

Théorie de l'information, cybernétique : dérives et abus

Dès le début du développement de la théorie de l'information, et malgré le caractère incomplet et hétéroclite de celle-ci (ou peut-être grâce à lui), certains milieux ayant des motivations avant tout idéologiques ont tenté de tirer profit de cette possible unification.

Lors des conférences de la fondation Macy, en 1949, c'est le fondateur de « l'Église » de la science, Ron Hubbard, qui approche Shannon pour s'immiscer dans le groupe des scientifiques. Il entretient ensuite sciemment une confusion entre *Dianétique*, le titre de son livre-testament, et la cybernétique. Sans doute parce que cette unité du savoir n'était pas revendiquée par une institution forte et suffisamment établie sur le plan international, des sectes ont voulu utiliser la théorie de l'information pour leur propre promotion.

En 1975, lorsque des prestigieux physiciens, chimistes et biologistes se sont retrouvés officiellement pour échanger autour du thème « La centralité de la science et les valeurs absolues », il n'était question que de la notion scientifique d'information, et le riche mécène qui avait invité les 11 lauréats du prix Nobel n'était autre que le « révérend » Sun Myung Moon, présenté comme le responsable de « l'Église de l'unification », que d'aucuns qualifient – non sans raison – de secte Moon. Des scientifiques tels Eugene Wigner, Ilya Prigogine ou John Carew Eccles y ont surtout servi de caution scientifique à la secte, même si Eccles, dans son allocution d'ouverture, a cité Moon selon qui le sens de cette unification est à trouver dans « l'esprit cosmique ».

Les propos tenus par d'autres scientifiques, tel le biologiste Gunther Stent, témoignaient clairement

d'une fétichisation de la notion d'information génétique. Pour Stent, par exemple, « transmettre par des signaux radio la séquence des nucléotides d'un chat vers une civilisation extraterrestre est équivalent à transmettre le chat lui-même ».

Une vingtaine d'années plus tard, au printemps 1997, à l'occasion de l'émoi que provoqua l'annonce de la naissance (un an auparavant) du clone d'une brebis adulte, la secte des raëliens poussa plus en avant encore ses élucubrations, annonçant que « la prochaine étape sera le transfert d'information et de la personnalité d'un individu vieillissant à son propre clone encore jeune », « comme le font les Élohim avec leurs 25 000 ans d'avance scientifique » (sic).

Dans d'autres cas, la théorie de l'information, et plus précisément la partie liée à la cybernétique, a pu apporter un ersatz de religion. En Répu-

blique démocratique allemande, par exemple, la cybernétique était d'abord bannie, considérée comme une théorie *made in USA* (ce qui suffisait déjà, en période de guerre froide, pour la discréditer), mais aussi comme la théorie à l'origine de l'automatisation, et donc du remplacement des valeureux ouvriers par des robots.

À partir du moment où, au début des années 1950, les militaires soviétiques ont pu faire comprendre aux apparatchiks qu'il était nécessaire pour la défense du pays d'ouvrir des centres de recherche spécialisés sur ces questions, la cybernétique a été considérée comme une incarnation du matérialisme dialectique, et même sa justification scientifique. En 1992, le dramaturge est-allemand Heiner Müller a ainsi fait remarquer que « la cybernétique avait été pendant un temps un substitut de religion pour les fonctionnaires ».

et ne passant pas aux cellules filles ; les septines seraient ainsi de possibles démons de Maxwell pour la cellule.

Identifier les démons de Maxwell à l'œuvre dans les cellules vivantes, déterminer comment ils fonctionnent exactement, etc., est donc pour A. Danchin et d'autres biologistes un enjeu majeur. Plus largement, l'étude de ces questions pourrait faire progresser la théorie de l'information, qui reste imparfaite : on ignore par exemple si l'information doit obéir à un principe de conservation analogue à celui de la conservation de l'énergie, et la théorie de Shannon ne traite pas de l'information en elle-même, mais plutôt de sa transmission, sans se préoccuper de sa signification.

Il y a un côté fascinant à considérer qu'une unité du savoir pourrait se forger autour du concept d'information. Cette perspective a parfois entraîné des dérives et des interprétations abusives (voir l'encadré ci-dessus). Mais des liens plus sérieux entre domaines différents se sont aussi établis autour du concept d'information. On peut citer l'exemple du structuralisme, né en grande partie de la rencontre, à New York dans les années 1940, entre le linguiste russe Roman Jakobson et l'anthropologue français Claude Lévi-Strauss. Or leur langage commun, ce qui justifiait

même leurs échanges, était la définition de la notion d'information. À cette époque et jusqu'à la fin des années 1960, il était question d'une unité du savoir autour des sciences du langage.

Une théorie qui a encore de beaux jours devant elle

Dans un deuxième temps, avec le développement de ce qu'on a appelé (peut-être un peu abusivement) la « deuxième cybernétique » (ou cybernétique de deuxième ordre) – selon laquelle des systèmes autorégulés peuvent créer de l'ordre (on parle d'autopoïèse) –, la théorie de l'information a connu des applications importantes dans la conception des systèmes économiques. Le marché devait dès lors s'autoréguler sans intervention de l'État, et des penseurs économistes tels que l'Autrichien Friedrich Hayek ont cru pouvoir justifier scientifiquement, sur cette base, une conception libérale de l'économie. Étendue ensuite à des domaines *a priori* non marchands, cette conception a donné naissance au « néolibéralisme » tel qu'il fut défini et surtout promu par l'École de Chicago.

Toutefois, c'est dans les domaines plus strictement scientifiques et techniques que le concept d'information s'est révélé le plus fécond et le plus pertinent. Nous en avons mentionné quelques exemples, avec notamment le démon de Maxwell en physique théorique. On peut aussi citer l'astrophysique des trous noirs, où le sort de l'information ou de l'entropie engloutie avec la matière reste une question stimulante et non résolue. Quant aux applications concrètes, elles sont innombrables, qu'elles relèvent des télécommunications ou de l'informatique.

