

## Seulement l'ADN? VRAIMENT?

### Prologue

Depuis 50 ans, depuis la découverte du code génétique (information), l'ADN a dominé le courant principal de la biologie et on a considéré que la séquence des bases dans le code définissait la fonction biologique grâce à des produits actifs, essentiellement des protéines, issus de la transcription à partir de ce code. Je soutiens ici que cette hypothèse a été à courte vue et qu'un bon procès peut être fait pour la nécessité de l'implication d'une deuxième source indépendante d'information dans la traduction du génotype en phénotype cellulaire (fonction biologique).

### Partie I: La divinisation de l'ADN

Maintenant que la célébration des anniversaires de Darwin est derrière nous, il semble que le moment soit opportun pour faire le bilan de notre compréhension intellectuelle de la biologie. Pour ceux qui sont familiers avec la théorie de l'évolution par la sélection naturelle, les nombreux documentaires et articles sur Darwin de l'année passée n'ont apporté que peu de nouveautés. Mais ce qui a été impressionnant c'est le rappel de l'incroyable diversité des systèmes vivants qui a évolué pendant plus de 3,8 milliards d'années. Nous pourrions poser la question de savoir dans quelle mesure notre compréhension de la biologie peut rendre compte de cette diversité incroyable. Notre compréhension de la biologie, à la lumière de la théorie de l'évolution, est-elle capable de fournir une explication cohérente de ce que nous observons?

Pour mettre cette question en perspective, il est utile d'examiner un autre sujet où le processus de l'évolution est écrit en grosses lettres, à savoir la cosmologie et l'évolution de l'univers. C'est le processus qui a eu lieu au cours d'environ 13 milliards d'années. La cosmologie a produit une théorie de l'origine de l'univers: la théorie du Big Bang qui est largement reconnue. Nous comprenons le rôle d'une force très faible, la gravité, agissant sur de minuscules variations de la densité de matière au début de la vie de l'univers, conduisant à l'agrégation de la matière en galaxies contenant des soleils qui, à travers les réactions de fusion nucléaire ont concocté les éléments chimiques dont les systèmes vivants sont faits. Il est certain que des questions demeurent, mais les progrès ont été impressionnants.

Ma thèse est que la biologie n'a pas obtenu des résultats comparables à la cosmologie. Il n'existe pas de théorie généralement admise de l'origine de la vie, pas de théorie spécifique pour lesquelles les formes de vie devraient être ce qu'elles sont et surtout pas de consensus détaillé sur la façon dont le génotype se traduit par le phénotype. Il ne s'agit pas de diminuer en aucune façon les progrès accomplis par de nombreux biologistes distingués de l'époque de Darwin et des successeurs de Mendel. À mon avis, la question clé est «Sommes-nous

susceptibles de faire le meilleur usage des connaissances que nous avons?"

La théorie darwinienne de l'évolution par la sélection naturelle est inattaquable; la preuve est accablante que les variations aléatoires dans le matériel héréditaire de la vie peuvent être exploitées par la sélection pour donner lieu à une complexité accrue et à la grande diversité des formes de vie que nous observons et celles qui doivent avoir vécu, mais qui se sont éteintes. Le problème se pose lorsque l'on passe à l'affirmation que la diversité est uniquement due à la diversité des informations contenues dans la séquence de bases dans l'ADN génomique hérité. Un de mes collègues, lorsque j'ai proposé l'affirmation que la séquence d'ADN constitue la seule base sur laquelle la biologie cellulaire et moléculaire a été construite, m'a dit que pas un seul biologiste qui se respecte ne serait d'accord. Il y a, par exemple, les phénomènes de marquage du chromosome et d'empreinte, et des phénomènes tels que la canalisation au cours du développement, qui sont en mesure de modifier la relation entre le génotype et le phénotype. Oui, parfaitement, mais d'où vient l'information qui détermine la répartition des marques de la chromatine et des facteurs qui conduisent à la canalisation à venir? À ma connaissance, personne n'a suggéré une source d'informations en dehors de la séquence de bases du génome.

