

# La cellule vivante : un paradigme des systèmes naturels complexes

Henri Atlan

Faculté de médecine  
Broussais-Hôtel Dieu,  
96, rue Didot,  
75014 Paris, France.

Notre collègue George Klein déclara un jour, au cours d'un séminaire sur la transduction cellulaire du signal : « À compter de ce jour, les biologistes ne devront pas seulement vivre avec la complexité, ils devront aussi l'aimer ». La notion de complexité a une longue histoire. Elle n'a longtemps été qu'intuitive, un simple mot pour désigner nos difficultés à faire face à une situation donnée. C'est dans ce sens que Jacques Monod l'utilise quand il observe dans son livre célèbre « Le hasard et la nécessité » que l'organisation biologique est fondamentalement la même que celle des cristaux, seulement « plus complexe ». Cependant, à peu près à la même période, John Von Neumann prédit l'émergence, au XX<sup>e</sup> siècle, d'une *science* de la complexité. Il partait d'une déclaration intuitive à propos de la complexité fonctionnelle : « un objet est du plus haut degré de complexité s'il peut « faire des choses » très difficiles et intriquées ». Il reconnaissait que le concept était encore « vague, non scientifique et imparfait », soulignant néanmoins « une propriété décisive de la complexité », à savoir qu'« il existe une taille critique en-deçà de laquelle le processus de synthèse dégénère, mais au-delà de laquelle ce même phénomène, en conditions adéquates, peut devenir explosif ». Finalement, utilisant indistinctement complication et complexité comme des synonymes, ce qu'ils ne sont pas, il concluait quelques remarques introductives de cette manière : « Maintenant, rien de tout cela ne pourra sortir du domaine des énoncés vagues tant que l'on n'aura pas défini correctement le concept de complication. Et on ne peut définir correctement le concept de complication tant que l'on n'a pas examiné en détail quelques exemples critiques, c'est-à-dire quelques-unes des constructions manifestant les propriétés critiques et paradoxales de la complication. Il n'y a rien de nouveau dans tout cela. Il en est allé exactement de même avec les propriétés de conservation et de non-conservation en physique, avec le concept d'énergie et d'entropie, et avec d'autres concepts critiques. Les systèmes mécaniques et

thermodynamiques les plus simples ont nécessité de longues discussions avant que les concepts corrects d'énergie et d'entropie aient pu en être extraits ». En d'autres termes, Von Neumann entrevoyait qu'il ne suffirait pas d'utiliser le mot « complexité » pour rendre compte de phénomènes. Il faudrait plutôt reconnaître que la valeur explicative de ce mot est très limitée et que, de fait, il désigne des phénomènes et des choses qui restent à expliquer.

## Espoirs...

Durant les quarante à cinquante dernières années, l'idéal classique qui vise à expliquer des observations très complexes en les réduisant à des lois et des mécanismes simples sembla être atteint en biologie grâce à la découverte du code génétique et de son universalité. C'était réellement là une découverte époustouflante qui devait mener à une loi invariante sous-tendant tous les processus biologiques. En tant que tel, un réductionnisme génétique couronné de succès semblait à portée de main et la réalisation du projet d'analyse du génome était supposée répondre à cette attente.

## ...Déçus ?

Ce n'est pas ce qui s'est produit. En réalité, la réalisation de ce projet a mis en évidence que tout n'était pas inscrit dans les séquences d'ADN, même au niveau moléculaire et cellulaire. L'ère du post-génome dans laquelle nous entrons est dénommée « génomique fonctionnelle », « protéomique » ou « cellulomique ». Ces expressions ont pour but de souligner l'importance de comprendre les fonctions dans le contexte de la structure tridimensionnelle des protéines irréductibles aux séquences nucléotidiques linéaires, et des interactions régulatrices entre les protéines, les acides nucléiques, les petites molécules et les



ions dans une seule cellule. Ce qui caractérise une cellule est un réseau de milliers de réactions chimiques, activées ou réprimées différemment en fonction du type de cellule et de l'état dans lequel cette cellule se trouve, normal ou pathologique. Tous les motifs structuraux et fonctionnels ne sont pas déterminés de manière simple par le génome comme s'il s'agissait de l'exécution d'un programme informatique. Les structures d'ADN s'apparentent plutôt à des données statiques stockées dans une mémoire, transmises de cellule en cellule et d'une génération à l'autre, et traitées par le reste de la machinerie cellulaire. C'est cette dernière qui exécute vraiment les fonctions. Même cette métaphore devrait être corrigée par l'observation que la structure du réseau biochimique fonctionnel d'une cellule dans un état donné est modifiée lorsque le profil d'activation des gènes est modifié. Le tableau qui en résulte est celui d'un réseau en perpétuelle évolution, dont les changements de structure sont le résultat de son activité.

