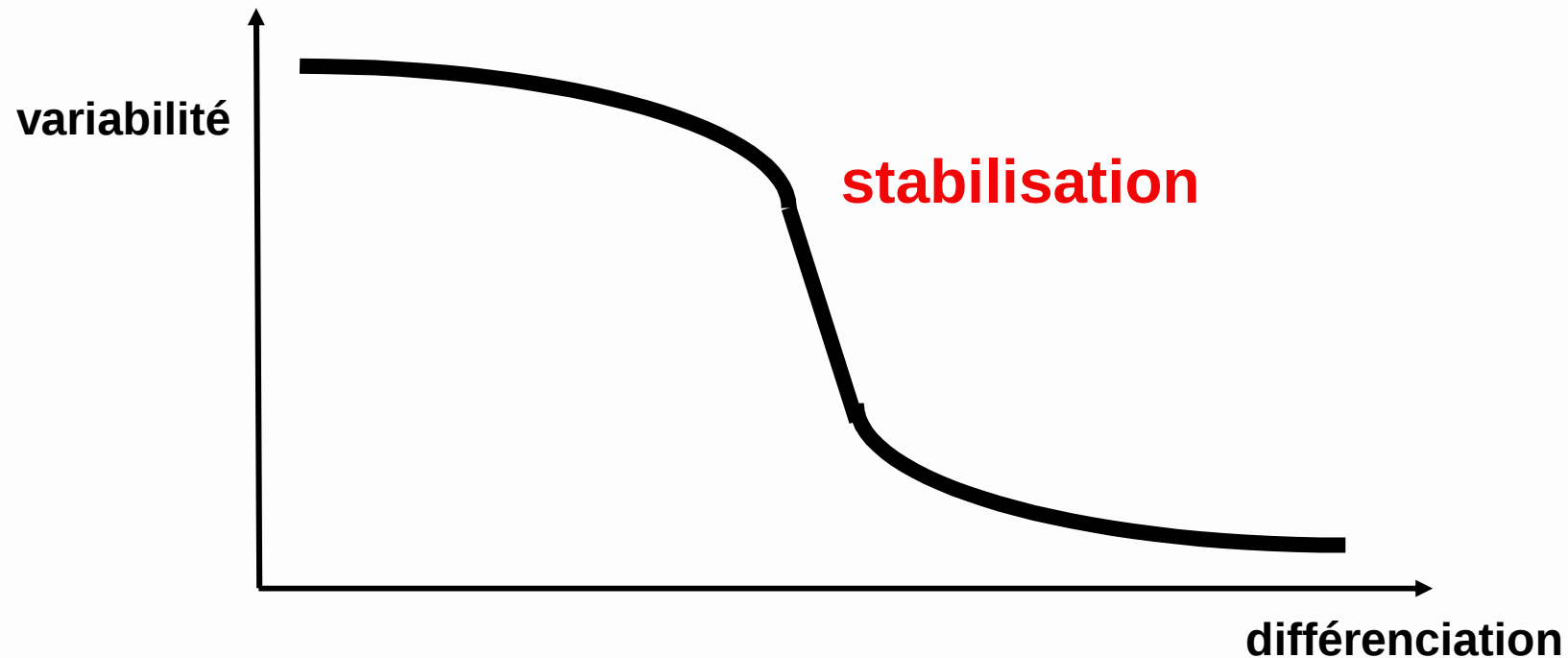
par modifications épigénétiques
dépendant des voies de signalisation
et du métabolisme

Simulation informatique du modèle darwinien de différenciation



(Laforge, B., Guez, D., Martinez, M., Kupiec, J.J., 2005)