Qui plus est, les recherches liées à l'information quantique commencent à porter leurs premiers fruits technologiques. L'entreprise *ID Quantique*, par exemple, jeune pousse de l'Université de Genève, en Suisse, a déjà pu prendre en charge, à l'aide d'un procédé de cryptage quantique, une partie des communications cryptées liées à la Coupe du monde de football ; à Vienne, en Autriche, l'équipe rassemblée autour d'Anton Zeilinger est parvenue à battre le record de distance pour une transmission (sur plus de 140 kilomètres) à partir de photons dont les états quantiques étaient intriqués. La théorie de l'information a aujourd'hui 65 ans, mais, comme la plupart des sexagénaires, elle a encore de beaux jours devant elle. ■

UNE NOUVELLE VIE pour l'ADN ancien

Kevin Campbell et Michael Hofreiter

Les scientifiques résolvent des énigmes physiologiques de la paléontologie en reconstituant, à partir de fragments d'ADN, des protéines d'espèces disparues, tel le mammouth.

Pendant plus de 150 ans, les paléontologues ont reconstitué les vertébrés des temps passés à partir d'os et de dents fossilisés. Les squelettes révèlent la taille et l'apparence de ces animaux disparus ; les empreintes des muscles sur les os indiquent s'ils étaient robustes et comment ils se déplaçaient ; la forme et l'usure de leurs dents témoignent du type de nourriture qu'ils ingéraient. Bref, ces restes pétrifiés ont constitué une mine d'or pour les scientifiques. En de rares occasions, des animaux momifiés ou des cadavres congelés particulièrement bien conservés ont apporté de précieux renseignements supplémentaires tels que l'épaisseur du pelage, la forme des oreilles ou le menu du dernier repas. Toutefois, malgré toutes les informations recueillies sur les caractéristiques physiques de ces animaux, on ne connaît presque rien des processus physiologiques sous-jacents.

Pour l'instant. Car grâce aux avancées récentes des biotechnologies, les biologistes reconstituent des gènes anciens à partir d'animaux disparus. Introduits et exprimés dans des bactéries, ces gènes conduisent à la synthèse des protéines qu'ils codent – des protéines qui, au sein des animaux disparus, participaient au fonctionnement de leurs cellules. Une nouvelle discipline

s'ouvre ainsi aux paléontologues : la paléophysiologie ou l'étude du fonctionnement des organes et des tissus d'organismes disparus. Nous n'en sommes qu'aux prémices, mais nous avons déjà obtenu des indications étonnantes sur la façon dont l'un des mammifères emblématiques de la Préhistoire, le mammouth laineux, s'est adapté aux rudes conditions de son époque glaciaire. Si le clonage d'animaux préhistoriques relève de la science-fiction, nos recherches montrent qu'il est possible d'accéder aux processus physiologiques qui régissaient la vie d'organismes ayant depuis longtemps disparu de la surface de la Terre.

Étudier la physiologie du mammouth

Tout a commencé un soir de 2001. L'un d'entre nous, Kevin Campbell, regardait une émission télévisée sur l'exhumation des restes d'un mammouth laineux retrouvés dans le pergélisol sibérien. S'appuyant sur le récent clonage de la brebis Dolly (en 1997), les invités de l'émission avançaient – à tort comme le dira la suite – que grâce à l'ADN de ce mammouth, les scientifiques ramèneraient bientôt de tels géants à la vie. La vision de K. Campbell était quant à elle plus ciblée



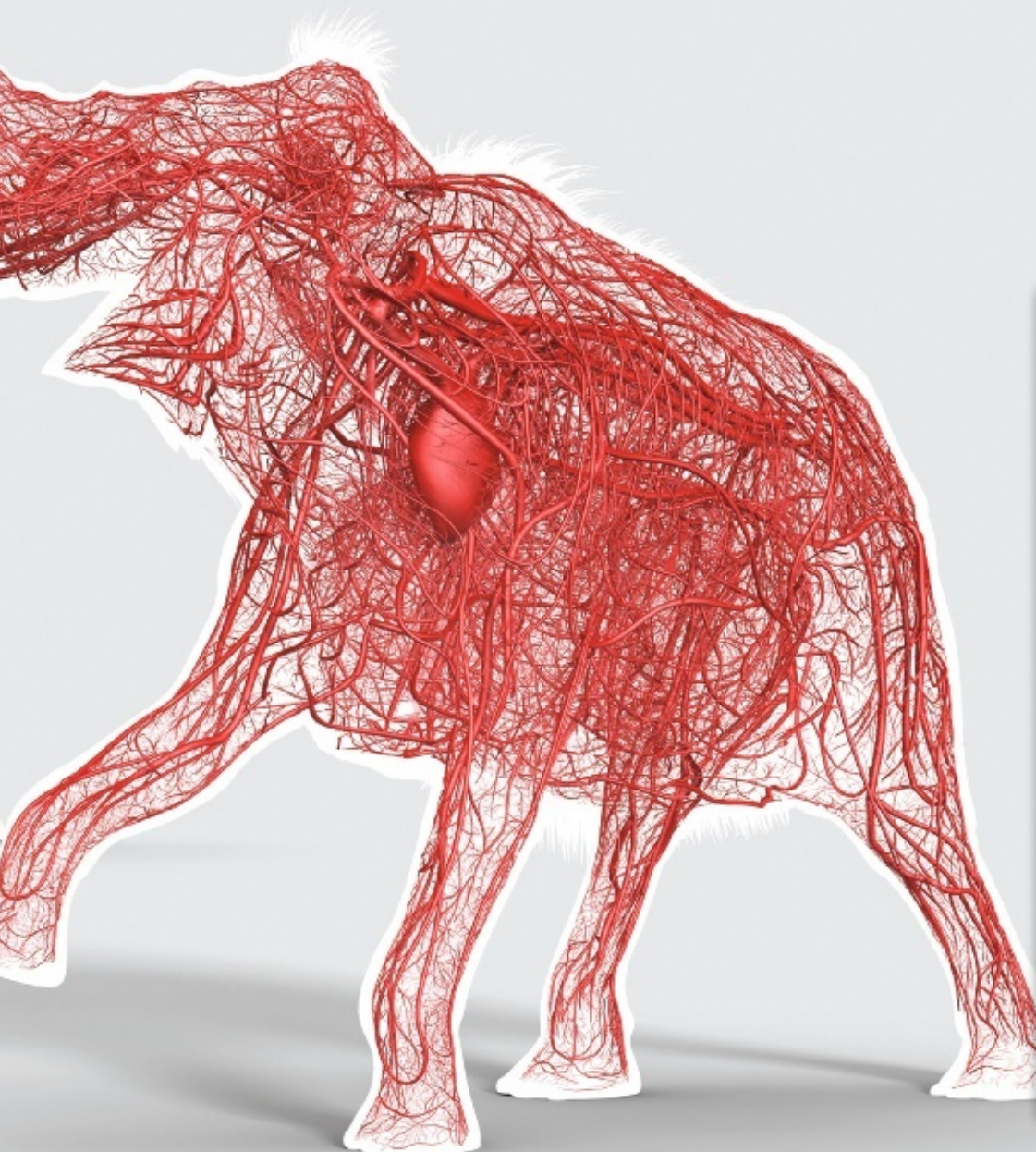
et bien plus accessible que cette entreprise colossale. Son ambition était de découvrir comment ces lointains ancêtres des éléphants d'Asie s'étaient adaptés au climat froid des hautes latitudes où ils vivaient.