Etant donné que l'inspiration de notre compréhension actuelle de la biologie est, entre autres, Darwin, penchons-nous sur quelque chose qu'il a écrit dans «*L'Origine des Espèces*», chapitre III, intitulé «*La lutte pour l'existence*». Il écrivait: «*Quels combats entre les différents types d'arbres ont ici [Indian mounds, dans le sud des États-Unis] duré pendant de longs siècles, chacun diffusant annuellement ses graines par milliers; quelle guerre entre les insectes et les insectes entre les insectes, les escargots, et autres animaux oiseaux et bêtes de proie, tous s'efforçant de se multiplier, et tous se nourrissant les uns des autres ou sur les arbres ou de leurs semences et plants, ou sur les autres plantes ont d'abord occupé le terrain et donc freiné la croissance des arbres! Jetez une poignée de plumes, et toutes doivent*

tomber sur le sol selon des lois définies, mais ce problème est simple par rapport à l'action et la réaction des plantes et des animaux innombrables qui ont déterminé, au cours des siècles, le nombre proportionnel et les sortes d'arbres qui poussent aujourd'hui sur les ruines des Indian mounds! » Il fait bien sûr référence à un environnement stable et nous pouvons nous demander d'où vient l'information qui permet à cette écologie de se reproduire elle-même, pour l'essentiel, d'une manière stable au cours des siècles? Il n'est pas dans l'ADN des espèces contributives étant donné que chaque espèce fait de son mieux pour propager ses propres gènes. Il n'y a pas de centre de contrôle qui détermine la répartition des espèces; le contrôle, s'il existe est diffusé ou distribué à travers toute l'écologie. Ce que Darwin a décrit c'est le phénomène d'*auto-organisation*.

Y a-t-il un rôle pour l'auto-organisation dans les relations entre phénotype et génotype? Jusqu'en 2001, avec le séquençage du génome humain, la réponse aurait été définitivement non, on n'en avait pas besoin étant donné que la séquence génomique d'ADN précisait de façon déterministe la fonction cellulaire. C'était du moins la croyance et, en fait, cela a été la justification de l'entreprise de séquençage qui a commencé en 1991. Mais en 2001 il y a eu une collision massive avec la réalité, il y avait environ 4 à 5 fois plus de produits de gènes, fabriqués par le génotype de l'homme, qu'il y avait de gènes identifiés par cette entreprise de séquençage. Chacune des séquences codantes de gènes connus était capable de produire, en moyenne, 4 à 5 produits de gène; comment cela pouvait-il être mis en oeuvre, était moins un mystère que la façon dont la cellule «décidait» de produire ces 4 à 5 produits à un moment donné. Aujourd'hui, le marquage de la chromatine est l'explication la plus en vogue; les gènes peuvent être activés ou désactivés par l'attachement de groupes méthyle et acétyle à des endroits spécifiques sur la chromatine. Mais cette explication présente deux problèmes: le premier est que, jusqu'ici, aucune source d'information, en plus de la séquence génomique de l'ADN de base, n'a été proposée en tant que déterminant du marquage. La deuxième objection est que le marquage de la chromatine, comme processus de régulation, fonctionne à l'étape de la transcription, mais dans les cellules eucaryotes supérieures les transcriptions produites ne sont pas des produits des gènes actifs, ils doivent être traduits en peptides, pliés en protéines et ensuite activés par, par exemple, la phosphorylation. Ce n'est pas toujours le cas : la présence d'un produit de gène actif dans la cellule n'est pas toujours directement liée à sa transcription; le fait que les cellules s'adaptent à leur environnement en un temps beaucoup plus court que ce qui est nécessaire pour initier la transcription de nouvelles transcriptions est une indication claire que le processus de régulation est post-transcriptionnel. Le marquage de la chromatine ne résout pas

fondamentalement le dilemme génotype/phénotype et nous avons besoin de chercher ailleurs.