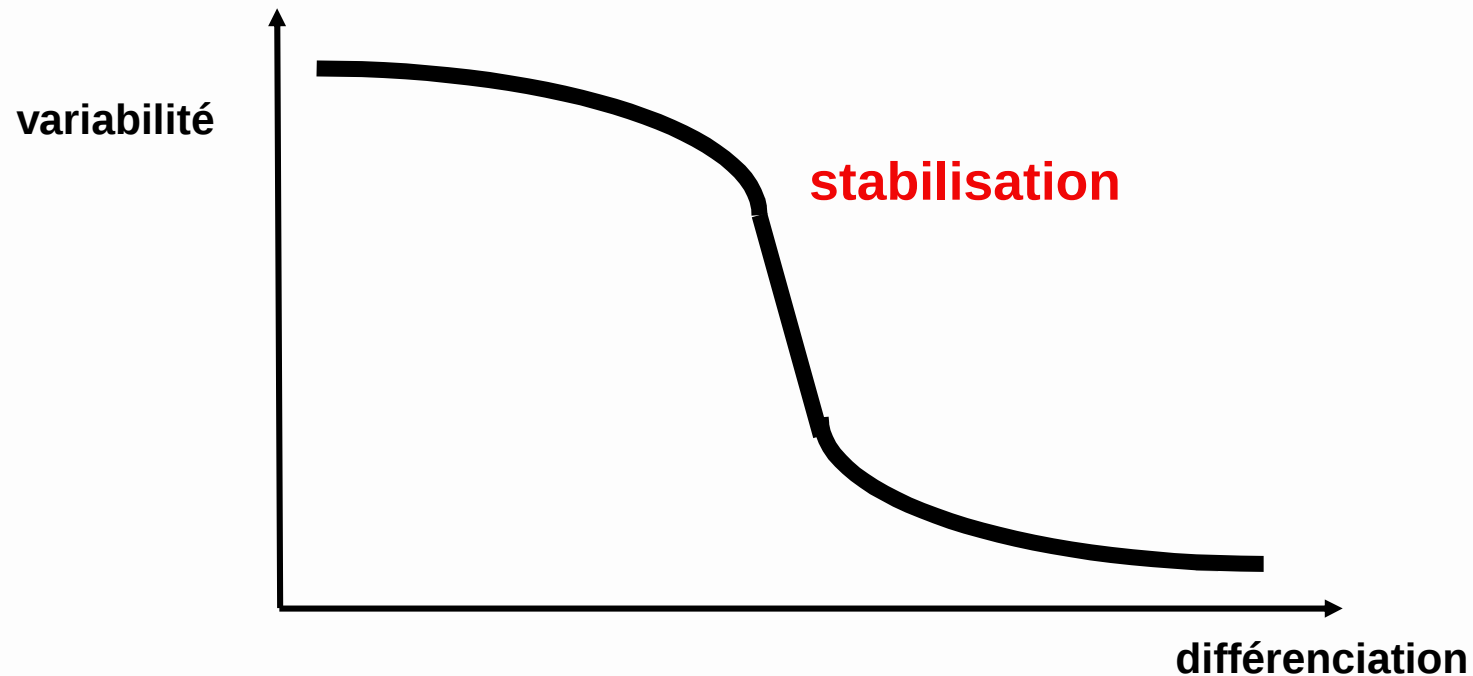
Faire de l'expression stochastique des gènes un paramètre physiologique



Quantifier la variabilité transcriptionnelle intercellulaire
et la corrélér avec la différenciation

Si on supprime les interactions on déstabilise
la variabilité de l'expression génique

Si on intensifie les interactions on augmente la
stabilisation de l'expression génique



Ces prédictions sont vérifiées

Dynamic organisation of prolactin gene expression in living pituitary tissue

Claire V. Harper¹, Karen Featherstone², Sabrina Semprini³, Sönke Friedrichsen², Judith McNeilly⁴, Pawel Paszek¹, David G. Spiller¹, Alan S. McNeilly⁴, John J. Mullins³, Julian R. E. Davis^{2,*} and Michael R. H. White^{1,*}

¹Centre for Cell Imaging, School of Biological Sciences, University of Liverpool, Liverpool L69 7ZB, UK

²Endocrine Sciences Research Group, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester M13 9PT, UK

³The Molecular Physiology Group, Centre for Cardiovascular Science, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh EH16 4TJ, UK

⁴MRC Human Reproductive Sciences Unit, Centre for Reproductive Biology, Queen's Medical Research Institute, Edinburgh EH16 4TJ, UK

*Authors for correspondence (mwhite@liv.ac.uk; julian.davis@manchester.ac.uk)