Les archives fossiles indiquent que les ancêtres du mammouth laineux sont originaires des plaines africaines subtropicales et n'ont migré en Sibérie qu'il y a un peu moins de deux millions d'années, alors que la Terre venait d'entrer dans une des périodes les plus froides de son histoire : les glaciations du Pléistocène. Comme c'est encore le cas aujourd'hui pour les éléphants d'Afrique, éviter une surchauffe était le plus grand défi physiologique de l'ancêtre du mammouth tant qu'il résidait sur sa terre

d'origine. Mais lorsqu'il a migré vers le Nord et que la planète a commencé à se refroidir, conserver sa chaleur corporelle est devenu primordial.

Tout ce que nous savions, ou presque, sur la biologie des espèces éteintes avait été déduit de l'étude minutieuse des fossiles et autres restes congelés ou momifiés. Les discussions autour de l'adaptation au froid du mammouth se limitaient donc aux caractéristiques physiques observables sur les carcasses mises au jour, telle l'épaisse toison de laine qui les recouvrait. Mais les caractéristiques physiques ne constituent qu'une partie de l'histoire. Un ensemble de processus physiologiques a vraisemblablement aussi joué un rôle essentiel

dans la survie des mammouths au froid. Malheureusement, ces processus ne laissent aucune trace dans les archives fossiles. Notre seul espoir de les étudier était de retrouver des fragments d'ADN dans de telles archives, de reconstituer les gènes du mammouth, et de les introduire dans des cellules vivantes pour qu'elles synthétisent les protéines codées – avec, parmi elles, celles qui jadis ont contrôlé ces processus. En comparant le fonctionnement des protéines d'animaux disparus avec celui des protéines produites par leurs lointains parents toujours en vie, nous pourrions alors décrire les mécanismes moléculaires qui ont permis l'adaptation des mammouths au froid.



L'ESSENTIEL

- Longtemps, l'étude des espèces animales disparues a reposé sur l'analyse de leurs os et dents fossilisés.
- Depuis quelques d'années, cependant, grâce aux avancées des biotechnologies, les paléogénéticiens reconstituent les gènes de ces animaux et étudient les protéines qu'ils codent.
- Ainsi, on comprend mieux, par exemple, quels processus physiologiques ont permis au mammouth de s'adapter au grand froid.
- Cette nouvelle discipline est nommée la paléophysiologie.

Bryan Christie

Or, si cette technique paraissait plus simple que de ressusciter l'espèce disparue, elle nécessitait de nombreuses manipulations biotechnologiques des plus délicates. Par chance, plusieurs avancées majeures dans l'étude de l'ADN ancien ont rendu l'objectif accessible.

Même dans des circonstances exceptionnelles, l'ADN de spécimens morts depuis longtemps ne subsiste qu'en infimes quantités ; il est de plus fragmenté et endommagé. Les cellules d'un organisme vivant contiennent deux sortes d'ADN : des boucles d'ADN simples localisées dans les organites qui produisent l'énergie de la cellule, les mitochondries, et de l'ADN organisé de façon beaucoup plus complexe dans le noyau de la cellule.

Les premières études sur l'ADN ancien se sont concentrées sur l'ADN mitochondrial, bien plus abondant que l'ADN nucléaire : chaque cellule comporte des centaines de mitochondries, mais un seul noyau. Cependant, l'ADN mitochondrial ne représente qu'une infime partie du matériel génétique contenu dans une cellule. Il ne code qu'une poignée de protéines, toutes utilisées uniquement dans la mitochondrie. L'essentiel du code génétique est contenu dans l'ADN nucléaire.

Au départ, les scientifiques ont pensé qu'il était impossible de retrouver suffisamment d'ADN nucléaire ancien pour l'étudier. Pourtant, en 1999, Alex Greenwood

et ses collègues, actuellement à l'Institut Leibniz pour la recherche zoologique sur la vie sauvage, à Berlin en Allemagne, ont rapporté que, dans des restes issus du pergélisol, de petits fragments d'ADN nucléaire pouvaient subsister pendant des dizaines de milliers d'années en quantité suffisante pour être analysés.

