

## **Mutations et aléas. Pour une définition de l'aléatoire au niveau moléculaire**

La notion de hasard est largement utilisée en biologie et fait partie intégrante de cette science dans toutes ses branches, de la biologie moléculaire à la théorie de la macroévolution. L'une des principales voies d'entrée de cette notion en biologie est la variation des organismes vivants et, plus précisément, les sources de cette variation. En particulier, elle est utilisée dans la caractérisation des mutations génétiques, c'est-à-dire les modifications de la séquence du matériel génétique, l'ADN, exception faite des changements dus au processus de recombinaison. Toute analyse du hasard invoquée dans ce cadre aboutit à une définition de cette notion du point de vue évolutionnaire, c'est-à-dire centrée sur la relation entre mutation, sélection et adaptation. Autrement dit, l'attention est focalisée sur le résultat phénotypique des modifications de l'ADN et ses conséquences par rapport au cours adaptatif de l'évolution.

Cet article part du constat que la perspective évolutionnaire n'est pas la seule manière dont les biologistes considèrent les mutations génétiques en tant que fruit du « hasard ». Des termes comme « aveugle », « fortuit », « aléatoire », « stochastique », « probabiliste », « statistique », etc., caractérisent l'usage biologique d'autres notions de hasard qui sont plus générales que celle définie du point de vue évolutionnaire, car elles ne font pas nécessairement référence à la relation entre les mutations et leurs éventuelles conséquences adaptatives. Par exemple, en génétique des populations, la notion de « hasard » est aussi utilisée pour décrire la manière dont les mutations génétiques sont distribuées au sein des populations naturelles. En génétique classique et en génétique moléculaire, elle caractérise la distribution du nombre de mutations le long du génome et les processus physico-chimiques à leur origine causale.

Il est aussi intéressant de remarquer que, dans le cadre de ces trois disciplines, l'analyse statistique et le calcul des probabilités sont massivement mobilisés. D'une part, au sein des recherches en génétique des populations, ils sont utilisés pour décrire la distribution de la variation génétique au sein des populations naturelles et pour prédire le changement des fréquences relatives des gènes au niveau populationnel au cours du temps. D'autre part, en génétique classique et en génétique moléculaire, on utilise l'analyse statistique et le calcul des probabilités pour estimer les taux de divers types de mutations à des échelles spatio-temporelles diverses, afin d'évaluer leur distribution dans le temps et le long du génome. Dans ce cadre, les mutations génétiques sont donc souvent caractérisées par une notion de hasard définissable en termes de probabilité. Mais quelle est la signification de la notion de hasard invoquée dans ces contextes non-évolutionnaires ? C'est la question centrale de cet article.

Mon enquête se concentrera essentiellement sur la recherche en génétique moléculaire. C'est en effet à l'échelle de l'analyse moléculaire que l'on trouve aujourd'hui les descriptions et les explications les plus satisfaisantes des processus causaux à l'origine des mutations. Le travail de clarification conceptuelle portera donc sur les mutations génétiques définies en tant qu'altérations de la séquence nucléotidique de l'ADN (le changement d'une seule paire de bases nucléotidiques, l'insertion ou la délétion d'une ou plusieurs bases, la duplication ou amplification d'un segment de la séquence du chromosome, etc.). Mon but est d'identifier la notion de hasard que les généticiens moléculaires utilisent pour caractériser les événements mutationnels, en définissant précisément sa signification, ainsi que de comprendre si cette notion est appropriée, à la fois d'un point de vue conceptuel et empirique. À cette fin, j'introduirai les deux notions suivantes : l'« aléatoire (au sens) fort » et l'« aléatoire (au sens) faible ». La première reflète la

manière dont les mutations génétiques sont conçues par les généticiens moléculaires lorsqu'ils procèdent à l'évaluation du taux de mutations par des méthodes statistiques. La deuxième correspond à une conception moléculaire des mutations prenant en compte tous les facteurs physico-chimiques pouvant influencer le processus de mutation.

Sur la base des recherches récentes sur le processus de mutation, je montrerai tout d'abord que la notion d'« aléatoire (au sens) faible » est appropriée pour caractériser toute mutation génétique selon une perspective moléculaire (ainsi que d'autres sources de variation biologique, notamment le bruit dans l'expression des gènes). Ensuite, je soutiendrai que la notion d'« aléatoire (au sens) faible » peut se révéler appropriée pour parler de certains processus évolutifs, notamment la dérive génétique aléatoire qui est un processus de la microévolution. En effet, comme Kimura l'a montré à la fin des années 1960, la plupart des modifications génétiques sont neutres, en ce sens qu'elles n'ont pas de valeur adaptative (elles ne sont ni favorables ni défavorables pour l'organisme porteur dans un environnement donné) ; par conséquent, elles ne font pas l'objet de sélection mais sont transmises d'une génération à la suivante de manière « aléatoire » ou par « hasard ». Enfin, en guise de conclusion, je clarifierai le statut de la notion d'« aléatoire (au sens) faible » en biologie moléculaire et j'en proposerai une nouvelle version en la replaçant dans le contexte plus général de la théorie de l'évolution.