Accepted 2 November 2009

Journal of Cell Science 123, 424–430 Published by The Company of Biologists 2010

doi:10.1242/jcs.060434

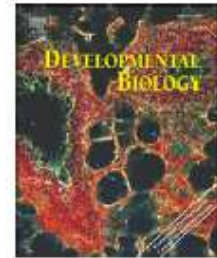
L'expression de la prolactine est coordonnée dans l'hypophyse intacte et stochastique dans les cellules isolées



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Developmental Biology

journal homepage: www.elsevier.com/developmentalbiology



Governing cell lineage formation in cloned mouse embryos

S.T. Balbach^a, T.C. Esteves^a, T. Brink^b, L. Gentile^a, K.J. McLaughlin^c, J.A. Adjaye^b, M. Boiani^{a,*}

^a Max-Planck Institute for Molecular Biomedicine, Röntgenstraße 20, D-48149 Münster, Germany

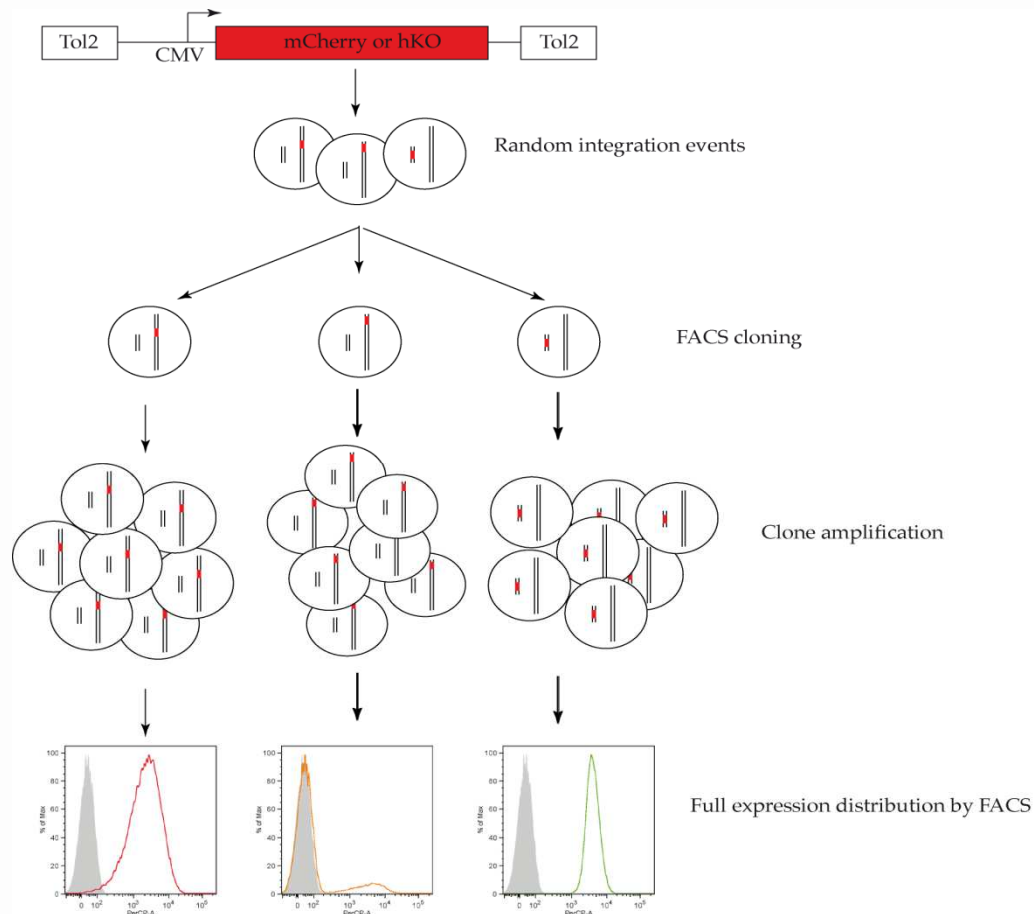
^b Max-Planck Institute for Molecular Genetics, Ihnestr. 73, D-14195 Berlin, Germany

^c New Bolton Center, University of Pennsylvania, 382 W Street Road, Kennett Square, PA 19348, USA