A. Greenwood et son équipe avaient montré qu'il était possible d'obtenir de minuscules séquences d'ADN nucléaire – des fragments contenant moins de 70 nucléotides (les « lettres » du code génétique) – à partir d'organismes aussi anciens que le mammouth laineux. Mais on était encore loin de pouvoir séquencer les centaines ou milliers de nucléotides qui composent un gène complet. De plus, l'approche d'A. Greenwood nécessitait la destruction de grandes quantités d'ADN ancien, obtenu au prix d'efforts considérables.

Un pelage blond codé dans le génome

Or à l'aide d'une technique utilisée en biologie moléculaire pour créer de multiples copies de fragments d'ADN à partir d'organismes existants, la PCR en multiplex, l'un d'entre nous (Michael Hofreiter) a levé l'obstacle majeur à l'étude de la physiologie des animaux disparus. Pour montrer l'intérêt de la méthode, son équipe a assemblé en 2005 le premier génome d'ADN mitochondrial

complet (une séquence de 16 500 nucléotides) à partir d'une espèce datant des glaciations : le mammouth laineux.

Ayant affiné sa technique de séquençage de l'ADN ancien, l'équipe de M. Hofreiter, alors à Leipzig en Allemagne, l'a utilisée pour reconstruire le premier gène nucléaire complet à partir d'une espèce éteinte. Là encore, la source d'ADN était un mammouth – plus précisément le fémur fort bien conservé d'un spécimen vieux de 43 000 ans retrouvé dans une rivière de Sibérie. Les chercheurs ont sélectionné le gène *MC1R* (ce gène code le récepteur de la mélanocortine de type 1), qui intervient dans la coloration des plumes d'oiseaux et des poils de mammifères. L'intérêt de *MC1R* est que sa séquence est courte et que son activité est facile à analyser dans un tube à essai ; les biologistes peuvent ainsi relier les séquences d'ADN à des caractéristiques observables.

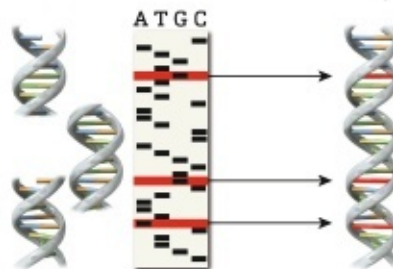
Les poils retrouvés sur les restes de mammouths conservés dans le pergélisol étant tantôt clairs, tantôt foncés, M. Hofreiter et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que ces deux couleurs de pelage étaient dues non pas à leur exposition, durant des dizaines de milliers d'années, à des facteurs chimiques présents dans les sédiments, mais à des fonctionnements différents des gènes. Le séquençage de l'ensemble des 1 236 nucléotides qui composent le gène *MC1R* complet a permis de découvrir deux variants distincts du gène – ou allèles. Le premier

REDONNER VIE AUX MAMMOUTHS

En reconstituant des gènes anciens, les scientifiques recréent les protéines qu'ils codent et observent comment elles se comportent, offrant un éclairage sur la physiologie d'animaux disparus. Ainsi, la reconstitution de l'hémoglobine d'un mammouth laineux, une protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène dans le sang, a révélé des adaptations évolutives qui ont facilité le fonctionnement de la protéine – sensible à la température – dans un climat très froid.



❶ À partir de l'ADN du mammouth, on séquence des fragments de gènes qui codent l'hémoglobine.



❷ On reconstitue des gènes d'hémoglobine de mammouth fonctionnels en prélevant les gènes intacts correspondants sur un éléphant d'Asie et en altérant leurs séquences en trois endroits pour qu'elles coïncident avec les séquences du mammouth.

allèle diffère du gène correspondant chez l'éléphant d'Afrique par un seul nucléotide, tandis que dans le second apparaissent trois mutations supplémentaires, qui toutes entraînent des substitutions d'acides aminés (les éléments constitutifs des protéines) dans la protéine codée.

Curieusement, deux de ces substitutions s'étaient produites dans des régions de la protéine qui avaient rarement varié au cours de l'évolution. Il était donc impossible d'évaluer – par comparaison avec d'autres mammifères qui auraient présenté les mêmes mutations – si ces substitutions inhabituelles avaient modifié la couleur de la toison des mammoths. L'analyse fonctionnelle des gènes dans des cellules, toutefois, a montré que l'une des trois mutations du second allèle produit une version moins active du gène de pigmentation. À en juger par l'activité des gènes de pigmentation d'autres mammifères, les biologistes en ont conclu que ce variant moins actif contribuait probablement à éclaircir la toison des mammoths qui l'exprimaient.

Par un heureux hasard, Hopi Hoekstra, à l'Université de Californie à San Diego, et ses collègues ont découvert au même moment que le variant du gène *MC1R* de certaines populations de souris des dunes présente la même substitution clé d'acides aminés que celle repérée chez le mammoth dans le second allèle du gène. Mieux, la souris porteuse de ce variant a un pelage

de couleur claire, camouflage naturel qui lui permet de se fondre dans le paysage sablonneux où elle vit.

Pour les mammoths, l'avantage évolutif du poil clair est moins évident : même blond, comment un tel mastodonte aurait-il pu passer inaperçu dans les vastes plaines dénudées de la Sibérie primitive ? Il est possible, cependant, qu'une toison de couleur pâle ait permis à ces animaux d'avoir plus chaud dans cet environnement froid et battu par les vents, comme c'est le cas aujourd'hui pour les oiseaux et les mammifères peu colorés. Certes, le pelage clair est plutôt connu pour réfléchir les rayons du Soleil. Toutefois, il diffuse une partie du rayonnement vers la peau, où il est absorbé sous forme de chaleur. Au contraire, un pelage foncé absorbe le rayonnement en surface, et le vent dissipe rapidement la chaleur qu'il procure.

