



Les limites du réductionnisme linéaire

Le réductionnisme moléculaire, décrié par une génération de physiologistes en voie de disparition, vit-il ses dernières heures? Cette approche, redoutablement efficace, a bouleversé l'activité de nos laboratoires et changera probablement la pratique clinique quotidienne. Comment ne pas être satisfait par la démonstration qu'un tableau clinique complexe peut être attribué au défaut d'un seul et unique gène? Comment ne pas rêver aux promesses de la thérapie génique et du concept de gène-médicament?

Des voix s'élèvent pour dire que cloner n'est pas comprendre, qu'il faut aborder le fonctionnement intégré de l'organisme et revenir à la physiologie. Quelle physiologie? Celle de Claude Bernard, celle de Furchgott, dernier prix Nobel de médecine, qui, à l'aide de simples expériences en chambre d'organe, a permis l'identification de l'oxyde nitrique, ou la physiologie inverse, enfant naturel de la transgénèse? Débat typiquement français? Signe d'une difficulté à aborder l'après-génomique?

La preuve que l'approche réductionniste, telle que nous la concevons, ne peut pas rendre compte de la complexité de phénomènes biologiques est peut-être apporté par les biologistes moléculaires eux-mêmes. Une dizaine de génomes bactériens et deux génomes eucaryotes ont été séquencés. Les génomes bactériens codent pour 470 (*Mycroplasma genitalium*) à un peu plus de 4000 gènes (*Bacillus subtilis* et *Escherichia coli*). Le génome de *Saccharomyces* comprend 6 000 gènes, 10 fois plus que la plus petite bactérie. La différence ne paraît pas surprenante car la complexité biochimique d'un eucaryote même primitif est bien plus grande que celle d'un procaryote. Le génome de *Caenorhabditis elegans* comprend 19 099 gènes. *C. elegans* ne serait-il que 3 fois plus complexe que *Saccharomyces* malgré ses 959 cellules somatiques et ses 302 neurones? Le génome humain sera connu dans peu de temps, 60 ou 100 000 gènes, peu importe, cela peut paraître beaucoup dans l'absolu mais c'est comparativement dérisoirement peu. L'homme ne serait-il que 3 à 5 fois plus complexe qu'un nématode? Vanité de l'homme ou validation définitive, expérimentale et scientifique du vieux principe philosophique selon lequel le tout n'est pas égal à la somme des parties qui le composent?

L'idée qu'il peut exister une cause moléculaire simple (un gène, une mutation) pour chaque phénomène biologique (et pathologie) semble difficilement conciliable avec les résultats des technologies récentes (*DNA chips*, *macro* et *micro-arrays*...). Une partie importante du génome est exprimée par chaque cellule spécialisée. Près de 85 000 EST et pas moins de 5 000 gènes connus (5% à 10% du génome) ont été identifiés

dans un cœur humain [1]. Toute altération de la fonction des cellules est accompagnée par des variations d'expression d'un très grand nombre de gènes. Le simple (!) traitement de levures par un immunosuppresseur, le FK506, modifie l'expression de pas moins de 36 gènes, parfois indépendamment de sa cible moléculaire reconnue, les immunophilines [2]. Faut-il continuer à rechercher une relation causale simple lorsqu'on observe que 20% du transcriptome de levure présente des oscillations au cours du cycle cellulaire [3] et que la stimulation de simples fibroblastes par du sérum altère l'expression d'au moins 500 gènes (sur les 8 600 analysés) que l'on peut regrouper en 10 familles distinctes selon leurs profils d'expression [4].

Tout paradigme, malgré ses succès, est un jour confronté à ses propres limites. Le réductionnisme moléculaire, incapable de rendre compte de la complexité des phénomènes biologiques dans le cadre d'une causalité linéaire n'y échappe pas. La recherche peut continuer à condition de moderniser son arsenal conceptuel.

Les sciences de la complexité ont depuis longtemps dépassé le stade des balbutiements dans d'autres domaines. Elles reposent sur des bases mathématiques solides et sont à l'origine d'un vocabulaire imagé (dynamique des systèmes non

linéaires, structures dissipatives, bifurcations...), parfois source de confusion. Physiciens et chimistes ont largement utilisé les outils développés par les mathématiciens pour aborder les phénomènes complexes de leurs spécialités (turbulences, réaction de Belousov-Zhabotinski). La pertinence de l'approche dans des domaines aussi variés que l'organisation des colonies de *Dictyostelium*, les conditions de stabilité d'un écosystème ou même le comportement des arthropodes sociaux a aussi été démontrée.

