



De la thermodynamique à la cancérogénèse,

une approche systémique des relations symbiotiques dissipatives

.

Jacques de Gerlache

Groupe Emergence

Paris, 8 février 2016



**1. Les limites d'une science plus *réductionniste* que réductrice :
l'exemple de l'étude de la cancérogénèse et de l'organisation du vivant.**

La « Conquête du cancer », exemple d'obstination paradigmatique .

- Inspiré par le plan adopté par Kennedy pour conquérir la lune, Richard Nixon lance en 1971 la "*Cancer conquest*" via le "National Cancer Act", doté de moyens financiers considérables ;
- Contraints prématurément d'aboutir à un "résultat", les chercheurs adoptèrent trop vite des théories mal établies, partiellement erronées ;
- Ce plan connut inévitablement l'échec que l'on sait :

**Les résultats et les applications furent donc décevantes
et le but, "*vaincre le cancer*", ne fut pas atteint.**

- Il ne suffisait pas d'appliquer à un problème précis des lois et principes fondamentalement qui auraient déjà été bien identifiés, comme l'étaient les lois de la gravitation pour atteindre la lune ;
- Il aurait fallu établir comme priorité d'élucider les processus fondamentaux de l'organisation biologique, et donc les "inventer" et les démontrer.

Le réductionnisme en biologie moléculaire

- A partir du fait qu'une propriété importante d'une tumeur cancéreuse est la prolifération cellulaire, l'hypothèse s'est longtemps limitée à tenter d'établir que "la" cause d'un cancer serait "**la**" modification "**du**" gène responsable du contrôle de la croissance cellulaire.
- Cette hypothèse, dite de la "mutation somatique" était notamment étayée par le fait que la plupart des agents cancérigènes (*chimiques, physiques, viraux*) sont (*ou deviennent par transformation métabolique au sein même de l'organisme*) des agents capables d'altérer l'intégrité du matériel génétique.
- Le cancer est considéré alors comme un simple cas particulier de l'équation :

$$\text{Evolution} = \frac{\text{Mutation x Hasard}}{\text{Sélection}}$$

Au-delà de la mutation somatique : le paradigme de la génétique moléculaire ...

- Ce **réductionnisme moléculaire** est le paradigme de la biologie des années 70-80 (cfr F. Jacob) et c'est à ce niveau que l'on recherche essentiellement l'origine de l'organisation biologique et de la transformation maligne.
- Hors quelques cas particuliers près, **aucune preuve expérimentale, voire clinique, directe ne vient pourtant en démontrer la conformité** face à la réalité du processus biologique observé. **Au contraire !**

Le cancer apparaît du point de vue physiologique comme un phénomène dynamique, progressif qui implique un ensemble de facteurs.

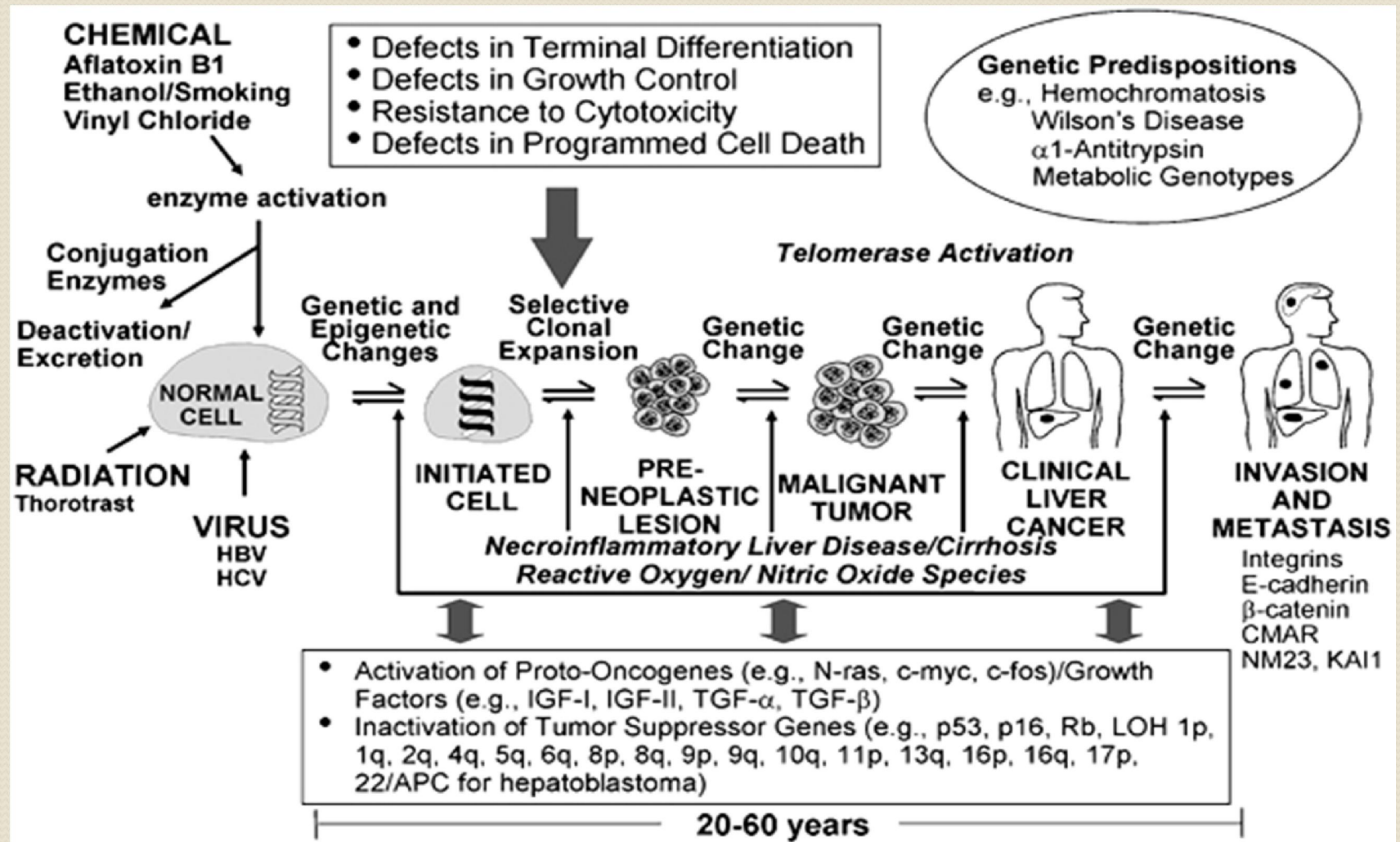
Toujours plus de la même chose !

- En ne retenant pour caractériser un cancer qu'une hypothétique mutation supposée ponctuelle, aspect parmi beaucoup d'autres tout aussi importants, on a amputé longtemps sa nature de caractéristiques essentielles ;
- En conséquence, la nature multiphasique du processus n'a pas été pendant longtemps réellement prise en considération dans les hypothèses qui ont été formulées à partir de la génétique moléculaire, ni donc dans les expérimentations censées les vérifier.

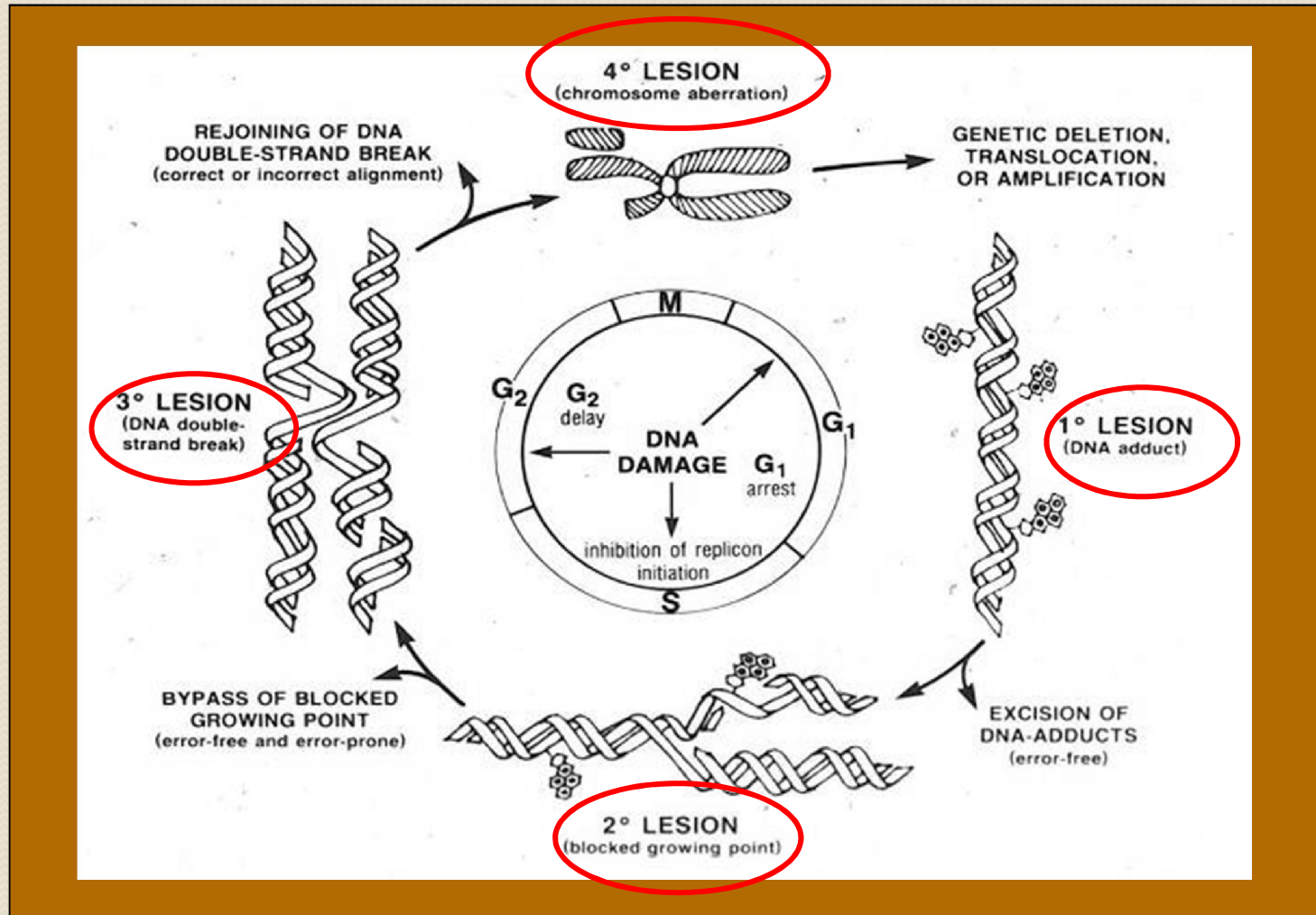
Les limites de l'hypothèse de la mutation ponctuelle, loin d'inciter à sa remise en question, n'a suscité qu'un impérieux besoin de faire ce que souligne le psychologue Paul Watzlawick (1981) :

"Face à l'échec, la tendance du scientifique est de demander toujours plus d'argent pour toujours faire plus de la même chose"!

En réalité, les étapes de la cancérogénèse sont nombreuses et complexes ...



...et comprennent, mais pas exclusivement,
divers types de lésions de l'ADN .



Les caractéristiques des cellules cancéreuses : irréductibles à quelques mutations ponctuelles

- La transformation cancéreuse : stable mais progressive ;
- La prolifération cellulaire : autonome mais dépendante ;
- Perte de l' "inhibition de contact" (*qui provoque l'arrêt de croissance au contact des cellules du tissu avoisinant*) ;

mais aussi :

- Perte de l'apoptose (capacité de "suicide" des cellules) ;
- perte des caractères différenciés (anaplasie) ;
- Induction d'angiogénèse (vaisseaux sanguins qui les nourrissent) ;
- etc ...

=> La meilleure définition encore que l'on puisse en proposer est celle formulée par Henri Pitot (1981) : ***"Le cancer est la croissance relativement autonome d'un tissu"***.