Des Néandertaliens roux ?

Forte de ce succès, l'équipe de M. Hofreiter s'est intéressée à l'homme de Neandertal, une espèce parente de *Homo sapiens*, qui a vécu en Eurasie et s'est éteint il y a environ 28 000 ans. À partir des restes d'un Néandertalien exhumés à Monti Lessini, en Italie, l'équipe a extrait et amplifié un fragment de 128 nucléotides du gène *MC1R* qui code une substitution d'acides aminés

■ LES AUTEURS

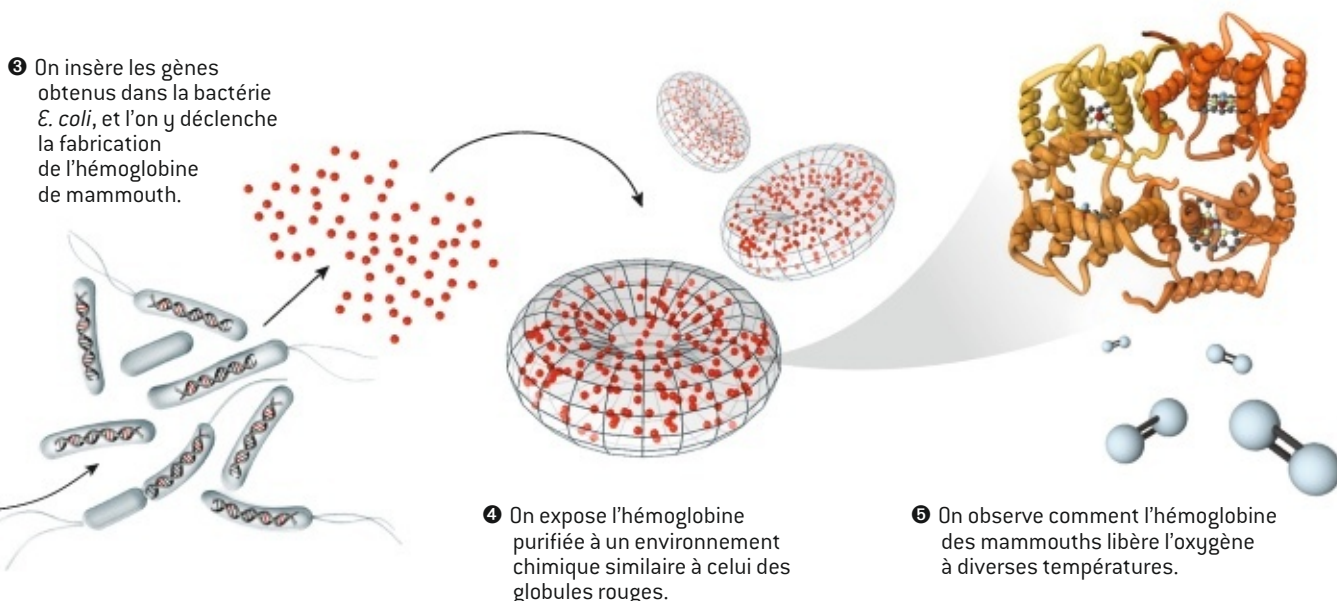


Kevin CAMPBELL est professeur de physiologie à l'Université du Manitoba, au Canada.



Michael HOFREITER est professeur de biologie à l'Université de York, en Angleterre.

③ On insère les gènes obtenus dans la bactérie *E. coli*, et l'on y déclenche la fabrication de l'hémoglobine de mammoth.



Emily Cooper



1. LES CADAVRES BIEN CONSERVÉS, tel ce bébé mammoth vieux de 42 000 ans trouvé en Russie, fournissent une profusion d'informations sur les espèces disparues. Toutefois, seul l'ADN peut révéler les processus physiologiques qui sous-tendaient la vie de ces animaux.

■ SUR LE WEB

Explications interactives de la reconstitution de l'hémoglobine de mammoth : ScientificAmerican.com/aug2012/mammoth

■ BIBLIOGRAPHIE

J. Enk *et al.*, Complete Columbian mammoth mitogenome suggests interbreeding with woolly mammoths, *Genome Biology*, vol. 12, n° 5, R51, 2011.

K. L. Campbell *et al.*, Substitutions in woolly mammoth hemoglobin confer biochemical properties adaptive for cold tolerance, *Nature Genetics*, vol. 42(6), pp. 536-540, 2010.

C. Lalueza-Fox *et al.*, A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals, *Science*, vol. 318, pp. 1453-1455, 2007.

J. Krause *et al.*, Multiplex amplification of the mammoth mitochondrial genome and the evolution of *Elephantidae*, *Nature*, vol. 439, pp. 724-727, 2006.

d'une grande efficacité. Le sang artériel chaud et oxygéné, qui circule du cœur vers les extrémités, transmet la majeure partie de sa chaleur au sang veineux froid qui retourne vers le cœur. Le gradient thermique résultant de ce processus maintient les extrémités en contact avec des surfaces froides, tel le pied, à une température juste suffisante pour éviter le gel, ce qui réduit les pertes de chaleur. Nul besoin de brûler plus de calories pour réchauffer les extrémités, ce qui confère un avantage certain aux espèces arctiques pendant l'hiver, lorsqu'il est si difficile de se procurer des calories supplémentaires.