L'expression du facteur de transcription Cdx2 est stochastique dans des embryons clonés, homogène si plusieurs embryons sont agrégés

Effet de position chromosomique sur l'expression stochastique des gènes (projet ANR « STOCHAGENE »)

Clonage aléatoire de gènes rapporteurs dans le génome de cellules aviaires



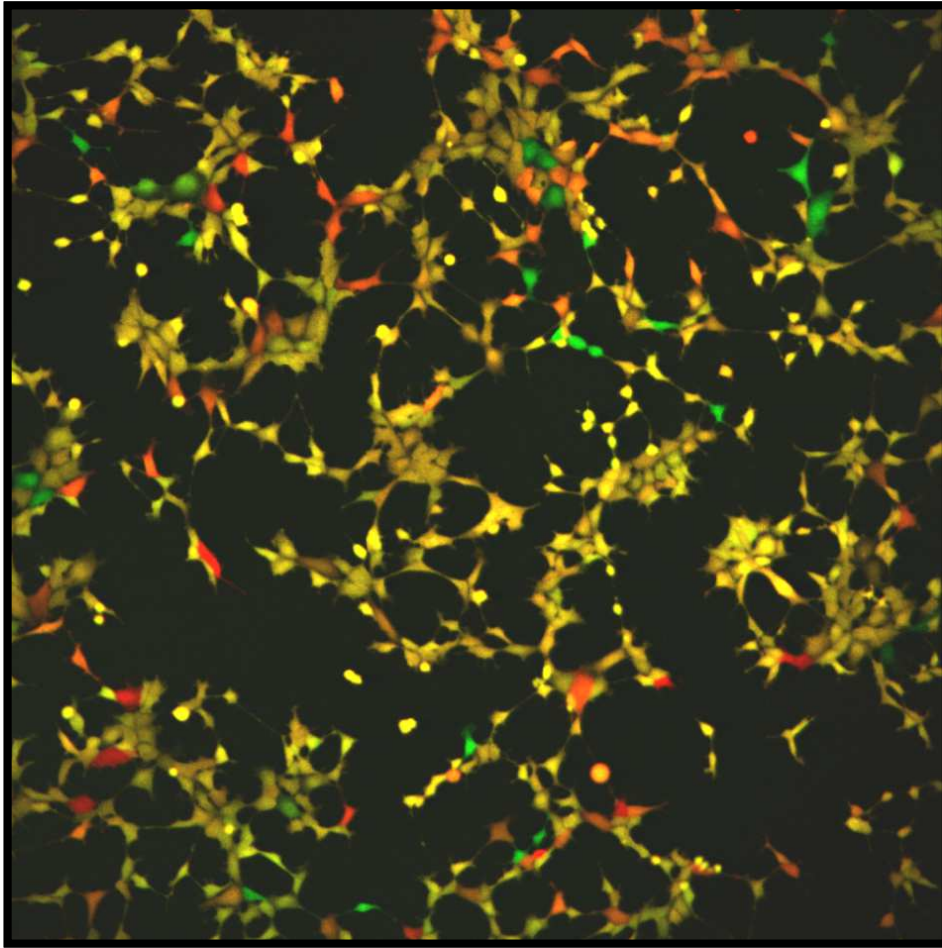
Olivier Gandrillon
CGMC – CNRS Lyon



Chaque clone analysé individuellement présente une moyenne
et une variance différentes du niveau d'expression spécifiques

Cell to cell heterogeneity within the same clone

(projet ANR « STOCHAGENE »)



■ YFP
■ CFP
■ Merged

Andras Paldi
Genethon - Evry



The differences in the expression properties of the two identical transgenes, their short-term stochastic fluctuations as well as the long-term and heritable changes in their expression are independent of the gene promoter and determined by the chromatin context around the integration site.