Le constat actuel de Robert Weinberg : cruel mais lucide

- « La relation entre les données expérimentales et leur pertinence biologique s'est effiloiché, si pas cassé. Nous n'avons pas les paradigmes conceptuels et des stratégies informatiques pour faire face à cette complexité . » **(!!!)**
- « Et tout aussi douloureux, **nous ne savons pas comment intégrer les ensembles de données individuelles**, comme celles découlant de génome des cancers analysés , avec d'autres ensembles de données tout aussi importants, tels ceux de la protéomique. »
- « Le concept qui s'impose à présent est qu'un système complexe ne peut être compris que si l'ensemble de ses pièces sont analysées dans un vaste panorama d'ensemble. **(!!!)** Ces analyses globales devraient idéalement décrire la réalité complexe des systèmes biologiques réels, y compris celle des cellules cancéreuses . »

Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again

Boucler la boucle - De l'infinie complexité à la simplicité et retour au point de départ.

Robert A. Weinberg, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cell 157, 267-271 - March 27, 2014

UN SCIENTIFIQUE LIRA DES
CENTAINES DE LIVRES AU COURS
DE SA VIE, MAIS SERA TOUJOURS
PERSUADÉ QU'IL LUI RESTE
BEAUCOUP À APPRENDRE.

UN RELIGIEUX N'EN LIRA QU'UN ET
SERA PERSUADÉ D'AVOIR TOUT
COMPRIS.

- Le dogme du "programme génétique" n'est-il pas, paradoxalement, en partie influencé par le dogme biblique, voire créationniste du "livre unique" ?
- Voir la thèse du "gène égoïste" de Richard Dawkins ...

De Darwin au Darwinisme ...

Charles Darwin : « **L'évolution des espèces** » (1865)

- En réalité, certes une théorie, mais surtout des faits qui démontrent la matérialité principalement des « variations » des espèces (*cfr les becs des pinsons des Galapagos*) ;
- Au-delà des « faits » décrits, cette théorie :
 - semble enterrer la théorie de l'évolution de Lamarck, mais pour des raisons surtout « idéologiques » (*rejet absolu du concept de finalité qualifié de métaphysique*)
 - S'inscrit *dans un premier temps* dans la pensée politico-philosophique de Malthus en y expliquant l'évolution comme une lutte (compétition) pour la vie
- Cette théorie sur *certaines mécanismes* d'une évolution devenue une évidence scientifique deviendra le paradigme « *néo-darwinisme* » : théorie autant socio-politique que biologique ...

Du réalisme au *sur-réalisme* de nos représentations de la “réalité” : l'avertissement de René Magritte ...



copyright : C Herscovici

"A partir du moment où la démarche de décomposition analytique et de reconstruction synthétique ne permet plus de retrouver les propriétés du tout, elle perd son pouvoir explicatif et devient pratiquement inutile".

Pierre Delattre, CEA

Entreprendre une description systémique de l'organisation vivante, incluant le cancer

- Dans le domaine biologique, l'analyse systémique permet de structurer entre eux les différents niveaux d'organisation des états dits "vivants" de la matière (*moléculaire, cellulaire, tissulaire*) et de définir les caractéristiques globales de leur nature ;
- Il est alors possible d'intégrer ces caractéristiques dans une description qui intègre les dimensions de son embryo(onto)génèse, de sa phylogénèse (évolution) et de dysfonctionnements (cancer)¹.

(1) J. de GERLACHE & M. LANS, *Analyse systémique du processus multiphasique de la cancérogénèse chimique hépatique*. Thèse de doctorat en Sc. Pharmaceutiques, UCL, 1983.

La dimension systémique : Il y a évolution *vers* un “état de malignité” plutôt qu’évolution *d’une* cellule maligne.

- D'une manière générale la cancérogénèse est un processus lent, progressif et multiphasique dont la prolifération n'est qu'un aspect parmi d'autres ;
- Aucune cellule réellement maligne n'est détectable dans les premières phases.
- L' autonomie acquise par les cellules cancéreuses implique une multitude de modifications qui s'expliquent assez mal par une altération ponctuelle ;
- Si certains caractères de la malignité apparaissent dans de nombreuses cellules, seul un très petit nombre finit par se transformer complètement ;
- En particulier, **les foyers de cellules altérées perdent progressivement leur “appartenance sociale” et leurs fonctions “différenciées” .**

Les trois avancées majeures de cette révolution systémique de l'analyse des états complexes et organisés dits « vivants »

Cette approche complémentaire à la démarche analytique de l'organisation des états vivants et de la nature des processus permet de mettre en évidence trois de ses éléments fondamentaux jusqu' alors sous estimés :

1. La finalité dissipative de l'état vivant comme étant sa "*raison d'être*", paraissant à priori paradoxale ;
2. La nature intrinsèquement ago-antagoniste ou symbiotique de ces états organisés ;
3. La nature stochastique et probabiliste de l'expression génétique dans la multiplicité des mécanismes de régulation post- transcriptionnelle des éléments de la mémoire.

Au-delà de la matérialité de leur existence et de leur évolution , pour(quoi) les organismes vivants existent-ils ?

- Pour(quoi) les organismes vivants (*bactéries et virus, cellules, individus, espèces, sociétés humaines ...*) se battraient-ils juste pour "(sur)vivre" ?
- Pourquoi auraient-ils tendance à se perpétuer, s'adapter, et se complexifier en compétition ou en symbiose avec d'autres organismes ?

=> Cela ne va toujours pas de soi et ne renvoie pas à un questionnement métaphysique !



« Mais pour-*quoi* y a-t-il des arbres ? »

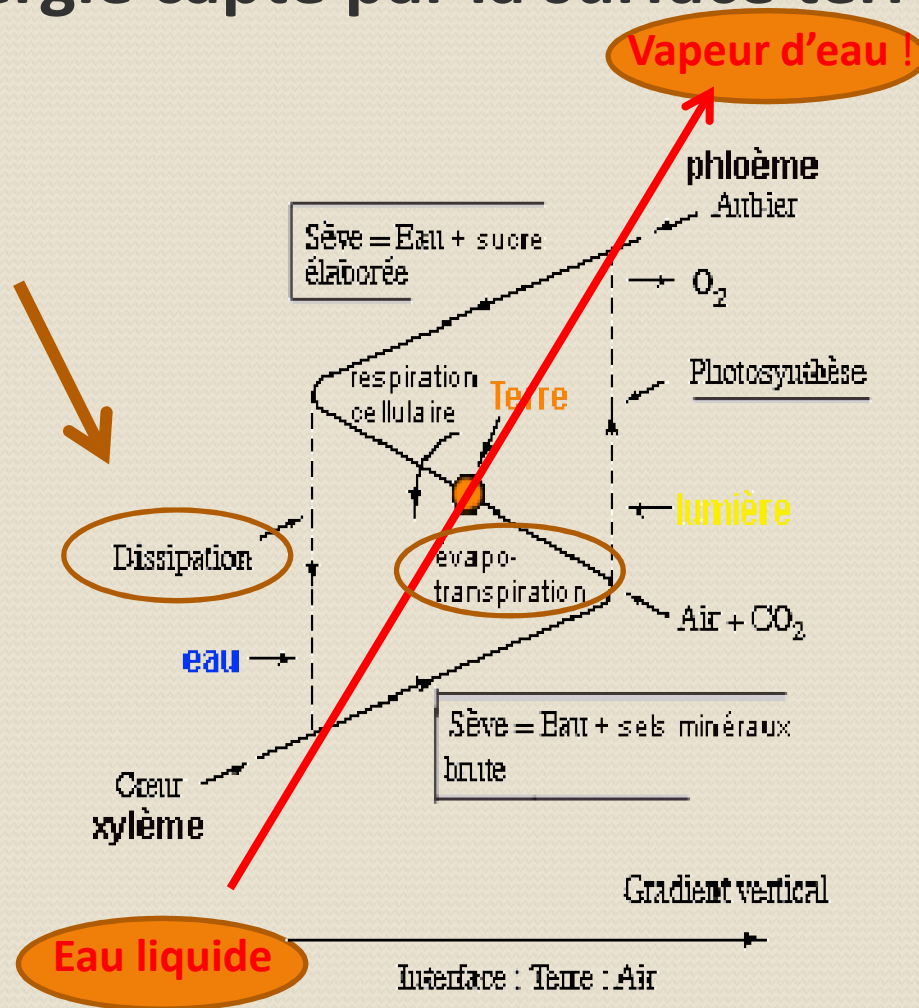
Pour maximaliser la dissipation de l'énergie captée par la planète terrestre !

- « On ne peut en tout cas - en considérant la plante - qu'admirer l'intuition d'Aristote en sa théorie des éléments : dans la plante on trouve les quatre éléments : terre, eau, air et feu (la lumière) ;
- La plante est un mixte cinétique de ces quatre éléments :
 - **la terre** fournissant l'axe de cette rotation,
 - **la lumière** fournissant l'énergie motrice,
 - **l'eau et l'air étant des fluides vecteurs de l'énergie mise en jeu .»**

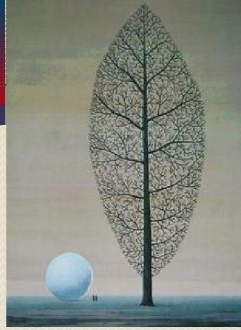


Un arbre d'une forêt tempérée évapore jusqu'à 500 L d'eau/jour soit 30 t/hectare .
La transpiration d'une surface plantée est équivalente à 6 fois l'évaporation d'un plan d'eau de même taille.

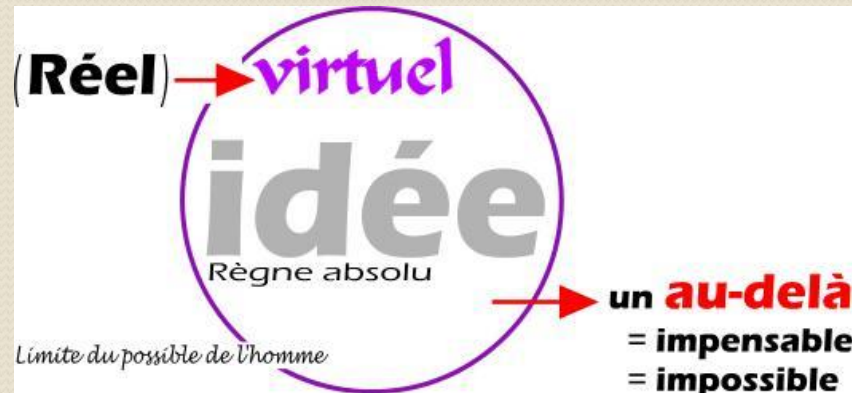
La fonction végétale : dissiper un maximum d'énergie capté par la surface terrestre



« *Ceci n'est pas un arbre* » ou un bel exemple de renversement « copernicien » !



L'eau ne « sert » donc pas principalement à
la croissance de la plante,
C'est la plante qui « sert » à l'évaporer !!



L'établissement des interactions au sein d'un système biologique : un phénomène de "socialisation"

- Dans un système vivant, la socialisation de l'individu est un processus permanent qui commence à la naissance et influe sur ses comportement, jusqu'à sa façon de mourir.
- Dans les organismes et les espèces vivants, la « mémoire » de l'organisation est assurée par le complexe épi-génétique.
- Dans les communautés humaines, les éléments issus de la culture n'ont 'pas eu le temps' d'être intégrés génétiquement.
- les divers "appareils idéologiques" (*famille, voisins, école, université, églises, armée, parti..*) servent à reproduire des stéréotypes (archétypes) acquis par les sens, la capacité d'analyse et l'expérience et à les transmettre comme facteurs de "socialisation" : ce qu'on appelle une "culture".