Paradoxalement, cette adaptation anatomique prive les extrémités de l'énergie calorifique nécessaire au fonctionnement de l'hémoglobine. Chez les vertébrés, cette protéine des globules rouges se charge de l'oxygène provenant des poumons et le redistribue dans les tissus. Toutefois, rompre la liaison chimique entre l'hémoglobine et l'oxygène requiert de l'énergie (même si la liaison est faible). Aussi la capacité de l'hémoglobine à distribuer l'oxygène diminue-t-elle à mesure que la température baisse.

Une hémoglobine moins sensible au froid

Néanmoins, divers mécanismes procurent aux mammifères habitués au froid une source de chaleur supplémentaire suffisante pour casser la liaison entre l'hémoglobine et l'oxygène. Ces mécanismes (pas encore compris en détail) mettent en jeu la liaison d'autres molécules à l'hémoglobine, au sein des globules rouges. La formation de liaisons chimiques entre ces molécules et l'hémoglobine libère de la chaleur qui participe alors à la libération de l'oxygène.

L'équipe de K. Campbell – qui jusqu'à travaillait indépendamment de celle de M. Hofreiter – a émis l'hypothèse que l'hémoglobine des mammoths avait elle aussi évolué d'une façon qui facilitait la libération d'oxygène en période de grand froid. Pour savoir si de telles mutations s'étaient produites et pour déterminer leur nature, l'équipe décida de séquencer les gènes de l'hémoglobine du mammoth et de les comparer avec les séquences homologues de l'éléphant d'Asie.

Effectuées en collaboration avec Alan Cooper, de l'Université d'Adélaïde, en Australie, les premières tentatives de séquençage

jamais observée chez l'homme moderne. Comme dans le cas de l'allèle du mammoth, l'analyse fonctionnelle de ce variant montre qu'il est moins actif que la version standard produite par l'homme moderne.

Chez ce dernier, on a aussi repéré des variants du gène *MC1R* dont l'activité est réduite de façon similaire : ils proviennent d'êtres humains d'ascendance européenne aux cheveux roux et à la peau claire. Nous en avons déduit que certains Néandertaliens étaient peut-être aussi roux et clairs de peau (bien qu'il s'agisse d'une mutation différente). Sous les hautes latitudes où vivaient les hommes de Neandertal, les rayons ultraviolets nécessaires à la synthèse de la vitamine D sont peu abondants. Une couleur claire de peau a pu favoriser l'absorption de ces rayons, qui pénètrent moins bien les peaux foncées.

Avec ces travaux, nous avons montré qu'il est possible de reconstruire des caractéristiques observables à partir d'ADN ancien. Nous étions prêts à utiliser ce nouvel outil pour appréhender les processus vitaux des espèces éteintes. Et à faire ainsi de la vraie paléophysiologie.

Aujourd'hui, tous les mammifères de grande taille qui se sont adaptés au froid – du renne au bœuf musqué – ont un système d'artères et de veines étroitement associées et antiparallèles, tout au long des membres et de leurs extrémités. Ce *rete mirabile* (réseau admirable) constitue un échangeur de chaleur à contre-courant

des deux gènes de mammoth produisant les chaînes de globine, qui constituent l'os-sature de l'hémoglobine, ont échoué. Les échantillons de mammoth disponibles n'étaient pas de qualité suffisante. C'est alors que nous avons uni nos efforts. À partir de l'extrait d'ADN utilisé pour étudier le gène *MC1R*, nous avons obtenu la séquence codante complète des deux gènes d'hémoglobine du mammoth et, par conséquent, les séquences d'acides aminés des deux chaînes de globine.

Le séquençage a révélé que l'une des chaînes de globine du mammoth diffère de celle des éléphants d'Asie en trois acides aminés (sur 146). Ce trio de substitutions d'acides aminés contenait-il la signature génétique de l'adaptation physiologique au froid ? Un indice chez l'homme appuyait fortement cette hypothèse. Un variant humain rare de l'hémoglobine, nommé hémoglobine Rush, porte l'une des mutations trouvées chez le mammoth. Bien qu'une seule substitution d'acide aminé distingue la protéine Rush de la protéine sanguine standard humaine, cette différence modifie considérablement les propriétés biochi-

miques de l'hémoglobine : comme pour les animaux adaptés au froid, la sensibilité de la protéine à la température est nettement réduite. L'hémoglobine Rush récupère de l'énergie en se liant à d'autres protéines, ce qui facilite la libération de l'oxygène dans des conditions glaciales.

L'étape suivante consistait à reproduire l'hémoglobine ancienne et l'observer en action. Pour obtenir des copies des deux gènes qui codent les chaînes de l'hémoglobine de mammoth, nous avons d'abord extrait des gènes d'hémoglobine du sang

IL EST POSSIBLE DE RECONSTRUIRE des caractéristiques observables à partir de l'ADN ancien.

d'éléphants d'Asie, puis nous y avons introduit les trois mutations repérées dans les séquences des gènes de mammoth. Insérés dans la bactérie *Escherichia coli*, les gènes obtenus ont été traduits en une hémoglobine fonctionnelle, identique à celle qui, il y a 43 000 ans, circulait dans le sang du mammoth qui avait livré son ADN.

Pour la première fois, nous avons la possibilité d'analyser un processus phy-

siologique essentiel d'une espèce éteinte avec la même méthode que si l'animal était encore vivant. Nous avons mesuré la capacité, tant de l'hémoglobine de mammoth que de celle de l'éléphant, à capter et à libérer l'oxygène à différentes températures physiologiques dans des solutions reproduisant l'environnement chimique interne des globules rouges.