Revenons en 1949, le physicien Max Delbrück est intervenu dans une discussion sur un document rédigé par le généticien Sonnenborn qui avait remarqué un phénomène particulier : la reproduction de gènes était soit favorisée soit entravée par des facteurs environnementaux. Delbrück avait noté que "*de nombreux systèmes en l'équilibre de flux sont susceptibles de plusieurs équilibres dans des conditions identiques. Ils passent d'un état stable [càd ordonné] à un autre sous l'influence de perturbations transitoires*".

Aujourd'hui, au lieu du terme « équilibre de flux » nous devrions utiliser « état d'équilibre dynamique ». Ainsi, Delbrück faisait allusion au même phénomène qui sous-tend la description de Darwin sur les processus qui prennent en charge une écologie stable. Cependant, la distinction la plus importante qu'il dessinait n'est pas la plus immédiatement évidente. Le genre de système à laquelle faisait allusion Delbrück est dit *thermodynamiquement ouvert*, autrement dit, il échange de la matière et de l'énergie avec son environnement. Les idées sur la façon dont les gènes exercent leurs effets sont absentes dans ce contexte (Sonnenborn ne savait rien de l'ADN à l'époque); la physique en vigueur telle que développée par Schrödinger en 1943 n'avait pas saisi les implications de l'ouverture thermodynamique bien que Schrödinger ait reconnu qu'il y avait des implications quand il décrit les systèmes vivants comme «se nourrissant de l'entropie».

Au même moment, un autre physicien allemand, avec de solides intérêts pour la biologie, Ludwig von Bertalanffy, luttait pour faire admettre ce qu'il appelle une *théorie du système général*, une théorie qui couvre les situations où quelque chose qui a été conçu comme une entité unique (un organisme, par exemple), mais qui est composé de plusieurs parties interdépendantes ou de composants en interaction (cellules et tissus, par exemple), peut être compris comme un tout. Cette théorie était «générale» dans le sens où elle ne s'appliquait pas seulement à la biologie, mais également aux entités technologiques tels que la production d'électricité et la distribution.

Dans les années 1960 les physiciens admettent les limites de leur science quand il s'agit d'ensembles de particules où une moyenne statistique, comme dans le cas des lois des gaz, n'est pas appropriée. JD Bernal, en 1957, reconnaît que la réponse à cette crise serait un développement majeur allant bien au-delà de la physique: "*une nouvelle vision du monde se forge*". Bertalanffy a longtemps maintenu ce point de vue en ce qui concerne la biologie, notamment dans le cadre de la biologie «organismique», c'est à dire aux niveaux supérieurs d'organisation de cellules dans l'organisme. Von Bertalanffy dit, dans un document intitulé "*General System Theory and Open Systems*": en Allemagne,

contrairement aux Etats-Unis, il n'y avait vraiment aucun besoin de faire remarquer que les systèmes vivants sont thermodynamiquement ouverts. Il cite le biologiste allemand, Dost, en 1962, qui dit «nos fils déjà dans leur examen propédeutique tiennent compte de cette question» signifiant par là la théorie des systèmes ouverts. Il n'y a aujourd'hui, étrangement, même en Allemagne, aucune preuve que cette évidence est reconnue comme importante en biologie cellulaire et moléculaire.

Une explication possible du pourquoi de cette étrange situation, cet «oubli du passé significatif», est l'éblouissement de la communauté biologique et au-delà, par la force de persuasion étonnante de la structure de l'ADN portant le code génétique et sa réplication semi-conservatrice. L'ADN a été crédité de pouvoirs bien au-delà de ce qu'il mérite réellement - il a été déifié au-delà de toute raison et nous pouvons voir cela si nous regardons la cellule comme un système de composants en interaction (les produits actifs de gène) thermodynamiquement ouvert, ce qu'il est sûrement.