« Mais pourquoi y a-t-il des arbres ? »

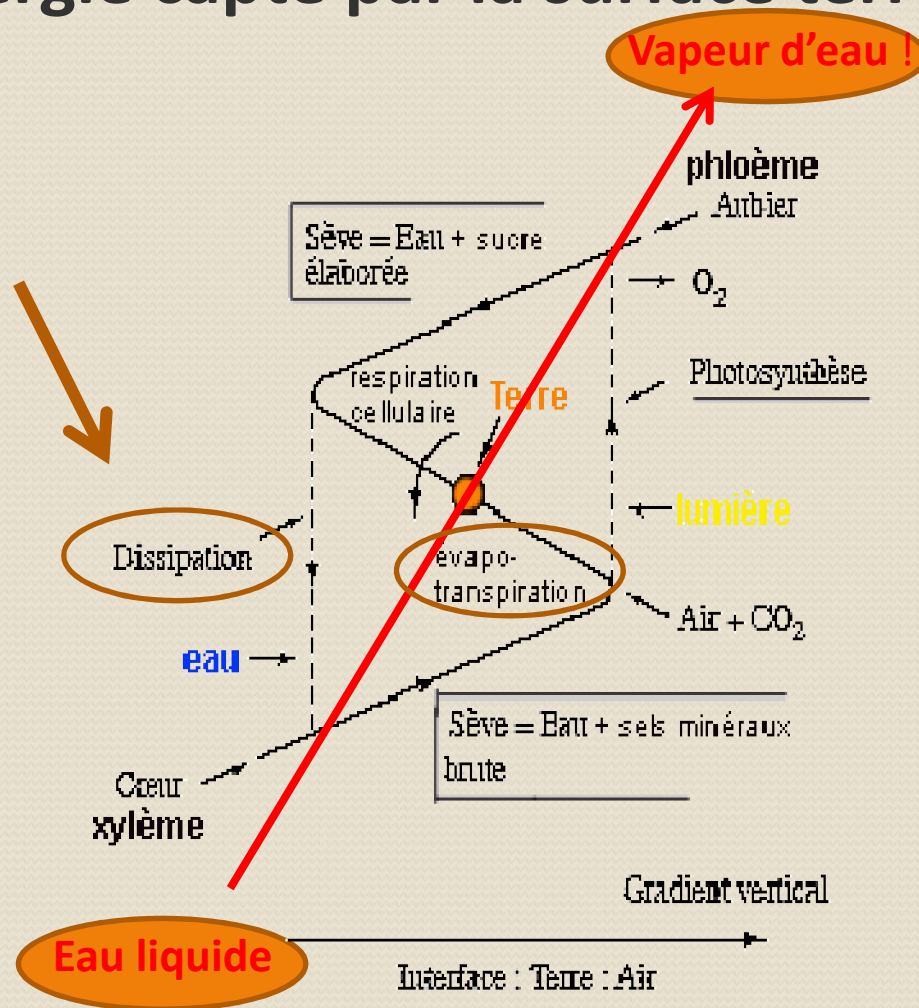
Pour maximaliser la dissipation de l'énergie captée par la surface terrestre !

- « On ne peut en tout cas - en considérant la plante - qu'admirer l'intuition d'Aristote en sa théorie des éléments : dans la plante on trouve les quatre éléments : terre, eau, air et feu (la lumière) ;
- La plante est un mixte cinétique de ces quatre éléments :
 - **la terre** fournissant l'axe de cette rotation,
 - **la lumière** fournissant l'énergie motrice,
 - **l'eau et l'air étant des fluides vecteurs de l'énergie mise en jeu .»**



Un arbre d'une forêt tempérée évapore jusqu'à 500l d'eau/jour soit 30t/hectare . La transpiration d'une surface plantée est équivalente à 6 fois l'évaporation d'un plan d'eau de même taille.

La fonction végétale : dissiper un maximum d'énergie capté par la surface terrestre



De Prigogine à Swenson & Dewar : le principe de production maximale d'entropie (MaxEP)



- Ilya Prigogine: “Une structure dissipative proche de l'équilibre est caractérisée selon Prigogine par une *vitesse **minimale** de production d'entropie* ”

Mais les structures biologiques sont *loin* de l'équilibre :

- Et ce qui caractérise une structure dissipative loin de l'équilibre, c'est au contraire le fait que dans sa phase de croissance et de maturité, un organisme est dans un état stationnaire caractérisé par un **taux maximal de production d'entropie** (Swenson, 1991, Dewar, 2003).
- Cet état étant favorisé et «sélectionné» par le fait même qu'il contribue à ce que le système loin de l'équilibre, au sein duquel émerge cette structure dissipative, atteigne le plus rapidement et efficacement possible son état d'équilibre et d'entropie maximale, conformément à la seconde loi de la thermodynamique.

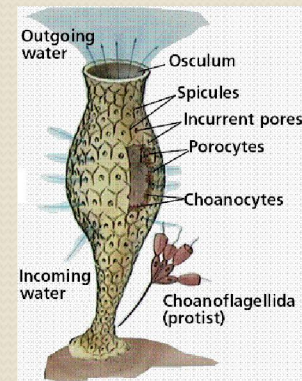
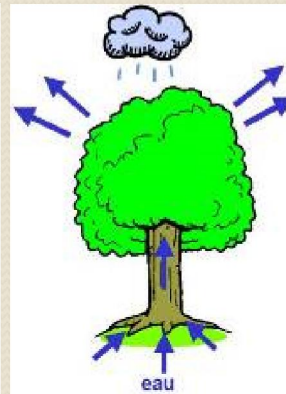
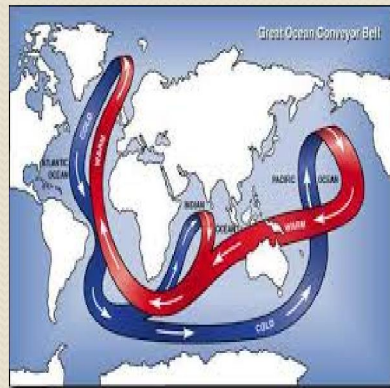


La dynamique du vivant : une dimension thermodynamique pourtant incontournable

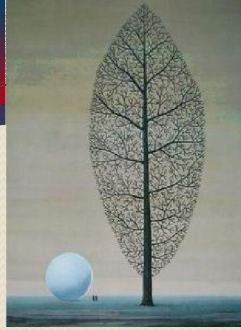
- En définissant les notions de "**structures dissipatives**" et de "bifurcation", Ilya Prigogine (1946) introduisit la possibilité de décrire l'apparition et l'évolution de systèmes macroscopiques complexes, physico-chimiques, mais aussi biologiques, voire sociologiques.
- Ces systèmes macroscopiques "localisés" sont nourris par le flux thermodynamique loin de l'équilibre du milieu qui les entoure.
- Prigogine décrit les conditions dans lesquelles de telles structures se forment spontanément et se maintiennent dans le temps.
- Elles sont le produit de processus autocatalytiques couplés générés par des interactions à longue portée (cfr A. Turing ...) ;
- Ceux-ci génèrent plus de catalyseurs qu'ils n'en consomment entraînant le phénomène de reproduction des cycles et l'évolution vers des états plus stables s'accompagnant d'une augmentation de leur complexité et de leur capacité dissipative.

MaxEP : des processus comparables à tous les niveaux d'organisation

- Localement, de la matière peut donc s'ordonner, s'organiser à l'échelle **macroscopique** pour favoriser la croissance du désordre entropique à l'échelle **microscopique** !!!
- Au niveau d'un point dit "**critique**", c'est un couplage de forces thermodynamiques qui va spontanément créer entre un grand nombre de molécules des interactions qui vont produire des structures résonantes "organisées" qui accélèrent et maximalisent la dissipation entropique de l'énergie ;
- Du cyclone à l'arbre, de l'animal à la cité, le principe est identique.



« *Ceci n'est pas un arbre* » ou un bel exemple de renversement « copernicien » !



L'eau ne « sert » donc pas principalement à
la croissance de la plante,
C'est la plante qui « sert » à l'évaporer !!

*Et vous, êtes-vous prêt à ne fut-ce qu'envisager
cette « autre réalité » ???*





3. Systèmes physico-chimiques dissipatifs et couples symbiotiques

- 
- *« Ces mystères qui nous dépassent, feignons d'en être les organisateurs. »*

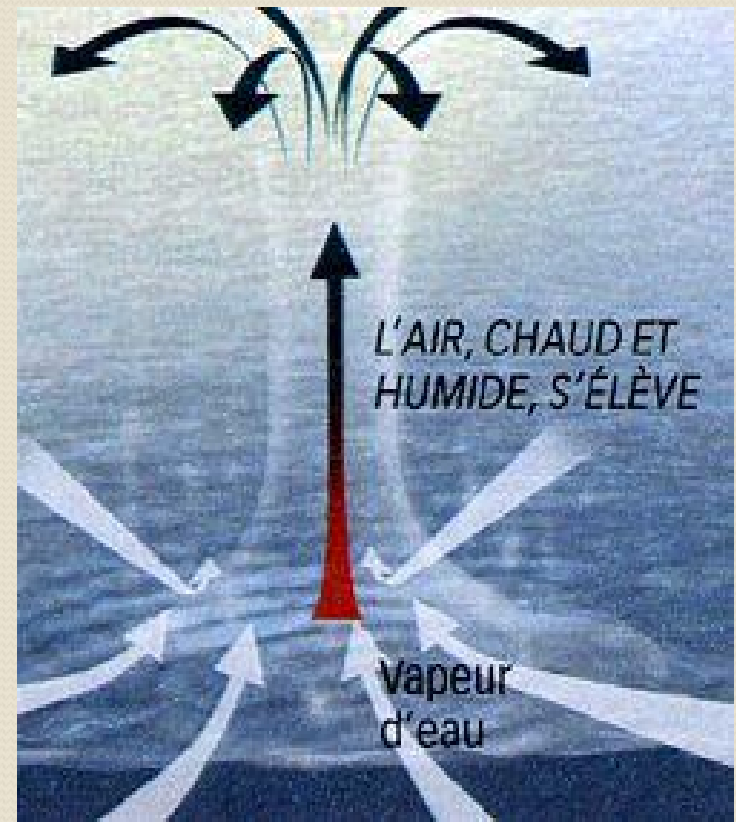
Jean Cocteau

- *« On pourrait dire que chaque être est construit (dans le plan phénoménal) comme une ellipse, sur deux foyers conjugués : un foyer d'organisation matérielle, et un foyer de centration psychique, - les deux foyers variant solidairement, dans le même sens. »*

Pierre Teilhard de Chardin

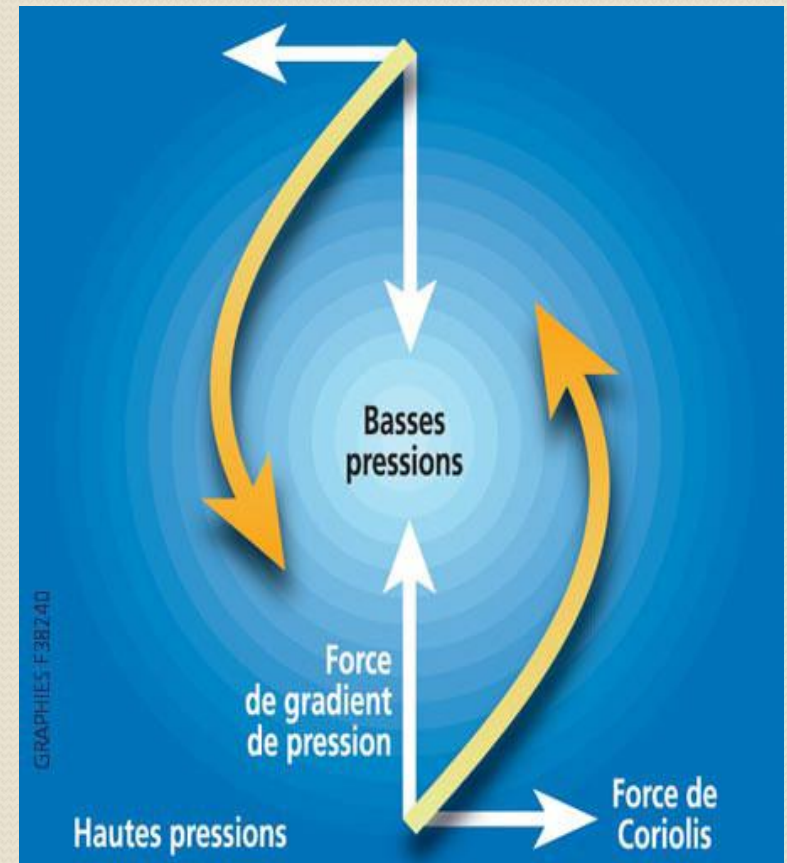
Les cyclones : dissiper la chaleur de l'océan

- Pour amorcer sa formation, le cyclone a au départ besoin d'air chaud et humide provenant d'une eau à au moins 26 degrés dans les soixante premiers mètres de profondeur.
- elle génère alors de l'air chaud et humide, qui s'élève (car plus léger !). La vapeur d'eau s'élève chauffée par le Soleil ;
- Du coup, la pression atmosphérique baisse. Par un effet de pompe, la vapeur d'eau est aspirée dans un mouvement ascendant ;
- Vers 9000 m d'altitude, les flux d'air se dispersent.