### Adieu, simplicité

Le grand défi aujourd'hui est d'arriver à gérer la somme colossale de données expérimentales qui concernent les corrélations entre, d'une part, les structures et les interactions moléculaires et, d'autre part, les fonctions cellulaires, en gardant bien présent à l'esprit que la notion classique « un gène – une protéine – une fonction » est l'exception plutôt que la règle. Non seulement un gène code plusieurs protéines mais une protéine est le produit de plusieurs séquences d'ADN. Il arrive aussi qu'une seule et même protéine assure, dans une cellule, plusieurs fonctions totalement différentes, apparemment sans lien entre elles, suivant sa localisation et son micro-environnement.

Pour comprendre comment cela fonctionne, la méthode expérimentale classique qui consiste à faire varier un seul paramètre à la fois, tout le reste étant égal par ailleurs, n'est pas suffisante. L'utilisation de techniques sophistiquées de biologie moléculaire, telles que celles donnant naissance aux animaux génétiquement modifiés, était sensée appliquer avec succès cette méthode au niveau moléculaire et cellulaire, comme cela avait été le cas aux temps pionniers de la physiologie au niveau des organes et des organismes. Dans ce contexte, il est cependant surprenant de constater que l'invalidation, chez une souris, d'un gène impliqué dans de nombreuses fonctions vitales puisse avoir aussi peu de conséquences phénotypiques.

De plus, la découverte de théories générales réduisant cette complexité à des lois simples, comme c'est le cas en physique et même en chimie, est très improbable en biologie.

### Modélisation, mode d'emploi

La modélisation est maintenant le mot-clé. Comment allons-nous concevoir une image intelligible d'une cellule ou d'un ensemble de différentes populations cellulaires en assemblant leur constituants (organites, macromolécules, réactions chimiques, transports) de telle manière que le modèle reproduise ce qui est observé ?

Nous devons, d'une part, apprendre des ingénieurs et des scientifiques de l'informatique à concevoir des modèles mathématiques et informatiques de machines destinées à effectuer une fonction donnée en assemblant diverses parties de manière appropriée. En connaissant les propriétés individuelles de ces parties et la façon dont elles sont inter-connectées et s'influencent mutuellement, on peut calculer le comportement de l'ensemble. Bien entendu, cet ensemble peut lui-même être utilisé comme l'une des parties d'un niveau plus intégré d'organisation. C'est ainsi que des machines complexes sont construites... incluant les ordinateurs nécessaires au développement de ces modèles. Il faut, d'autre part, garder à l'esprit que ce type d'expertise de modélisation peut se révéler frustrant s'il est appliqué, tel quel, à la tâche de comprendre comment sont construites et fonctionnent des machines naturelles, non fabriquées par l'homme, telles que des cellules, des organismes et, dans une certaine mesure, des sociétés. La nature n'a pas construit ces machines à partir d'un plan conçu pour l'occasion par un ingénieur. C'est là que les physiciens, les ingénieurs et les informaticiens, tentés de relever ce défi, doivent puiser dans ce que les biologistes ont accumulé d'observations partielles et souvent contradictoires. La structure biologique n'est pas nécessairement celle qu'un ingénieur intelligent aurait choisi pour accomplir la même fonction. La rationalité de la nature n'est pas toujours celle d'un architecte, même avec l'aide de la sélection naturelle, n'en déplaise aux partisans de l'épistémologie évolutive. La métaphore du bricolage de François Jacob est ici plus adaptée que la recherche raisonnée et rationnelle des moyens les plus élégants et économiques d'atteindre un but. Souvenons-nous que cette métaphore a été empruntée à l'anthropologue Claude Lévy-Strauss qui l'utilisait pour décrire le genre d'outils développés par des populations qui ne connaissaient rien de la science moderne et de la technologie. Cela signifie que différents types de rationalité peuvent être à l'œuvre dans la nature, y compris dans la nature humaine. Il en découle que nous pouvons rencontrer des difficultés inattendues et, peut-être, des limitations intrinsèques dans l'habituelle règle du jeu de la modélisation quand nous l'appliquons à la compréhension d'organisations naturelles complexes, même au niveau d'une simple cellule.

L'une des différences majeures avec l'approche classique