Son efficacité dans le domaine particulier des régulations physiologiques reste à démontrer, mais elle fait peu de doutes du fait de la non-linéarité intrinsèque des processus biochimiques. La cause la plus simple de non-linéarité est la relation de Michaelis-Menten. Des mécanismes d'apparence anodine (allostérie, boucles de rétroaction positives...) qui émaillent tous nos schémas de régulation peuvent induire des comportements dynamiques (oscillations plus ou moins complexes, chaos) que nous ne soupçonnons pas. La régulation allostérique de la phosphofruktokinase par l'ADP est à l'origine d'oscillations du flux glycolytique qui peuvent être très complexes. Les propriétés particulières du récepteur l'IP₃ sont à l'origine d'oscillations et de vagues de Ca²⁺ dans une cellule activée. Des rythmes circadiens peuvent être produits par l'activité couplée de quelques facteurs de transcription [5]. Ces comportements complexes n'ont pas forcément de valeur adaptative. Ils peuvent être tolérés par l'organisme ou neutralisés par des mécanismes de régulation appropriés. Ils peuvent aussi induire l'émergence de nouvelles propriétés sur lesquelles des fonctions « physiologiques » peuvent s'édifier. Un exemple: la possibilité de coder une information sous une forme numérique à partir d'oscillations calciques ou de potentiels d'action. La présence d'hétérogénéités spatiales est un élément favorisant qui peut conduire à l'élaboration de structures spatiales ou spatio-temporelles, vagues calciques par exemple.

Les exemples se multiplient et semblent avoir les faveurs des éditeurs de

revues prestigieuses. L'intégration de quelques voies de signalisation intracellulaire peut conduire à l'émergence d'une « mémoire » ou d'un « apprentissage » à l'échelle d'une terminaison synaptique [6]. La migration de kinases du cytosol vers le noyau peut générer une bistabilité grâce à laquelle la décision de s'engager ou non dans un nouveau cycle cellulaire est de type binaire [7, 8]. Le câblage du mécanisme de chimiotactisme chez les bactéries a pour conséquence une propriété nouvelle (robustesse) intuitivement non évidente mais dont l'avantage adaptatif est séduisant [9, 10]. Ces travaux ouvrent la voie. Ils opèrent la transition d'une causalité linéaire à une causalité non linéaire. Ils montrent comment la complexité peut naître de l'interaction de processus biochimiques simples. Ils ne remettent pas en cause l'approche réductionniste, seulement l'interprétation habituelle que nous en faisons.

La problématique évoquée au début de cet article se résume probablement à peu de choses et peut sembler presque triviale. Physiologie et réductionnisme ne sont contradictoires que dans le cadre d'un parti pris méthodologique accordant la primauté aux relations causales linéaires. Vus sous l'angle de l'étude des systèmes dynamiques, ils sont complémentaires. Il ne nous semble pas y avoir matière à controverse ■

RÉFÉRENCES

1. Hwang DM, Dempsey AA, Wang RX, *et al.* A genome-based for molecular cardiovascular medicine. Towards a compendium of cardiovascular genes. *Circulation* 1997; 96: 4146-203.
2. Marton MJ, DeRisi JL, Bennett HA, *et al.* Drug target validation and identification of secondary drug target effects using DNA microarrays. *Nat Med* 1998; 4: 1293-301.
3. Cho RJ, Campbell MJ, Winzeler EA, *et al.* A genome-wide transcriptional analysis of the mitotic cell cycle. *Mol Cell* 1998; 2: 65-73.
4. Iyer VR, Eisen MB, Ross DT, *et al.* The transcriptional program in the response of human fibroblast to serum. *Science* 1999; 283: 83-7.
5. Goldbeter A. Biochemical oscillations and cellular rhythms. New York: Cambridge University Press, 1996.

6. Bhalla US, Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science* 1999; 283: 381-6.

7. Ferrell JE, Machleder EM. The biochemical basis of an all-or-none cell fate switch in *Xenopus* oocytes. *Science* 1998; 280: 895-8.

8. Ferrell JE. How regulated protein translocation can produce switch-like responses. *TIBS* 1998; 23: 461-5.

9. Barkai N, Leibler S. Robustness in simple biochemical networks. *Nature* 1997; 387: 913-7.

10. Alon U, Surette MG, Barkai N, Leibler S. Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature* 1999; 397: 168-71.

Fabrice Saffre

Center for Nonlinear Phenomena and Complex Systems. Université libre de Bruxelles, CP 231, boulevard du Triomphe, B-1050 Bruxelles, Belgique.

Christian Frelin

Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Cnrs UPR 411, Université de Nice, Sophia Antipolis, 660, route des Lucioles, 06560 Valbonne Cedex, France.

Internationale Conférence

Biology of the Mammary Gland

*lactation, hormones,
signalling, transcription
control, breast cancer...*

Tours, France,
16-18 septembre 1999

Pour informations, consultez le site Internet
<http://www.univ-tours.fr/cost/cost825.htm>

Cette réunion est organisée par
EU COST action 825
Mammary gland biology