Dans des conditions de grand froid, la protéine de mammoth, comme l'hémoglobine Rush, libérait beaucoup plus facilement l'oxygène que l'hémoglobine de l'éléphant d'Asie (les deux hémoglobines fonctionnaient de la même façon à la température normale du buste, aux alentours de 37 °C). À l'instar de l'hémoglobine des mammifères arctiques actuels, l'hémoglobine de mammoth capte d'autres molécules et en retire la source de chaleur supplémentaire nécessaire pour libérer sa charge d'oxygène. Pourtant, cette propriété est survenue à la suite de mutations différentes, a montré la comparaison des séquences génétiques de l'hémoglobine de mammoth avec celles de leurs parents modernes. Le variant humain Rush, quant à lui, ne confère pas

Du génome du mammoth à son épigénome

Avec le mammoth laineux, nous disposons d'un modèle de choix pour étudier l'évolution des fonctions biologiques chez un organisme éteint. Cette lignée s'est émancipée du milieu subtropical et s'est adaptée à un régime alimentaire ultrasécialisé de brouteur dans les steppes de plus en plus arides et froides d'Eurasie (et d'Amérique). Ces adaptations écologiques et alimentaires se sont traduites par des modifications morphologiques et physiologiques majeures : développement d'une toison laineuse, épaississement de la couche graisseuse du derme, organe de graisse brune à rôle calorifique au niveau de la nuque, modification du fonctionnement rénal, mode de croissance différent, modifications dentaires et squelettiques, etc., permettant de répondre au froid, à une nourriture strictement herbacée et à une faible disponibilité en eau.

En se focalisant sur les mutations dans les séquences codant les protéines, la paléophysiologie n'accède pourtant encore qu'à la partie émer-

gée de l'iceberg. Parmi les millions de mutations qui différencient un mammoth d'un éléphant à l'échelle du génome, seule une infime proportion est responsable de changements dans la séquence d'acides aminés des protéines, l'énorme majorité de ces mutations affectant des séquences non codantes de l'ADN. Il est donc probable que le changement phénotypique des globines des mammoths décrit par les auteurs soit l'exception plutôt que la règle. Comment, dans ce cas, expliquer l'extrême différenciation des mammoths ?

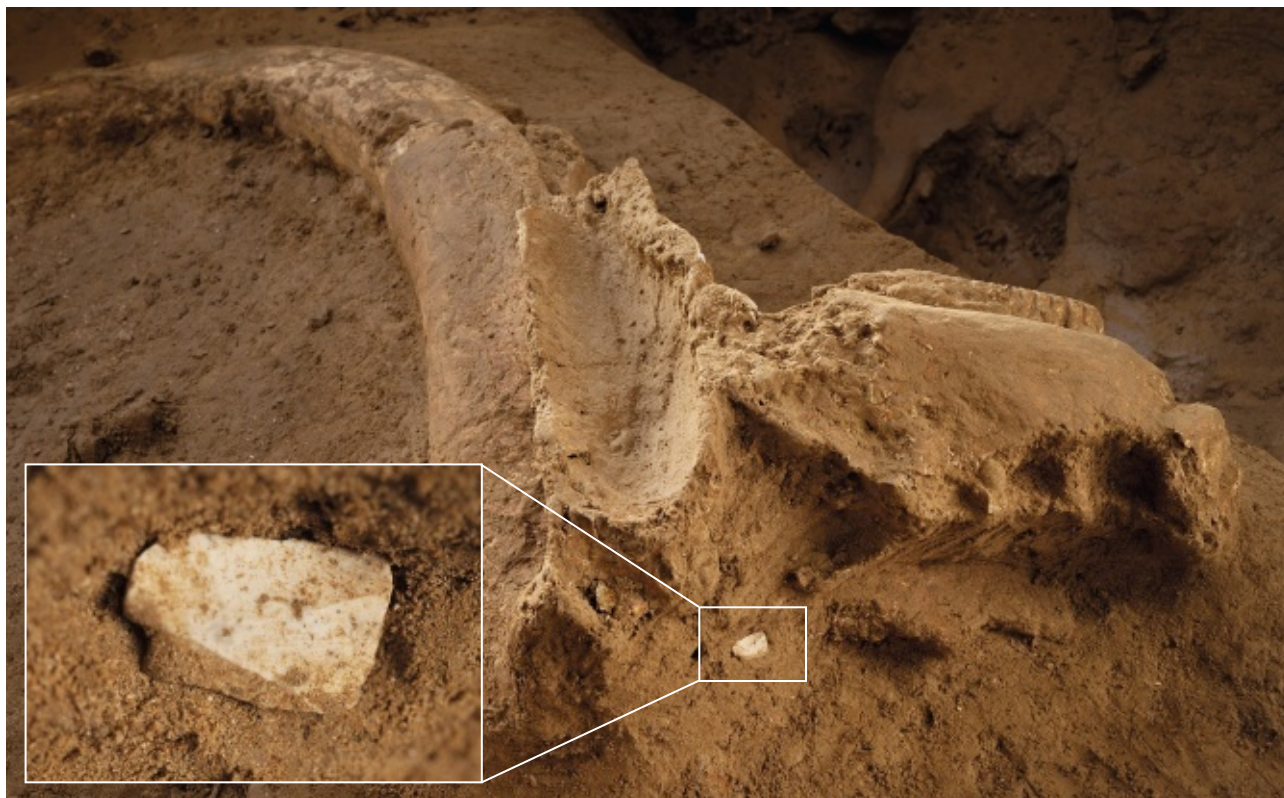
La solution résiderait dans les séquences régulatrices de l'expression des gènes qui ne codent pas de protéines, mais influent sur leur expression de façon directe ou indirecte par des réseaux de régulation complexes. Ce sont ces séquences qui sont responsables des différences extrêmes de morphologie et de physiologie observées par exemple au sein d'un organisme entre un neurone et un globule blanc, pourtant pourvus de la même in-

formation génétique. Toutefois, si l'information contenue dans le génome est de mieux en mieux comprise, celle, plus large, de l'épigénome, qui définit ces réseaux de régulation, est encore aujourd'hui difficilement accessible au sein des restes d'ADN ancien : les manifestations moléculaires de l'épigénome (méthylations de l'ADN, modifications des protéines histones, autour desquelles il s'enroule au sein de la chromatine) ne survivant majoritairement pas dans les restes anciens, les paléogénéticiens sont contraints d'analyser des signatures indirectes de l'épigénome, son « empreinte fossile » dans les molécules d'ADN : par exemple, certaines bases de l'ADN (cytosine) sont plus facilement dégradées quand elles sont méthylées et on recherche donc spécifiquement ces traces de modifications. La paléogénomique fonctionnelle n'en est donc encore qu'à ses balbutiements.