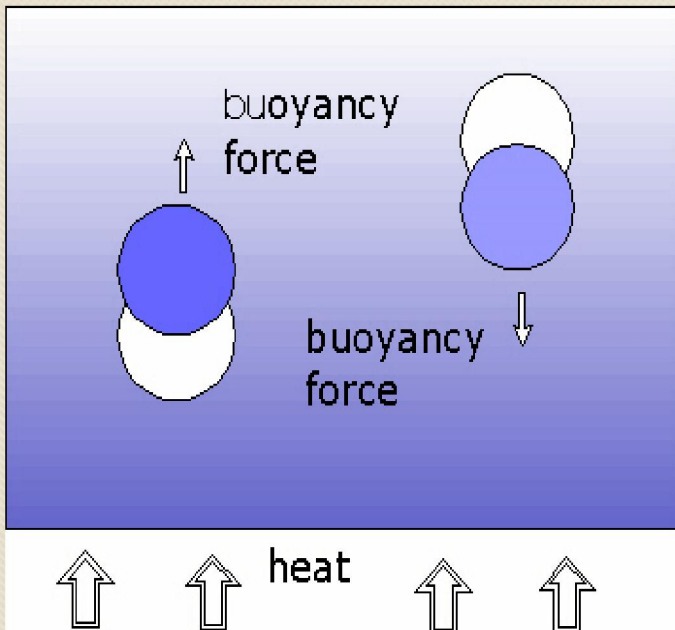
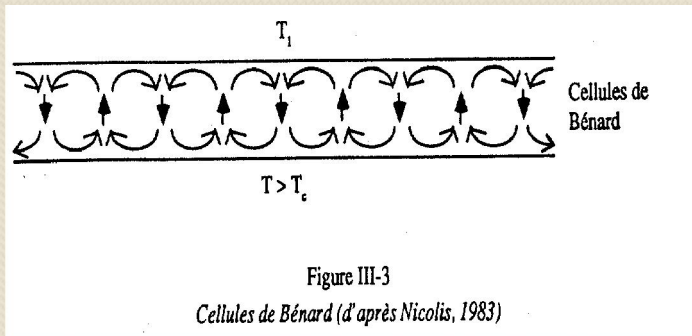


Le *moteur* du cyclone : un *couple (ago-antagoniste ?) de forces* dissipatives.

- En raison de la rotation de la Terre, une force de déviation circulaire, dite force de Coriolis, s'exerce sur les corps, et y compris l'air qui nous entoure, en mouvement à la surface du globe.
- Les flux d'air commencent alors à tourbillonner. Dès lors les vents s'intensifient, des vagues apparaissent, l'évaporation s'accroît encore formant des nuages (car plus en hauteur la vapeur se refroidit et se condense). L'immense tourbillon est donc créé...
- le cyclone vient de naître

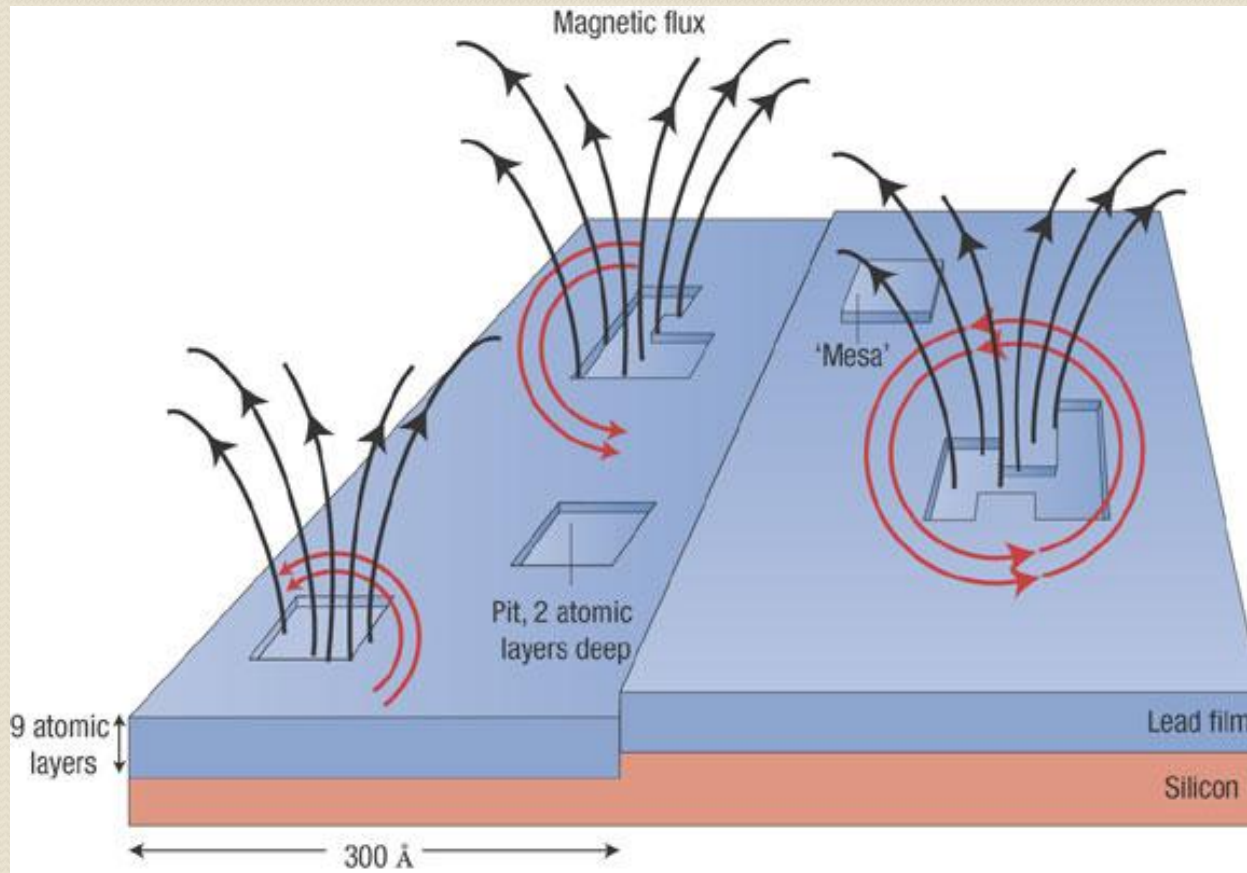


Les “cellules de Bénard- Raleigh”: exemple-type de couples de forces dissipatives



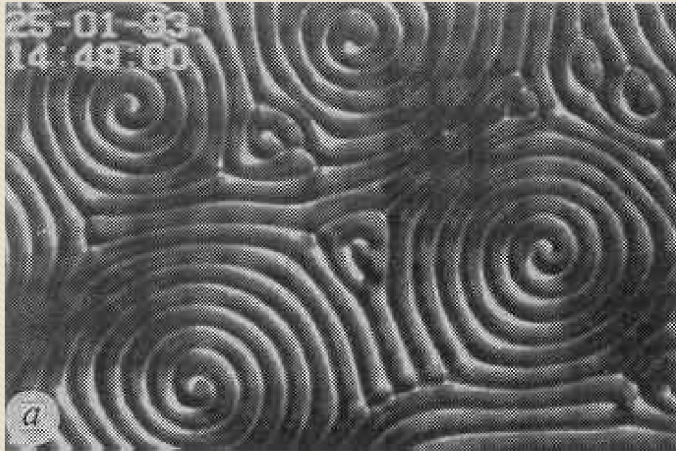
- La plaque chaude produit un flux thermodynamique et la plaque froide constitue un puits de dissipation ;
- le gradient de température créé induit d'abord une diffusion passive de chaleur ; la chaleur réduit aussi localement la densité spécifique qui, au dessus d'un seuil critique (Archimède), induit la convection du liquide ;
- Au contact de la plaque froide, la densité s'accroît avec la perte de chaleur et la gravitation ré-entraîne le liquide vers la plaque chaude

Couples dissipatifs dans un supraconducteur



<http://www.thunderbolts.info/forum/phpBB3/viewtopic.php?p=4795>

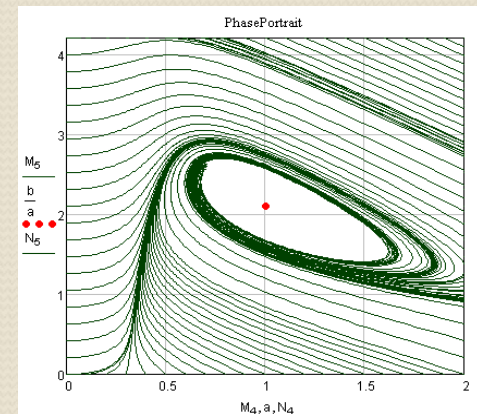
Exemples de processus de diffusions couplées



- En haut: des convections de type Bénard-Rayleigh. A gauche : dans une solution de SF_6 à proximité du point critique gaz-liquide ; à droite : dans une solution de silicone ;
- En bas à gauche : le vagues (bio)chimiques de la réaction de Belousov-Zhabotinsky ;
- En bas à droite : surface d'un corail.

Couplages chimio-diffusifs : le *Brusselator*

- Lefever (1968) calcula avec Ilya Prigogine les conditions d'une distribution stable pour **un système de réactions chimiques à “deux boîtes”** (le “Brusselator”) **et démontra les capacités “morphogénétiques” des processus de *couplage chimio-diffusifs*.**
- Si les frontières du système sont maintenues constantes, sous l'influence d'un courant (flux) thermodynamique, **le système évolue spontanément vers un état d'équilibre dynamique stationnaire.**
- En fonction de valeurs bien précises du système, et notamment des constantes de diffusion des produits entre les compartiments, certains de ces états seront oscillants alors que d'autres seront stables.
- Pour certains de ces états stationnaires loin de l'équilibre, Lefever montre que des perturbations ou des fluctuations, même plus importantes que celles qui les ont générées (*par exemple des variations de la vitesse réactionnelle l'un ou l'autre compartiment*), n'altèrent pas irréversiblement leur stabilité.



Couples dissipatifs et la notion de holon

- **Arthur Koestler** déjà, définissait une structure comme un holon à double face de Janus :
 - - une face tournée vers l'intérieur avec une finalité et donc une autonomie propres ;
 - - une face tournée vers l'extérieur avec un comportement externe qui s'intègre dans la finalité de la structure de rang supérieur constituant un environnement proche.
- « L'autonomie d'un holon doit être affirmée alors même que cette structure est emboîtée dans une structure de rang supérieur qui a sa propre finalité. »*

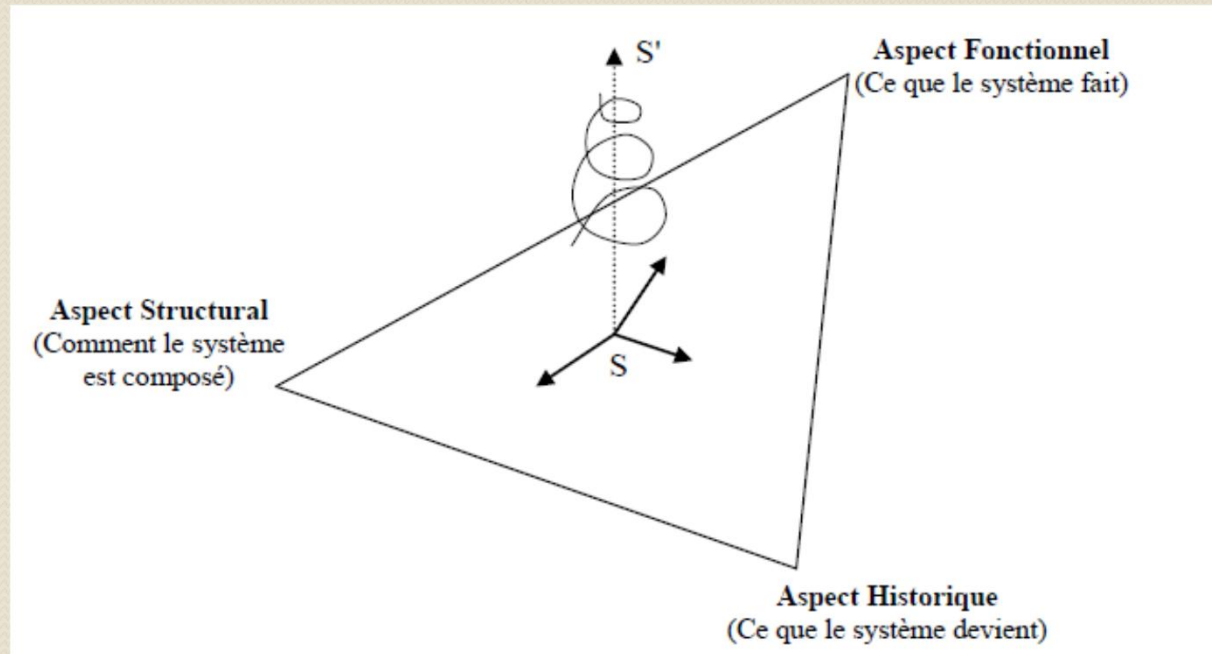
La conjonction de trois éléments majeurs constituent un Pôle d'Organisation Localisé (POL)

- 1.- un système loin de l'équilibre générant un flux thermodynamique traversant un milieu matériel (*moléculaire*) dynamique et topologiquement définissable ;
- 2.- des conditions susceptibles de créer et maintenir localement par résonance un couplage symbiotique de deux types de forces : (*gravité, affinité ou antagonisme chimique, électrique, ...*) dans ce milieu matériel .
- 3.- Au delà d'un seuil critique, sous l'effet d'interactions persistantes entre les éléments de ce milieu matériel **ces forces vont produire une rupture de symétrie et catalyser l'émergence d'un « état de supraconductivité dissipative » ;**
Produites par l'effet catalytique de la résonance du couple de forces : convection, diffusion ou réactions chimiques il émerge de ces interactions spatio-temporelles persistantes une organisation structurelle et fonctionnelle globale : le POL .