## **Partie II: La cellule en tant que système thermodynamique ouvert**

Ludwig van Bertalanoffy identifie deux types de systèmes, à savoir ceux qui sont tributaires de la rétroaction et ceux qui sont essentiellement dynamiques. Un thermostat est un système «dépendant d'un retour d'information» qui est ouvert à l'information mais pas à l'énergie, donc il n'est pas thermodynamiquement ouvert, bien que homéostatique. Il y a dans les systèmes biologiques des aspects qui sont conformes à ce modèle, le contrôle de la température du corps, par exemple. Mais les systèmes thermodynamiquement ouverts diffèrent fondamentalement de tous les systèmes thermodynamiquement fermés, qui, dans le long terme doivent atteindre un état d'équilibre thermodynamique. En comparaison les systèmes ouverts peuvent également atteindre des états stables mais pas à l'équilibre thermodynamique, comme l'ont noté Darwin, dans le cadre de l'écologie et Delbrück lors de la réunion de la génétique à Paris en 1949. On suppose ici que la cellule appartient à cette catégorie.

En raison du manque de reconnaissance de la pertinence de ce système pour la biologie la terminologie du sujet n'est généralement pas bien connue. Pour l'essentiel, le phénotype (d'une cellule) est l'état (du système) qui est représenté par un «*pattern*» ou *profil* des produits des gènes actifs présents dans la cellule, chacun dans une gamme spécifique d'activité. Un tel état stable est ce que l'on appelle un *attracteur*, parce que les états voisins qui l'entourent y sont attirés et donc qu'une impulsion ou perturbation au-delà d'une certaine limite est nécessaire pour "débloquer" le système, pour

induire un changement d'état c'est à dire une transition phénotypique. Habituellement, dans une cellule humaine le profil se compose de quelques milliers de produits de gènes actifs sur environ 100,000 disponibles. L'attracteur est subordonné à ce qu'on appelle les règles d'engagement (RoE) entre les produits de gène actifs. Ce sont essentiellement des relations causales qui déterminent quels produits de gènes seront actifs et dans quelle gamme. Elles sont de la forme «**SI au temps t1 l'activité du produit du gène actif "a"est dans une gamme spécifique ra ALORS le produit actif du gène "b"sera dans la gamme rb au temps t2**» où t2 est supérieur à t1. Comme telles, elles sont en fait «l'information», et qui plus est, elles ne dépendent pas de la séquence d'ADN génomique. Pour voir cela nous avons à considérer leur origine.

Ceci nous amène à la question de l'origine de la vie. De nombreuses propositions ont été faites, mais aucune ne peut jusqu'à présent être jugée plus plausible que les autres sur la base de ce que nous entendons aujourd'hui de la biologie. Il semble très peu probable que l'ADN lui-même était présent dans les premiers précurseurs des cellules d'aujourd'hui, c'est une molécule facilement dégradable par hydrolyse - en fait de tous les modèles un candidat peu probable pour le dénommé (conduisant à confusion) prototype de vie - mais certainement essentiel au processus de la vie. Nous pouvons être sûr de cela parce que, dans bien des circonstances sa séquence de base est très bien conservée au cours de l'évolution.

L'une des propositions les plus anciennes a été faite par le biologiste russe Alexander Oparin dans les années 1920. Il a proposé que la vie a commencé en gouttelettes huileuses en suspension dans l'océan il y a environ 3,5 à 4 milliards d'années. Sa théorie a été développée par le physicien Freeman Dyson. Dyson, élargissant les idées de base proposées par Oparin, propose que les cellules ont évolué à partir des gouttelettes huileuses semi-perméables contenant une solution aqueuse de petites molécules et un agent qui a fourni les sites de liaison et la catalyse de la polymérisation. Alors que les monomères pouvaient librement entrer et sortir des gouttelettes, les polymères de synthèse devaient être retenus. De cette manière Dyson propose qu'une matrice de réactions chimiques (éventuellement, mais pas nécessairement, protéinique) représentée par un état chimique, s'est installée dans les gouttelettes. Des états à longue période, ou quasi-fixes, y ont des bassins d'attraction et là où deux ou plusieurs bassins de ce type existent dans une gouttelette, séparés par une barrière, les transitions entre les états deviennent une possibilité. Statistiquement des transitions rares où une séquence de réactions comporte un état quasi-stationnaire constitue une activité métabolique. Grâce à ce processus les gouttelettes peuvent s'agrandir et se diviser en divisant simplement leur contenu chimique en deux gouttelettes. La vraie réplication et les gènes, observés dans les cellules