Cancer

**L'ontophylogenèse permet
d'intégrer de manière cohérente
le rôle des mutations et
de l'environnement cellulaire dans
un modèle de carcinogenèse**

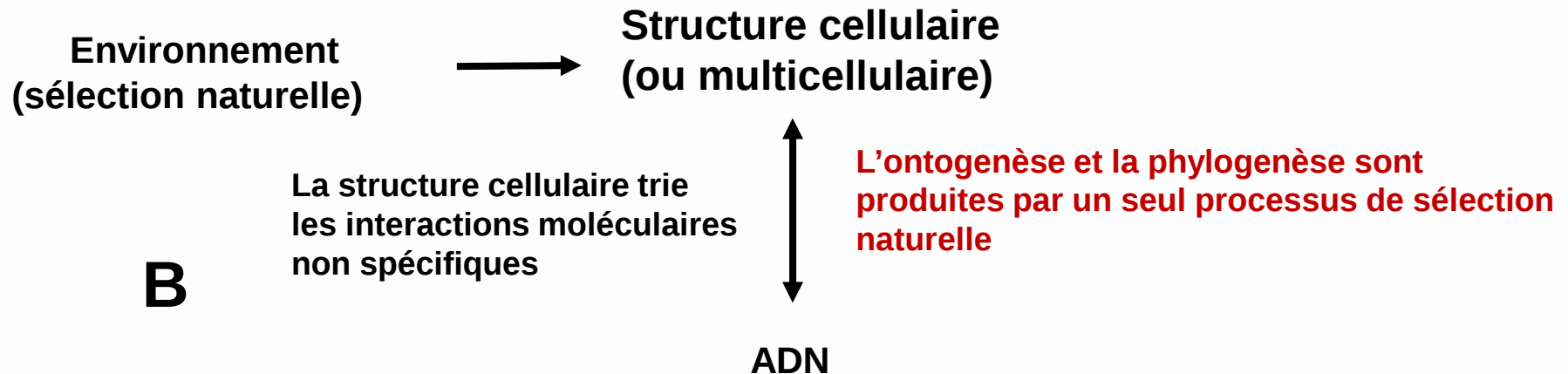
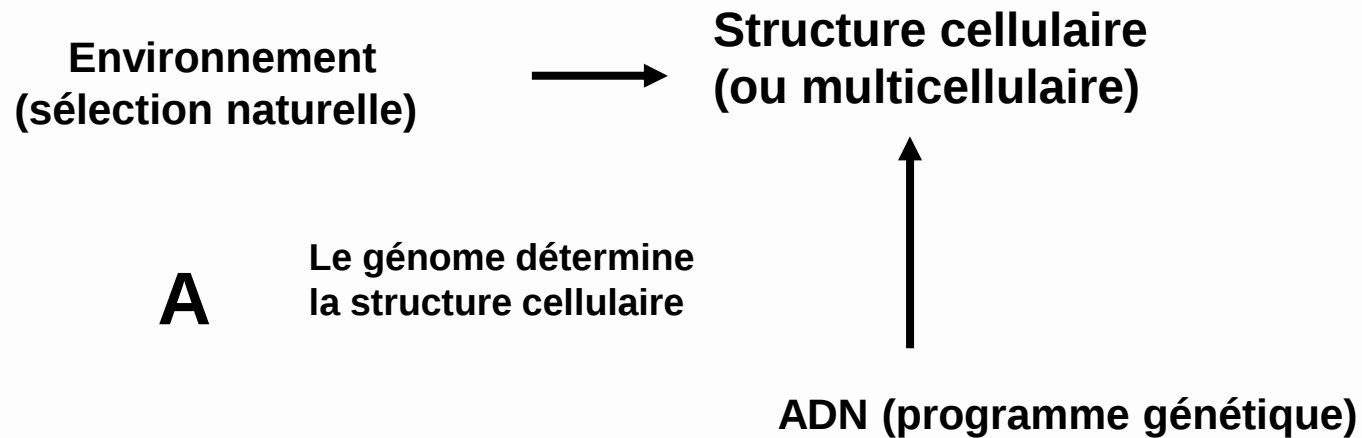
**Jean-Pascal Capp
INSA Toulouse**



Conclusions

- **La théorie de l'ontophylogenèse satisfait le rasoir d'Occam**
- **Elle résout la contradiction du déterminisme génétique causée par la non-spécificité des protéines**
- **Elle permet d'élaborer des modèles heuristiques qui s'appuient sur une base expérimentale**