3. Symbioses dissipatives et couples ago-antagonistes des états vivants

La démarche systémique comme méthode d'appréhension des « états vivants » dissipatifs



L' Approche systémique : de quoi s'agit-il ?
par Gérard Donnadieu

Le MaxEP appliqué aux structures biologiques



Alfred Lotka

- Selon Prigogine et Wiame, chaque organisme commence son développement avec un haut taux spécifique de production d'entropie ;
- La croissance et la vie d'un organisme aurait constitué une **diminution** continue du taux spécifique de production d'entropie ;
- Mais ce qui caractérise les structures dissipatives de nature biologique à l'équilibre stationnaire, c'est de favoriser et de «sélectionner» les états caractérisés par un **taux maximal de production d'entropie** (Lotka 1922, Swenson, 1991, Dewar, 2003; Roddier, 2012).

=> Voilà identifiée la finalité (*locale*) des systèmes vivants au sein du flux thermodynamique (*global*) qui les génère ;

=> Voilà aussi le moteur ("*nécessité*") de leur évolution sélective vers plus de complexité : tendre vers les états plus dissipatifs les mieux "*adaptés*".

Accepter de coupler approches réductive et systémique...

- *« La systémique ago-antagoniste est au fond une science de la viabilité, qu'il s'agisse des sciences de la vie ou des systèmes artéfactuels. »*
- *« Toutes ces découvertes pourront être valorisées - quant aux inférences thérapeutiques - si la biologie moléculaire, science plutôt réductionniste, acceptait de faire couple, avec la science des systèmes et particulièrement celle des systèmes ago-antagonistes. »*

Elie Bernard-Weil

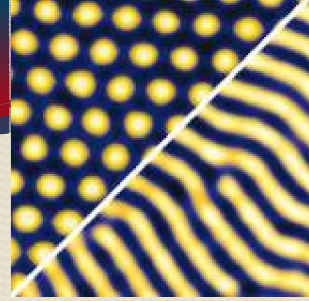




"La vie est le résultat d'une collaboration étroite ou, en d'autres termes d'un conflit entre deux facteurs, l'un extérieur, l'autre interne, dont il est illusoire de chercher à fixer l'importance relative puisqu'ils sont également impuissants l'un sans l'autre. »

Claude Bernard

Le modèle de Alan Turing (1952)



- Turing explique la morphogénèse par le phénomène spontané de « *brisure spontanée de symétrie* » ;
- La dynamique résulte du couplage entre des réactions chimiques et la diffusion des réactifs, dans un système alimenté en continu ;
- Les structures de Turing correspondent aux variations spatialement périodiques des concentrations des espèces chimiques ;
- Ceci n'est rien d'autre qu'un phénomène de résonance, bien connu dans l'étude des pendules et autres oscillateurs ;
- la solution de l'équation d'évolution ne nécessite ni patron préalable, ni prescription extérieure ;
- L'échelle spatiale des motifs est sans commune mesure avec les échelles moléculaires des processus sous-jacents, montrant le caractère émergent de leur formation ;
- Turing parle d'« ondes stationnaires » pour désigner les motifs, mais le terme ne doit pas prêter à confusion avec les équations d'onde décrivant la propagation du son ou de la lumière.

La cellule eucaryote, un système ago-antagoniste symbiotique au seuil et au cœur de la complexité biologique.

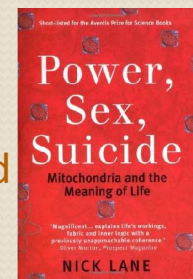
- *« Dans la moitié du temps accordé aux bactéries, les eucaryotes montèrent incontestablement la rampe de la complexité –*
- *ils ont développé des systèmes élaborés de membranes internes, d'organites spécialisés, de cycles cellulaires complexes (plutôt que de simple division cellulaire), le sexe, d'énormes génomes, la phagocytose, le comportement prédateur, la multicellularité, la différenciation, la grande taille,*
- *Et enfin les exploits spectaculaires de l'ingénierie mécanique: vol, vue, ouïe, écholocation, cerveaux, conscience.*

Les mitochondries : un instrument décisif de cette symbiose ago-antagoniste ?

- Il semble que toutes les cellules **eucaryotes** connues soit possèdent, soit ont eu (et ont ensuite perdu) des mitochondries:
 - « *Les mitochondries ne pouvaient être obtenues que par endosymbiose - une union de deux génomes dans la même cellule, un pas de géant dans l'espace génétique – et, sans les mitochondries, la cellule eucaryote complexe ne pouvait tout simplement pas évoluer.*
 - *Ce point de vue découle de l'idée que la cellule eucaryote s'est forgée dans la fusion qui a donné naissance aux mitochondries, et que la possession des mitochondries est, ou a été dans le passé, une condition sine qua non de la condition eucaryote. (...)*
 - *Le premier eucaryote est né de l'union entre deux procaryotes, un processus fondamentalement non-darwinien : il n'y a pas eu de mi-chemin. »*

Nick Lane. Power, Sex, Suicide - Mitochondria and the Meaning of Life.

Reader in Evolutionary Biochemistry, Department of Genetics, Evolution and Environment, University College London



La théorie de l'endosymbiose nucléo-mitochondriale

- Elle fut initialement proposée *par Konstantin Merezhkovsky* dès 1905.
- Dans les années 1920, *Ivan Wallin* suggéra que les chloroplastes et les mitochondries trouvaient leur origine dans des bactéries symbiotiques
- En 1967, *Lynn Margulis* suggéra que les mitochondries et des plasmides avaient évolué à partir de bactéries après que des cellules bactériennes eurent commencé à vivre en communautés interactives, progressivement symbiotiques.
- Les cellules résultantes donnèrent naissance aux cellules eucaryotes (pourvues d'un noyau) et ouvrirent la voie aux organismes pluricellulaires : champignons, plants et animaux.

On the origin of mitosing cells. Lynn Sagan, J Theoret Biol, 14-3 225–274, 1967

Read more: <http://www.biologyreference.com/Ce-Co/Cell-Evolution.html#ixzz32llqmV74>

Symbioses, hypercycles et l'émergence des cellules eucaryotes et des organismes pluricellulaires

- Les relations symbiotiques, mutuellement bénéfiques, peuvent fonctionner au niveau moléculaire sous la forme d'*hypercycles*, un ensemble de deux ou plusieurs espèces auto-réplicatives interconnectés dans un réseau catalytique cyclique.
- La superposition de ces phénomènes de catalyses croisées dans la réplication intègre les éléments constitutifs de cet hypercycle en un seul système qui produit un niveau de second ordre (ou plus) d'auto-catalyse non linéaire.
- L'ensemble des éléments de l'hypercycle sont donc en mesure de bénéficier, plus efficacement plus que tout élément individuel des ressources énergétiques existantes.
- En outre, les effets bénéfiques de mutations d'un élément quelconque sont alors répartis sur l'ensemble du système.

Emergence of symbiosis in peptide self-replication through a hypercyclic network. David Lee et al.
Nature **390**, 591-594 (11 December 1997)

Le rôle clé du couple mitochondries-noyau dans la différenciation cellulaire des organismes pluricellulaires

- Les mitochondries, non seulement déterminent la production énergétique cellulaire, possèdent leur propre ADN (*quoique "incomplet"*) **mais contrôlent aussi ce phénomène dit de mort cellulaire programmée ou apoptose** ("suicide cellulaire").
- Des éléments de plus en plus nombreux démontrent que les mitochondries jouent aussi **un rôle critique et déterminant dans l'émergence des organismes pluricellulaires**: reproduction sexuée et fertilité, taille des portées, adaptabilité, et **l'initiation et maintien de la détermination et la differentiation** des types cellulaires de leurs mouvements ;
- Et la nature des processus moléculaires en oeuvre rejoint ceux précédemment décrits, comme la diffusion de gradients de substances produites en hypercycles catalytiques : ATP, AMPcyclique, mais aussi **la nature probabiliste** de ceux-ci.

Une approche ago-antagoniste de l'état vivant : l'intégration de sa dimension symbiotique

- Développée par Elie Bernard-Weil, puis notamment par Pierre Bricage, cette approche permet d'intégrer, dans la ligne de Paul Portier, René Dubos et Lynn Margulis à la fois le problème de l'origine des organistes cellulaires (*centrosome*, *noyau*, *mitochondries*, *peroxysomes*), des bactéries Gram et rend compte de l'ancienneté des virus à ARN et des différences structurales évolutives entre animaux, champignons et végétaux.
- Elle a abouti plus opérationnellement à la définition des **7 caractéristiques fonctionnelles** nécessaires et suffisantes à partir desquelles il est possible de faire des modèles prédictifs sur le devenir ou le fonctionnement d'un réseau d'éléments intégrés dans un système organisé au travers d'une gouvernance définie par des lois systémiques invariantes.

Les 7 capacités fonctionnelles fondamentales d'un système ago-antagoniste, selon Pierre Bricage

- Tout système vivant, quel que soit son niveau d'organisation, possède :
 1. la capacité de mobilisation de la matière et de l'énergie ;
 2. la capacité de mettre en place et de maintenir une organisation interne ;
 3. la capacité de croissance ;
 4. la capacité de mouvement ;
 5. la capacité de réaction à des stimulations ;
 6. la capacité d'intégration à un milieu de survie, son écoexotope ;

Ces capacités lui permettent de mettre en place :

7. la capacité de survivre et de "se survivre" : la reproduction.

Pierre Bricage, 1984, 1986, 1991, 2000, 2003.

La dimension systémique de la symbiose cellulaire : dans ses propriétés de *solidarité* et sa *résilience*

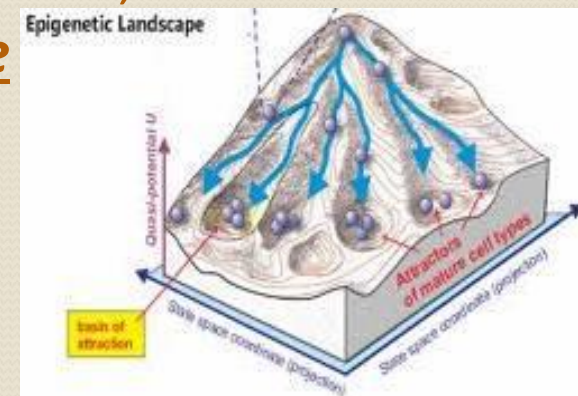
- Une cellule, animale ou végétale, est un écosystème formé par l'emboîtement et la juxtaposition de compartiments (les organites intra-cellulaires) qui ne forment plus qu'un ;
- Pour assurer sa résilience (survie), **il faut que chacun de ses acteurs survive** : “E PLURIBUS UNUM” : toute cellule est un ensemble de chaînes trophiques en inter-actions solidaires (avantages) et donc moins autonomes (inconvenients);
- Les flux de matière et d'énergie qui le constituent y fonctionnent en ***flux tendus où les aliments des uns sont les déchets des autres et réciproquement*** ;
- C'est ce que Pierre Bricage nomme des « **associations à avantages et inconvenients** » **réciproques et partagés** » ou *Associations for the Reciprocal and Mutual Sharing of Advantages and DisAdvantages* :
ARMSADA .