d'aujourd'hui, sont considérés comme un développement ultérieur dans une origine de la vie à deux étapes.

La première étape aurait conduit aux proto-cellules capables de métabolisme et de division, par un mécanisme purement physique, mais pas la réplication. Au cours de cette phase, il y aurait eu opportunité pour la nature initiale à 2 états des proto-cellules d'augmenter en complexité à trois ou plusieurs états; il n'y aurait pas eu de sélection étant donné que la réserve de nutriments (petites molécules dans l'océan) était considérablement plus grande que la matière constituée dans les proto-cellules. Il y aurait eu liberté totale pour les proto-cellules d'évoluer vers la plus grande efficacité du métabolisme et de complexité d'états possibles. L'origine de la vie véritable est dans cette augmentation de la complexité, qui selon le modèle de Dyson aurait conduit d'abord à des enzymes, puis à l'information codée pour produire des enzymes afin que la réplication réelle puisse avoir lieu. Le coeur de l'argument avancé ici est que ces premiers états stables ont évolué vers plusieurs états d'équilibre, essentiellement attracteurs, et ce sont eux qui ont été hérités du passé (avec le modèle de réplication, qui aujourd'hui est l'ADN), dès les premières formes de vie qui presque certainement datent d'avant l'ADN.

Dans les cellules d'aujourd'hui, ces produits issus des attracteurs primitifs formés en proto-cellules organisent, dirigent ou réglementent l'information codée dans l'ADN génomique qui produit les produits de gènes actifs, les modèles ou les profils qui définissent le phénotype cellulaire. Les cellules sont régulées épigénétiquement par des attracteurs qui préludent aux plus précoces vraies formes de vie.

### Partie III: Justification

C'est une affirmation forte, qui est sans doute contre-intuitive pour la plupart des lecteurs. Les biologistes familiers des attracteurs les voient probablement comme des produits de réseaux et non comme des entités libres en circulation et presque certainement pas comme des réceptacles d'informations biologiques importantes. La première question qu'ils sont susceptibles de poser est de savoir comment cette assertion être prouvée. Sinon, comme le dit un collègue, «de quel type de microscope avez-vous besoin pour voir un point d'attraction dans une cellule? ». Il est intéressant, à ce point, de revenir sur la cosmologie. La création de l'univers n'est pas une expérience qui peut être exécutée à nouveau, aussi la plausibilité de la théorie du big bang repose sur la logique des arguments sur ce qui suit à partir d'un ensemble de conditions initiales supposées, avec l'application de paramètres physiques connus à partir de mesures, telles que, par exemple, le décalage vers le rouge qui indique le taux d'expansion de l'univers, la masse estimée de la matière sombre et visible et de la

force de gravité connue. Comparé à d'autres théories, la théorie de l'état d'équilibre, par exemple, la théorie du big bang est supérieure. Peut-être qu'à l'avenir une nouvelle théorie émergera, mais pour l'instant, le big bang gagne haut la main le pouvoir explicatif et c'est ce sur quoi les théories de la biologie devront essentiellement compter, en dépit de Karl Popper. En effet, le physicien et cosmologiste David Deutsch note dans son livre "*The Fabric of Reality*" que le pouvoir explicatif d'une hypothèse est plus important que son pouvoir de prédiction. C'est la façon la plus efficace de choisir entre deux hypothèses de puissance égale d'explication.