Plusieurs équipes dans le monde explorent ces questions avec des stratégies variées visant à mieux com-

prendre l'évolution du mammoth tant dans le temps que dans l'espace. Tandis que certains analysent l'évolution fine des mammoths laineux via les carcasses gelées de Sibérie et d'Alaska, d'autres s'intéressent au contraire aux autres formes et espèces de mammoths, morphologiquement plus différents, mais dont l'ADN demeure beaucoup plus difficile d'accès, car non préservé par le froid. C'est notamment le cas du mammoth découvert tout récemment en France à Changis-sur-Marne (voir la figure 2), un des trois spécimens presque complets connus à ce jour sur notre territoire. Des prélèvements ont été réalisés dès le dégagement du squelette et ces restes sont actuellement en cours d'analyse au Muséum national d'histoire naturelle afin de déterminer si son ADN a été préservé.

Régis Debruyne
Paléogénéticien, UMS2700 Outils et méthodes de la systématique intégrative, Département systématique et évolution, MNHN, Paris



Denis Gliksmann/INRAP

2. IL Y A QUELQUES MOIS, LE SQUELETTE presque complet d'un mammoth a été mis au jour à Changis-sur-Marne par l'équipe de Grégory Bayle, de l'INRAP. Un fragment de silex découvert en contact direct d'un fragment du crâne du mammoth (*zoom*) suggère une inter-

vention humaine sur la carcasse de l'animal. Les paléophysiologistes du Muséum national d'histoire naturelle analysent les ossements dans l'espoir d'y détecter de l'ADN préservé. Le mammoth aurait vécu il y a au moins 130 000 ans.

d'avantage adaptatif au froid. La mutation déstabilise la protéine, de sorte que ceux qui la portent souffrent d'anémie chronique. Pourquoi une telle conséquence chez l'homme ? Cette question reste à éclaircir.

Comparer des populations d'une même espèce

L'adaptation de l'hémoglobine n'est qu'une pièce du puzzle. Pour comprendre comment le mammoth laineux s'est adapté au grand froid, bien d'autres aspects de son adaptation biochimique sont encore à élucider. Sans compter que l'énigme se pose pour des dizaines d'autres espèces éteintes. Toutefois, il est peu probable que l'énorme quantité de génomes anciens séquencés ces dernières années soient d'une grande aide : la technique utilisée pour les obtenir, dite de séquençage aléatoire global, produit un échantillonnage au hasard qui, s'il fournit un tableau d'ensemble, n'est en général pas assez précis ou complet pour une utilisation en paléophysiologie. Seul un tel séquençage

répété de multiples fois serait exploitable, mais le coût en serait exorbitant.

Une nouvelle technique de séquençage, nommée capture sélective par hybridation, permet une meilleure couverture des gènes cibles pour un coût bien moindre : des fragments d'ADN sont capturés spécifiquement par des séquences de nucléotides disposées sur une micropuce – des morceaux de séquence des gènes cibles bien conservés d'une espèce à l'autre, par exemple. Cette technique devrait permettre des études à grande échelle comparant, par exemple, les réseaux de gènes des mammoths de Sibérie, ayant vécu à des périodes interglaciaires plus douces, et ceux de mammoths qui vivaient durant des pics glaciaires, lorsque les glaciers avaient atteint leur épaisseur maximale. On devrait aussi pouvoir comparer des populations d'une même espèce séparées géographiquement, tels les mammoths de Sibérie et ceux d'Amérique (mammoth dit de Colomb). Ce type d'étude non seulement permettrait d'évaluer la diversité génétique au sein d'une espèce, mais fournirait aussi de précieuses informations sur

les nouvelles adaptations physiologiques en réponse aux conditions géographiques et climatiques locales.

Aussi exaltantes que soient ces perspectives (imaginez 50 000 ans d'évolution défilant sous vos yeux), notre capacité à analyser la physiologie des organismes du passé est limitée. Dans l'idéal, les protéines éteintes devraient être étudiées *in vivo*, car nombre de leurs propriétés ne sont perceptibles que dans un organisme vivant. Or il est peu probable que cela soit réalisable à court terme : il faudrait pour cela faire revivre une espèce éteinte.

Pour l'heure, nous devons nous contenter d'observer des protéines anciennes dans des tubes à essai et des cellules en culture. Déjà, nous utilisons ces techniques pour explorer la physiologie d'autres créatures disparues, dont le mastodonte et la rhytine de Steller, un mammifère marin arctique connu aussi sous le nom de vache des mers. Le clonage de ces animaux restera un fantasme pour longtemps encore. En attendant, protéine par protéine, nous continuerons à insuffler la vie, par petites touches, à ces animaux disparus. ■

8^e **SALON**

du livre d'histoire
des sciences et
des techniques

EXPOSITION
ATELIERS
RENCONTRES
TABLES-RONDES
SPECTACLES
LIBRAIRIE

L'ÉNERGIE QUELLE HISTOIRE !

ENTRÉE
LIBRE

du 8 au 10 février 2013
ESPACE ROBESPIERRE
2 rue Robespierre - Ivry-sur-Seine M^o Mairie d'Ivry

Programme complet sur www.ivry94.fr et www.ast.s.asso.fr