Voir : Les PRINCIPES ORGANISATEURS d' ÉMERGENCE des SYSTÈMES VIVANTS.
Pierre BRICAGE, GRECO Émergence , 11 février 2013



Structure et évolution thermodynamique d'un organisme pluricellulaire

- Comme développé par Zotin à la suite de Prigogine et Wiame, chaque organisme commence son développement avec un haut taux spécifique de production d'entropie.
- Deux états le caractérise alors :
 - un état final correspondant à l'équilibre thermodynamique ;
 - des états stationnaires provisoires qui peuvent être associés à la notion d'équilibre homéostasique ;
- Cet équilibre homéostasique évolue dans le temps en fonction des contraintes thermodynamiques et épigénétiques : ce sont les phénomènes de croissance et de vieillissement ;
- Il correspond assez au concept d'homéorhèse introduit par Conrad Waddington.



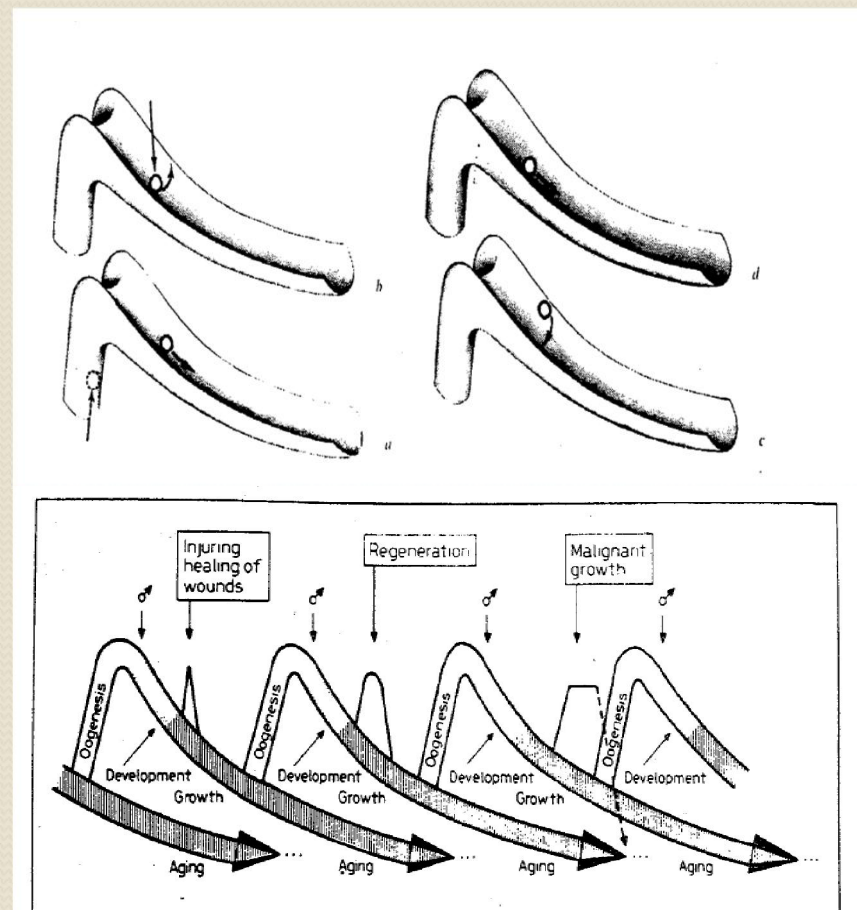
Déviations inductives et constitutives des états d'équilibres dissipatifs biologiques

- Deux types de déviations de ces états d'équilibre stationnaire peuvent être observées en réaction aux perturbations subies par les organismes vivants :

- **les déviations inductives**, résultant de la variation transitoire de facteurs physiologiques autour de l'état stationnaire d'**homéostasie**; c'est l'image du mouvement latéral de la bille sur les parois de la rigole ;

- **les déviations constitutives**, correspondant à une variation du mouvement vers l'équilibre final et donc de l'**homéorhèse** : C'est le mouvement de la bille vers le bas par rapport à la rigole (vieillesse), ou vers le haut (régénération).

Les mouvements hors de la gorge. décrivent les réactions pathologiques (cancer)



Déviations constitutives : leur dimension agoniste

- Alors que l'homéostasie relève de l'antagonisme, l'homéorhèse et ses **adaptation « constitutives »**) **correspondrait assez bien à la dimension agoniste du modèle de Bernard-Weil**, c'est-à-dire des phénomènes de coopération menant à la création de nouvelles solutions, et non plus au seul « conflit » entre les forces antagonistes ;
- Toutes deux sont nécessaires pour que les systèmes dynamiques organisés soient à la fois capables de survie et de d'évolution adaptative : à la fois gérés par – et gérant des processus d'équilibre et de croissance.
- Ce type *d'adaptation créative* correspond aussi aux bifurcations se produisant en réponse à des fluctuations et permettant au système dissipatif de conserver un état stationnaire imposé par la contrainte thermodynamique globale du système au sein duquel il émerge.

Mais différenciation n'est pas (seulement) régulation

- Les processus de régulation génétique observés chez les bactéries sont des processus de régulation réversibles ;
 - Ils ne suffisent pas à assurer les phénomènes de différenciation observés dans les organismes pluricellulaires ;
 - Toute une organisation propre aux cellules de ces organismes (*noyau, chromatine, régulation posttranscriptionnelle de l'expression des gènes, ...*) est fondamentale dans leur capacité à se différencier ;
 - L'analyse dissociative rend difficilement compte de cette complexité:
 - parce qu'elle ne considère que la dimension moléculaire et ignore cette dimension "cellulaire", "tissulaire" voire "microenvironnementale";
 - ce qui la rend incapable d'en appréhender méthodologiquement la dimension dynamique tant dans la phylogénèse que dans l'ontogénèse ou la cancérogénèse ; .
- => Il est indispensable de mieux identifier les principes d'organisation systémique qui ont permis l'émergence de ces caractéristiques propres aux cellules différenciées.**

La théorie ago-antagoniste comme racine des phénomènes d'organisation.



- Pour la science des systèmes ago-antagonistes, nous dit Elie Bernard-Weil , aucun terme unique ne peut, à lui seul, définir un thème de la science des systèmes.
- Sa théorie considère que tout phénomène émergent est constitué par un système comprenant au minimum deux éléments qui ne peuvent coopérer que s'ils ont des effets « opposés » : le cœur par exemple
- Mais il ne s'agit pas seulement de systole et de diastole propre à l'activité cardiaque :
 - jeu alterné des facteurs de croissance et des facteurs d'anti-croissance ;
 - facteurs qui mettent au repos ou activent le système immunitaire ;
 - rôle joué par le déséquilibre du couple formé par les corticostéroïdes et la vasopressine dans le développement des gliomes cérébraux ;
 - d'une manière plus générale, des régulateurs, hormonaux ou non, mettant en jeu les processus de stimulation ou d'inhibition.).
- Il semble qu'il n'y a pas en physiologie d'exceptions observables à cette règle.

Des couples de forces ago-antagonistes au cœur de la dynamique des systèmes complexes

- Elie Bernard-Weil introduit cette notion de **couple de forces** dont un des pôles produit des actions d'opposition sur une partie du récepteur de ces forces (**antagonisme**) et des actions de même sens sur une autre partie (**agonisme**).
- L'antagonisme détermine les valeurs relatives et l'agonisme les valeurs absolues de ces pôles ou forces :
 - une norme d'antagonisme assurant l'égalité de ces forces, au moins quand le système est au repos ;
 - une norme agoniste, prescrivant un certain degré d'intensité à ces forces en relation avec les circonstances.
- Il s'agit donc d'un **modèle d'équilibre** (homéostasie) et de croissance (ou de décroissance).
- **Cette notion dépasse donc celle du classique couple d'opposition ;** le clair et l'obscur des Présocratiques, le yin et le yang auquel on réduit parfois cette notion fondamentale du taoïsme...

Les systèmes ago-antagonistes : des états dissipatifs « normés ».

- Pour Elie Bernard-Weil, le modèle ago-antagoniste est **un modèle dissipatif**, du type de ceux étudiés par I. Prigogine dans le cadre de la thermodynamique loin de l'équilibre ;
- Cependant, il constitue un groupe à part, car il s'attribue des finalités d'**équilibration** par rapport à des **normes**.
- Équilibration, c'est **le résultat**, tandis que « loin de l'équilibre » fait seulement allusion aux mécanismes par lesquels opère l'équilibration (aussi bien que la déséquilibration) – qu'il s'agisse :
 - d'une équilibration asymptotique (fixe),
 - ou sous forme de cycle-limite (oscillante) ou même d'une dynamique chaotique

Dès lors, ce principe d'équilibration (homéostasie) d'un état autour de « normes » reflète la matérialité d'une forme locale de « *finalité relative* » par rapport à un état attracteur dissipatif global.

L'ago-antagonisme : au cœur des processus d'émergence et de complexité

- Le modèle ago-antagoniste implique une mutation du classique concept d'organisation ou de « complexité », notamment par la nécessité d'intégrer **que toute (auto)organisation est en réalité une hétéro-organisation irréductible à une causalité efficiente unique** du fait de la coexistence intrinsèque de deux pôles ago-antagonistes.
- Ils correspondent assez à la notion d'hypercycles qui seront évoqués plus loin.
- Que ce soient les couples *génotype - phénotype* (les gènes et les protéines régulatrices de l'activité des gènes), ou les couples *instruction – sélection*, comme dans les phénomènes d'hypermutations somatiques en réponse à des antigènes.
- Les systèmes ago-antagonistes constituent ce que Elie Bernard-Weil nomme un **non-modèle**, siège de ce qui n'est pas modélisable avec le modèle général, c'est-à-dire **le processus menant à l'émergence de la liberté, l'innovation, de la créativité** et de certaines formes de décision.

Réconcilier l'œuf et la poule : la "causalité circulaire"



- Des éléments expérimentaux qui illustrent cette notion de co-organisation ago-antagoniste dans la nature du système vivant mettent depuis longtemps déjà en évidence **l'absence de hiérarchie absolue de l'information dans l'organisation vivante.**
- Le développement de l'oeuf embryonnaire, par exemple, n'est pas exclusivement déterminé par l'information contenue dans le matériel génétique mais **aussi par le cytoplasme de l'oeuf dans lequel ce matériel se trouve.**
- Un noyau de cellule différenciée transplanté dans un oocyte se réadapte et retrouve la capacité d'assurer les phases de développement d'un embryon (John Gurdon, 1976; Prix Nobel de Médecine 2012)
- De même quand on transplante un noyau de cellule de mélanome dans un oocyte énucléé, le noyau s'adapte au cytoplasme (K.Hochedlinger, R. Jaenisch et al, 2004).

=> C'est l'ouverture vers l'ère "post-génomique"



Le vivant post-génomique (1/2)

"La prégnance du réductionnisme génétique, avec sa simplicité, est tellement forte qu'il constitue encore pour beaucoup un cadre dans lequel la totalité des phénomènes biologiques reste enfermée."

*"Le fameux dilemme de l'inné et de l'acquis n'est encore souvent conçu qu'en termes de génétique et d'environnement, en oubliant qu'entre les gènes et l'environnement **l'organisme contrôle l'activité des gènes au moins autant que ceux-ci contrôlent l'organisme.**"*

"C'est, entre autres, cet oubli des interactions réciproques et intriquées entre génotype et phénotype qui explique la recherche toujours recommencée de "la part génétique et de la part environnementale" de tel ou tel trait comportemental, malgré les mises en garde répétées sur son caractère absurde du fait de la non-additivité de ces interactions dans la plupart des cas."

Henri Atlan, 2011



Le vivant post-génomique (2/2)

"Des métaphores alternatives, dont celles que suggèrent les modèles d'auto-organisation et de systèmes dynamiques, permettent d'enrichir la théorie biologique en déplaçant le centre d'intérêt du tout génétique vers un jeu d'interactions plus subtil entre génétique et épigénétique."

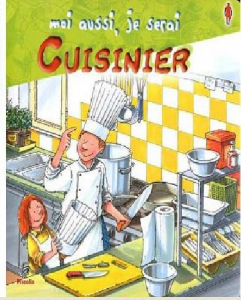
La notion de gène est devenue dépendante du contexte, avec une signification différente suivant qu'il s'agit de structure moléculaire, de physiologie cellulaire ou d'unité fonctionnelle sur laquelle a pu agir éventuellement la sélection naturelle au cours de l'évolution.