Ceci dit je justifie l'idée sur quatre assises, à savoir:

- Tout processus régulateur qui agit par interaction avec l'ADN (transcription) ne peut pas être le processus régulateur final formant le phénotype des cellules eucaryotes supérieures.
- Une source unique d'information, la séquence d'ADN génomique, est insuffisante pour définir le phénotype.
- L'auto-organisation en biologie en général et dans la cellule en particulier, est monnaie courante.
- Fondée uniquement sur le type d'information contenu dans d'ADN la vie ne pourrait pas avoir commencé d'elle-même.

Avec près de 100.000 produits de gènes actifs, il est clair que les cellules doivent être réglementées. Sans cela l'ordre indéniable des systèmes vivants ne pourrait pas être maintenu. En fin de compte la régulation doit se situer au niveau des produits des gènes actifs, si les cellules doivent répondre aux échelles de temps observées, à savoir les minutes. Ainsi, alors que la régulation au niveau de la transcription est nécessaire, elle n'est pas suffisante. Le modèle attracteur auto-organisateur prévoit une régulation au niveau des produits des gènes actifs et nous en voyons des preuves dans les nombreux processus qui nécessitent des agrégats de protéines dans la cellule pour travailler, par exemple, à tout le complexe ADN polymérase.

Pour déterminer le phénotype ma thèse est que deux sources indépendantes d'information sont *nécessaires*, une est *insuffisante*. Les produits de gène dérivés de la séquence de bases d'ADN peuvent servir l'un des deux objectifs, soit comme facteurs *qui déterminent* l'état fonctionnel de la cellule ou comme des facteurs qui *régulent* les facteurs fonctionnels. C'est le fondement de la théorie du réseau de régulation génétique. Les facteurs de régulation (protéines) ont des sites spécifiques qui peuvent se lier à des séquences discrètes sur l'ADN et initier la transcription de séquences en aval. Huang décrit cette liaison et le concept de site de reconnaissance comme le « câblage réel » du génome. Toutefois, s'il semble convaincant, il soulève la question de savoir ce qui réglemente les organismes de régulation et puis ce qui régule les régulateurs de la régulation et ainsi à *l'infini*. Une source unique d'informations (la séquence

d'ADN génomique de base) ne peut pas produire une entité auto-régulée. L'attracteur auto-organisateur fournit la deuxième source requise.

Nous pouvons également nous demander légitimement pourquoi l'auto-organisation n'a pas été invoquée dans l'interprétation du génotype au phénotype quand il a été employé comme une explication de la morphologie, à la suite du travail d'Alan Turing en 1952. En outre, comme le souligne Karsenti, de nombreux aspects structurels de la cellule, y compris la structure des microtubules sont auto-organisés. L'attracteur est tout simplement la manifestation d'une auto-organisation là où, en contraste avec les aspects structurels de la cellule, l'aspect fonctionnel nécessite des transitions phénotypiques complexes.

Peu de biologistes croient que la vie a eu un créateur ou un concepteur ; la seule alternative est l'auto-organisation. Il n'y a aucune preuve que l'ADN en tant que molécule est auto-organisée (c'est juste le contraire en fait, l'hydrolyse et l'oxydation tendent constamment à dégrader la structure et les informations qu'il encode) et en effet, vu la façon dont l'information (le code de la base du triplet) est «écrit» dans la molécule, il est extrêmement difficile d'envisager une manière dont cela pourrait être auto-organisé. Les attracteurs sont bien plus un candidat pour une auto-organisation à l'origine de la vie dans le sens proposé par Oparine et élaboré par Dyson (bien que non utilisé, le terme d'attracteur a été l'essence de leur proposition). Si de tels attracteurs (ou quelque autre manifestation d'auto-organisation) étaient présents dans le précurseur de la cellule vivante, elles doivent, en quelque sorte, avoir donné lieu à l'ADN ou au moins à certains de ses précurseurs. Si nous voulons faire valoir que tout ce qui est maintenant nécessaire aux cellules pour fonctionner pleinement est l'ADN, nous avons besoin d'une théorie sur la façon dont tout cela s'est passé. Ce que, jusqu'ici, nous n'avons pas. En effet, étant donné que le modèle actuel de la cellule est basé sur la métaphore de la machine et que les machines ne sont pas auto-organisées, nous devons supposer: qu'à un certain stade dans l'évolution, la cellule était une entité auto-organisée et sa transformation en une machine. Ce qui est un événement que nous pourrions avoir détecté, s'il s'était produit.