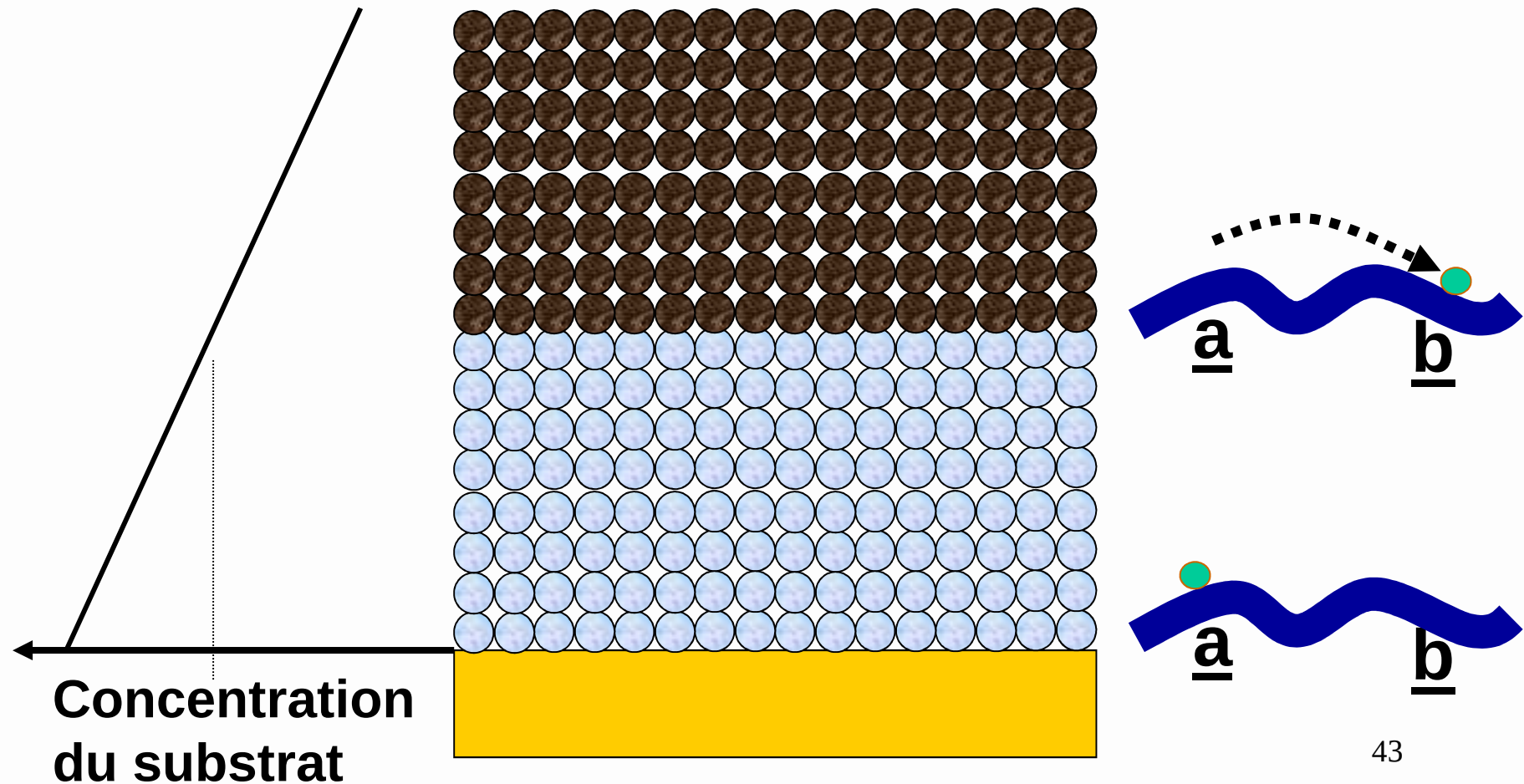
Diapos commentées dans le débat



L'EXTENSION DE LA SYNTHÈSE ÉVOLUTIVE⁴²

Hypothèse du tas de cellules

(d'après Kupiec, 1986)



Ontophylogenèse

(d'après Kupiec, 1986)