Le gène est devenu un « concept évolutif » et, comme le dit R. Burian :

« Il existe une réalité concrète (" a fact of the matter") à propos de la structure de l'ADN, mais il n'existe pas une seule réalité concrète à propos de ce qu'est le gène »

Henri Atlan, 2011

Une métaphore alternative de l'état vivant : le livre de recettes et le restaurant



- Quand on utilise un livre de recette, on applique rarement la recette intégralement : le cuisinier l'adapte aux équipements et aux ingrédients dont il dispose, à la quantité nécessaire, aux goûts de ses convives ;
- C'est la différence avec un "programme" informatique « Big Mac » qui ne peut pas 'improviser' en adaptant la recette prévue du "plat préparé" ;

Le plat final est une expression "*épigénétique*" de la recette

- Cette métaphore, nous la retrouvons pertinente à tous les niveaux des processus (auto-organisés) au travers des phénomènes de "feedback", de "bifurcations" : les cellules, organismes, espèces, les sociétés humaines, ... sont le produit de "*cuisiniers épigénétiques*", pas seulement de "*livres de recettes génomiques*" même si celles-ci sont « essence-tielles »;
- Autrement dit, l'environnement influence *l'optimisation* de l'information et les processus d'organisation "relativisent" en partie celle-ci en fonction de l'état de l'attracteur dissipatif ;
- C'est la raison pour laquelle une description "réductionniste" seule est insuffisante et impose de la compléter de la dimension spatiale et dynamique qu'offre une analyse systémique.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires : l'épigénétique par delà la génétique

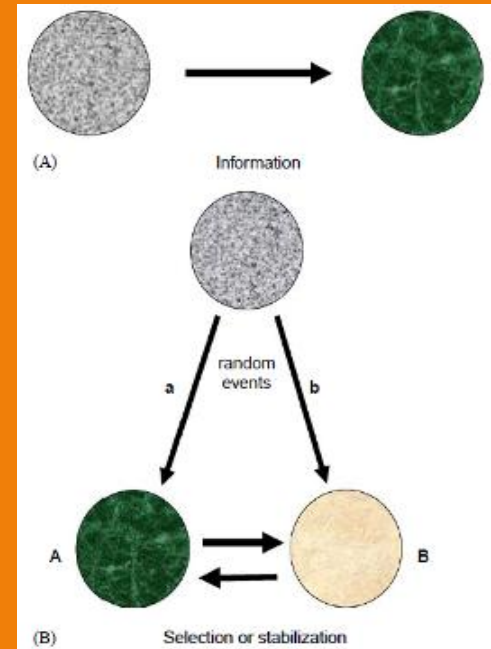
- Le modèle d'évolution de Lamarck, qui a précédé celui de Darwin, intégrait déjà ces composantes : une tendance naturelle à se complexifier mais aussi l'influence des conditions d'existence externes (attracteurs) qui permettent et déterminent par sélection la diversification des espèces.
- L'accumulation de données depuis les années 90 impose progressivement cette révolution post-génomique et l'abandon de la vision du "gène égoïste" au profit de celui de "cellule altruiste" :
La vie, c'est dès lors la perpétuation de la lignée cellulaire et pas seulement des molécules qui la constituent.
- La cellule "altruiste" annonce le retour à la **biologie cellulaire** au-delà et intégrant la *biologie moléculaire* :

C'est tout l'enjeu de la révolution post-génomique qui se déroule !



La différenciation cellulaire : un processus probabiliste mais reproductible !

- Pour J.J. Kupiec les cellules peuvent se différencier spontanément lors d'événements aléatoires et les interactions cellulaires interviennent secondairement pour canaliser et stabiliser les cellules dans des états de différenciation adéquats.
- *Il est erroné, dit-il, de penser qu'un phénomène dépendant d'un événement aléatoire n'est pas reproductible : il est reproductible statistiquement.*
- Lorsqu'on observe des populations comportant un très grand nombre de cellules, comportant elles-mêmes un très grand nombre de molécules, le comportement global de la population semble déterministe, alors que les événements sous-jacents sont aléatoires.



(A) Instructive (or determinist) model of cell differentiation.

(B) Selective (or Darwinian) model

According to whether the random event *a* or *b* occurs, the cell differentiates into type *A* or *B*.

La "plage en été" de Paul Weiss



Au sujet de la reproductibilité globale et macroscopique malgré la variabilité microscopique, J.J. Kupiec évoque l'exemple imaginé par le biologiste Paul Weiss (1973) d'une plage fréquentée par des après-midis d'été :

- Chaque après midi, celle-ci sera caractérisée par une répartition des personnes dont la densité sera plus élevée au bord de l'eau, autour des restaurants ou d'autres attractions ;
- **Ce sera chaque jour la même chose et pourtant jamais deux fois ce ne seront exactement les mêmes gens aux mêmes endroits ;**
- Parfois, la prolifération est telle que la plage n'est plus organisée, comme dans le cas d'un cancer ;
- Paul Weiss montre aussi que l'analogie n'est pas fortuite: les affinités entre les personnes, les corps hydrophobes bord de la masse hydraulique, les distances entre les l'attire pour les nutriments,...



La modélisation des processus stochastiques dans l'embryogénèse et la cancérogénèse

Modeling embryogenesis and cancer: an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependence of cells for proliferation

Bertrand Laforge^a, David Guez^a, Michael Martinez^b, Jean-Jacques Kupiec^{c,*}

Progress in Biophysics and Molecular Biology 89 (2005) 93–120

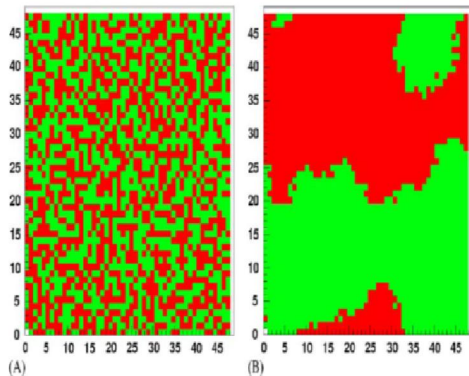
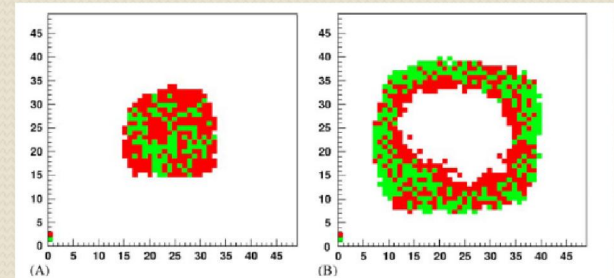
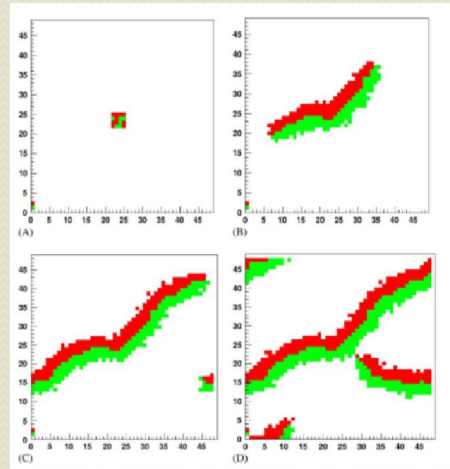
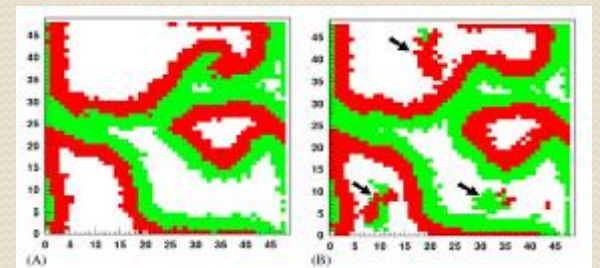


Fig. 3. Simulation of Model 1. Here and in all the following experiments presented in this article, the values of the parameters were identical for both cell types and S molecules. It has been checked that all the A/B cells symmetric structures are statistically equally distributed for all the results. (A) $R_d = 0.15$, $R_s = 5$, $Q_{\text{auto}} = 0$, $C_0 = 4$, $L = 1.4$, $\beta = 1.1$; (B) $R_d = 0.15$, $R_s = 5$, $Q_{\text{auto}} = 1$, $C_0 = 4$, $L = 1.4$, $\beta = 1.1$.



Influence of the rate of synthesis of S molecules.



A modification of C_0 causes cancer-like growth.

Conséquences pour l'ontogénèse ...

- Pour l'onto(*embryo*)genèse, il y a nécessairement à chaque étape une sélection parmi l'ensemble des structures potentielles ;
- Cette sélection parmi toutes ces potentialités constitue un processus ouvert au cours duquel s'élabore un individu auto-organisé ;
- Plus qu'à la simple présence ou absence d'un "inducteur", les structures (gènes, protéines, cellules) sont sensibles à **des variations de concentrations (gradients) ago-antagonistes** de celui-ci dans le milieu (*cytoplasme, cellules, tissus*) et répondant aux **lois de la diffusion** (*cfr A.Turing*) ;
- L'origine de ces gradients présuppose une hétérogénéité initiale, telle celle de l'œuf fécondé ou celle induite par les membranes cellulaires ;
- L'ensemble de ces processus stabilise les structures émergentes appropriées par le biais de mécanismes internes de régulation mito-nucléaires, notamment (post-)transcriptionnelles (*ADN-ARN-protéines*).

Au-delà des modèles "instructifs", l'intégration de modèles de « hasard-sélection » ... ago-antagonistes

- *"Ce que l'on met progressivement en évidence⁽¹⁾, ce n'est pas la spécificité des réactions sur le modèle instructif "clé-serrure" mais des paramètres quantifiables : les constantes cinétiques d'équilibre."*
- Ces paramètres donnent une estimation de la vitesse d'association des molécules et de la stabilité du complexe qui en résulte.
- Toutes les molécules peuvent interagir entre elles et dans des réactions couplées avec des constantes cinétiques plus ou moins fortes : dans les cas extrêmes, certaines molécules ont une très forte tendance à s'associer et d'autres, une très faible.
- Ces faits entraînent deux conséquences majeures :
 1. celle d'abandonner une vision statique du monde pour adopter une conception dynamique privilégiant les couples ago-antagonistes dissipatifs;
 2. celle d'abandonner aussi une description (purement) qualitative ou déterministe (spécifique) de l'expression des caractères. »

(1) : J.J. Kupiec, L'ontophylogénèse, 2012 ; voir aussi Li & Wang 2012; Feng and Wang, 2012

L'hétérogénéité probabiliste dans la réalité biologique

- La descendance d'une cellule souche est composée d'un mélange de cellules souches et de cellules différenciées qui ne peuvent plus se multiplier ;
- Dès 1964 on⁽¹⁾ observe une variabilité dans le nombre de cellules souches et de cellules différenciées présentes dans les colonies.
- Cette variabilité est compatible avec un modèle probabiliste dans lequel les cellules souches ont une probabilité différente de se différencier à chaque division cellulaire ;
- De même, en culture, les différences de vitesse de différenciation des cellules d'un mélanome peuvent être décrites par un modèle probabiliste ;
=> Le nombre de cellules d'un type donné (*correspondant à certains gènes exprimés*) dépend directement de la chronologie d'expression des gènes : plus la probabilité de transition vers un gène est grande, plus il y aura de cellules l'exprimant au sein d'une population, et inversement.
- La modélisation d'attracteurs stationnaires stochastiques impliqués dans l'équilibre des cellules souches et du rôle de *couples* « *ago-antagonistes* » de régulateurs de pluri-potentialité (*Oct4, Sox2 et Nanog*) progresse maintenant assez rapidement².