Les quatre raisons ci-dessus sont solides, sous-tendues par la logique, pour remettre en question le dogme selon lequel les systèmes vivants sont fondées uniquement sur les informations contenues dans la séquence d'ADN et donc, pour invoquer une autre source d'information indépendante. Bien sûr, il n'a pas à être un attracteur - il pourrait y avoir d'autres possibilités. Il existe cependant certaines contraintes, et non des moindres, parmi elles la crédibilité en termes d'origine de la vie.

## Epilogue

Je n'ai aucune idée du nombre de cosmologistes sur cette planète, mais dans les dernières décennies, ils ont fait des progrès impressionnants dans leur domaine. J'ai entendu dire que les biologistes sont plus nombreux aujourd'hui, toutes disciplines confondues, donc si le nombre compte, la biologie devrait être loin devant la cosmologie. Une caractéristique de la cosmologie est la nécessité, si le sujet doit être compris, de s'engager avec des idées stimulantes telles que l'énergie sombre, les univers multiples, l'inflation de l'espace, etc (même si vous ne les acceptez pas comme réalistes). Par comparaison la biologie cellulaire et moléculaire pose peu de tels défis. En effet, le niveau de la physique requis pour la plupart des biologistes ne va pas au-delà de Newton et tout un domaine appelé physique non linéaire est largement ignoré en biologie. Alors que le monde naturel est régi par la physique non linéaire ce qui passe pour de la physique, telle qu'habituellement appliquée en biologie, doit être une simplification grossière de la réalité. Cette hyper simplification occulte l'existence de choses comme les attracteurs alors que toute personne qui monte un vélo met en oeuvre un attracteur comme une partie de sa vie quotidienne.

En effet, dans ce simple et évident pas d'accepter que la vie est un processus thermodynamiquement ouvert, on franchit un seuil vers un «autre monde» de la biologie qui est invisible, comme la matière noire qui compose la majorité de la matière de l'univers.

## References

1. Delbruck, M. translation of discussion following a paper by Sonneborn, T. M. and Beale, G.H. *Unites Biologiques Douees de Continute Genetique*, 33 – 35 (1949).
2. Schrödinger, E. *What is life?* (Cambridge University Press, Cambridge, 1944).
3. von Bertalanffy, L. *General System Theory: Foundations, Development, Applications* (Revised Edition) (George Braziller, New York, 1969).
4. Bernal, J. D. *Science in History* (Watts, London, 1957).
5. Baverstock, K. & Ronkko, M. Epigenetic regulation of the mammalian cell. *PLoS ONE* 3, e2290 (2008).
6. Dyson, F. J. *Origins of life* (Cambridge University Press, Cambridge [England] ; New York, 1999).
7. Deutsch, D. *The fabric of reality : the science of parallel universes--and its implications* (Allen Lane, New York, 1997).
8. Huang, S. Reprogramming cell fates: reconciling rarity with robustness. *Bioessays* 31, 546-560 (2009)
9. Turing, A. M. The chemical basis of morphogenesis. *Philos Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 237, 37 - 72 (1952).
10. Karsenti, E. Self-organization in cell biology: a brief history. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 255-62 (2008).

The Author:

Keith Baverstock PhD is a Docent at the University of Eastern Finland, Kuopio Campus, Kuopio, Finland.