(1) J. Till *et al* "A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells » PNAS. (USA), 1964, 51, p. 29-36

(2) .Zhang & Wolynes, PNAS, June 2014

**5. Retour à la cancérogénèse :
la rupture d'un équilibre ago-antagoniste ?**



*Le modèle ago-antagoniste (mathématique) possède **deux états d'équilibration : physiologique** (les normes sont respectées), et **pathologique** (le modèle fonctionne toujours mais a « choisi » de mauvaises normes).*

Elie Bernard-Weil

Le constat de Robert Weinberg : cruel mais lucide (2)

- « *Un demi-siècle de recherche sur le cancer a généré un énorme ensemble d'observations sur la maladie , mais il n'y a toujours pratiquement pas de compréhension de comment la maladie est initiée et progresse jusqu'à son issue mortelle.* »
- " *Comme un chercheur sur le cancer en particulier me l'a dit à l'époque " **il ne faut jamais confondre recherche sur le cancer avec la science !** ».*
- « *... mais **heureusement, moi et d'autres. n'avons pas été perturbés par ces faits contradictoires (!!!)** (...) : peut-être mes collègues et moi n'aurions-nous jamais poursuivi nos travaux si nous avions su comment les choses s'avèreraient être si compliquées.* »

Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again

Boucler la boucle - De l'infinie complexité à la simplicité et retour au point de départ.

Robert A. Weinberg, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cell 157, 267-271 - March 27, 2014

Le constat de Robert Weinberg : cruel mais lucide (3)

- « Deux notions, qu'un simple petit nombre de gènes suffirait pour **transformer des cellules en cellules cancéreuses**, et que toutes les cellules de mammifères suivraient le même ensemble de processus génétiques au cours de la transformation néoplasique **ont été mis en cause.** »
- « L'un des fondateurs de ce champ d'investigation – a rejeté lui-même **cette ruée vers l'or oncogène du milieu des années 1980 comme étant un acte de folie**, un effet d'entraînement nous incitant, comme une bande de lemmings, à nous précipiter en masse au bas d'une falaise . »
- « Ce fut une leçon utile, au moins pour moi . J'en suis venu à comprendre que **les opinions bien ancrées de professeurs de haut niveau largement respectés doivent être pris avec de grosses pincettes.** »

Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again

Boucler la boucle - De l'infinie complexité à la simplicité et retour au point de départ.

Robert A. Weinberg, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cell 157, 267-271 - March 27, 2014

La cancérogénèse : la réalité systémique d'un processus dynamique et multiphasique (1)

1980 : plusieurs phases étaient déjà distinguées dans la transformation maligne :

Initiation : un événement impliquant une ou plusieurs altérations génétiques¹. Elle est rarement suffisante pour qu'un cancer se développe ; elle est irréversible ou très prolongée.

Promotion : des lésions initiales ; elle peut être réversible dans les premiers stades. Des agents "promoteurs" ne sont pas nécessairement cancérogènes par eux-mêmes ;

Progression : impliquée dans de nombreux cancers, cette phase pourrait refléter l'expression d'une instabilité génomique ou la sélection clonale de cellules présentant des lésions supplémentaires.

(1) : pas nécessairement une simple mutation,

La cancérogénèse : la réalité systémique d'un processus dynamique et multiphasique (2)

- L'analyse systémique du processus avait cependant déjà abouti à une description révisée : **le concept R(DD)T**. Il consiste à décomposer le processus de cancérogénèse en quatre phases fonctionnelles distinctes :

1. Rupture

Phase initiale induite par un agent cancérogène assimilée à une rupture des structures (épi)génétiques responsables du maintien de l'homéorhèse, comme le couple mito-nucléaire. Celle-ci ne persiste que si il y a prolifération des cellules au moment de cette agression.

Jacques de Gerlache, Marc Lans et Marcel Roberfroid. La cancérogénèse et la dynamique de l'organisation biologique : l'apport d'une description systémique dans l'analyse et la compréhension du processus. dans **AUTO-ORGANISATION ET APPROCHE SYSTEMIQUE DES PRATIQUES DE RECHERCHE**, Presses Universitaires de Namur, 1986

La cancérogénèse : la réalité systémique d'un processus dynamique et multiphasique (2)

2 et 3. Déstabilisation/Désorganisation

Ces effets combinés sont associés à la phase de croissance sélective des cellules altérées et à une **désorganisation** progressive du tissu altéré. Celle-ci favorise l'accentuation de **la déstabilisation** de l'équilibre cellulaire et homéorhésique. L'effet « promoteur » exercé de façon chronique par certains facteurs maintient cette désorganisation, amplifie la déstabilisation jusqu'à un point de rupture ;

4. Transformation

Les structures assurant le maintien de l'homéorhèse sont altérées au point que les déviations constitutives ne sont plus suivies d'un retour à l'équilibre : certaines cellules sont libérées de ces contraintes et échappent au vieillissement et à la régulation de croissance. Une nouvelle structure autonomisée (la tumeur) s'établit et puise son énergie dissipative dans l'organisme dont elle s'est "autonomisée".

L'importance croissante attribuée aux perturbations des mitochondries et de l'équilibre ago-antagoniste mito-nucléaire.

- Il a été observé que les maladies humaines affectant une large gamme d'organes pourraient résulter de défauts systémiques dans le métabolisme de l'énergie ;
- D'autre part, il est constaté aussi que des maladies héréditaires humaines pourraient résulter de mutations spécifiques aux ADN mitochondriaux.
- Ces avancées dans le domaine de la biologie et de la génétique mitochondriales permettent d'aborder plus systématiquement sur le plan biologique et (épi)génétique la complexité des maladies liées au vieillissement et au cancer.

Fonction mitochondriale et carcinogénèse

- Des expériences récentes de transfert mitochondriaux appuient les conclusions générales des expériences de transfert de matières nucléaires déjà évoquées (*John Gurdon*):
 - Le phénotype tumorigène est supprimé lorsque des mitochondries normales sont transférées dans le cytoplasme de cellules tumorales;
 - D'autre part, la tumorigénicité est augmentée réduite lorsque les mitochondries tumorales sont transférées dans un cytoplasme de cellule normale;
 - La tumorigénicité est augmentée lorsque des noyaux des cellules non tumorigènes sont combinés avec le cytoplasme de cellules tumorales;
- Ces résultats suggèrent en outre que la cancérogénèse est plus dépendante de la fonction mitochondriale que des types de mutations observés dans le noyau cellulaire.
- Elles confirment l'importance de l'équilibre ago-antagoniste mito-nucléaire dans la physiologie et les pathologies
- Elles rejoignent l'opinion ancienne de Darlington (1937) que les cellules tumorales proviennent d'anomalies du cytoplasme plutôt que de défauts dans le noyau.

Le passage de la respiration à la glycolyse

- Otto Warburg, dès les années 1920, a lié le métabolisme de l'oxygène via la phosphorylation oxydative mitochondriale (respiration), mais pas celui via la fermentation, à la morphogenèse, la considérant comme une condition *sine qua non* de la différenciation cellulaire et du développement de formes de vie supérieures.
- Il avait aussi observé que les cellules tumorales dévient leur flux métabolique vers la glycolyse ; Ces cellules adoptent un comportement « *parasitique* » en augmentant une composante essentielle de leur capacité à piéger le glucose de leur environnement et du sang de l'organisme -hôte ;
- Ceci permet leur survie lorsque l'oxygène est limitant tout en fournissant une « *friche moléculaire* » autour de la tumeur, par lequel l'acide lactique libéré par la glycolyse empoisonne l'environnement extra-cellulaire et favorise les métastases ;
- Ce passage en glycolyse provoquerait selon Warburg la dédifférenciation cellulaire qu'est le cancer, même si certains chercheurs soutiennent que ce changement est juste une adaptation à l'hypoxie dans les tissus cancéreux .

Dysfonctionnement mitochondrial et mito-nucléaire : cause ou conséquence de la cancérogénèse ?

- Pour Seyfried et al, toutes les principales caractéristiques du cancer, notamment l'instabilité génomique peuvent effectivement être liés directement ou indirectement à l'un dysfonctionnement de la respiration et de la fermentation de compensation au sein de la cellule tumorale ;
- Les cellules entrent en prolifération en conséquence de la perte de contrôle de la respiration cellulaire au profit de la fermentation glycolytique et de la perte de la capacité d'apoptose ;
- Le fait que la prolifération incontrôlée liée à la fermentation était la forme dominante du métabolisme énergétique au cours de la période de l'histoire où l'oxygène était absent de l'atmosphère terrestre suggère ainsi la réactivation de gènes « archaïques » au sein de cellule souches.

Le rôle des radicaux libres dans l'équilibre du couple symbiotique mito-nucléaire et l'apoptose.

- Les mitochondries exercent leur influence au travers du couple qu'elles constituent avec le noyau cellulaire.
- Du fait même de la biophysique des chaînes mosaïques respiratoires qui régule le transfert des électrons mitochondriaux, il existe un «commutateur» entre vie et mort cellulaire– soit entre une respiration efficace et l'apoptose **réglé par les mitochondries**.
- Le taux de fuite de radicaux libres formés au niveau de la chaîne de transfert de l'énergie est au cœur de ce commutateur: un seuil bas de déclenchement de ce commutateur correspond à un bon équilibre du couple mito-nucléaire :
 - En dessous du seuil, les fuites de radicaux libres induisent une biogenèse mitochondriale ;
 - au-dessus du seuil, la grande fuite de radicaux libres trahit un mauvais équilibre du couple mito-nucléaire et déclenche l'apoptose et donc l'élimination des cellules concernées, et, par extension, des organismes ayant un mauvais équilibre mito-nucléaire.

Un taux élevé de fuite de radicaux libres : des avantages et inconvénients ago-antagonistes.

- En début de vie il se traduit par une fécondité élevée, de grandes portées et une plus grande adaptabilité, ainsi que des signaux qui optimisent la synthèse d'ATP ;
- Mais cela a des coûts plus tard dans la vie, notamment un taux rapide de vieillissement et la maladie comme le suggère la théorie de « pléiotropie antagoniste » de Williams en faisant valoir que certains gènes peuvent avoir des effets pléiotropiques et antagonistes, certains bénéfiques (agonistes ?), d'autres nuisibles (antagonistes).
- Les gènes qui favorisent la réussite sexuelle ont plus de chance d'être sélectionnés, même si ils produisent des effets néfastes plus tard dans la vie, lorsque l'effet de sélection est plus faible.
- Cependant, très peu de gènes antagonistes / pléiotropiques semblent avoir été identifiés. Et c'est à un autre niveau que celui du seul gène que se définirait donc cet équilibre.

Ago-antagonisme :

du modèle au « non modèle » d'émergence.

- Le modèle implique une mutation du classique concept d'organisation ou de « complexité » : **toute (auto)organisation est en réalité une hétéro-organisation irréductible à une causalité efficiente unique** du fait de la coexistence intrinsèque de deux pôles ago-antagonistes ;
- Que ce soient les couples *génotype - phénotype* (les gènes et les protéines régulatrices de l'activité des gènes), *instruction – sélection* (dans les phénomènes d'hyper-mutations somatiques en réponse à des antigènes) ou le couple mito-nucléaire ;
- Les systèmes ago-antagonistes constituent ce que Elie Bernard-Weil nomme un « **non-modèle** », siège de ce qui n'est pas modélisable avec le modèle général, **c'est-à-dire le processus menant à l'émergence** de la liberté, l'innovation, de la créativité et de certaines formes de décision.

« Ce sont des processus "au-delà" (au-delà **de l'espace, au-delà du temps**), **c'est-à-dire "émergents"**, qui "concilient" violence, compétition, coopération, ago-antagonisme, tout en **respectant des lois d'échelle.** »

6. En guise de conclusion : l'ago-antagonisme : un modèle d' « altruisme cellulaire »

Pour un couplage ago-antagoniste de la démarche analytique et de la démarche systémique ...

- Mieux intégrer les dimensions ago-antagoniste et dissipatives dans le cadre de la théorie des systèmes lui permettrait de mieux intégrer tous les résultats de l'observation expérimentale, tant physiques que thermodynamiques, physio-pathologiques autant que sociologiques. ..
- Une théorie de l'organisation du vivant (*et de son dysfonctionnement*) (re)construite sur cette base devait être mieux à même de rendre compte de sa réelle nature, de ses limites et de ses dysfonctionnements.
- Cela ouvrirait notamment la voie au concept **d'altruisme cellulaire**, allant bien au-delà de la conception réductrice du « gène égoïste ».

L' ago-antagonisme : tout simplement l'essence d'une empathie systémique? ...

L'empathie, ne serait-ce pas, « *tout simplement* », l'expression de la propriété issue de la nature intrinsèquement ago-antagoniste de tout système composés d'éléments (individus) en interactions dissipatives ?



Pol, Jean-Michel Folon

En acquérant une nouvelle autre dimension lorsque ces interactions deviennent mentales et culturelles et qu'en émerge un « état de conscience » ?



Merci de votre attention !