

... la cellule

constantes affectant les expressions exprimant les vitesses de réaction. Quoique l'on sache beaucoup de choses sur les processus dans le noyau du point de vue qualitatif, on ne sait que très peu de choses du point de vue quantitatif sur les constituants de la cellule comme, par exemple, l'ARN et l'ADN.

La forme générale du modèle mathématique établi par le Dr Davison consistait en un système d'équations différentielles comprenant les cent constantes aux valeurs inconnues et décrivant les variations temporelles des différents niveaux chimiques. L'ordinateur a été programmé pour qu'il puisse donner des valeurs arbitraires à ces constantes, résoudre les équations et vérifier après les intervalles de temps prévus qu'il n'était pas arrivé au point où les 19 niveaux avaient des valeurs doubles des valeurs d'origine, c'est-à-dire les valeurs assignées aux cellules filles. Lorsque l'ordinateur reconnaissait que la cellule "mathématique" ne doublait pas ses valeurs, c'est-à-dire en fait qu'elle ne se comportait pas comme une cellule vivante, il rejetait les valeurs numériques choisies pour les constantes et il en choisissait d'autres. L'ordinateur travaillait donc par tâtonnement ce qui conduisait à un nombre astronomique d'essais qui auraient pris des milliers d'années de calcul par le plus grand ordinateur du monde.

Le Dr Davison nous a dit: "Au lieu de laisser l'ordinateur chercher tout à fait au hasard, nous avons utilisé une technique appelée "méthodes de Monte Carlo". Ces méthodes consistent à imposer des conditions à remplir et à laisser l'ordinateur chercher aussi automatiquement que possible; ce travail de plus de deux années a exigé environ 100 heures de calcul sur IBM 370, l'un des plus grands ordinateurs au Canada, au cours desquelles l'ordinateur a essayé des millions de valeurs numériques pour les constantes affectant les vitesses avant de trouver celles qui satisfaisaient aux conditions du critère de doublement.

Comme le modèle obtenu par l'ordinateur contenait un groupe de constantes des vitesses de réaction chimique tel que toutes les 19 caractéristiques avaient doublé leur masse en même temps, on avait donc simulé les processus chimiques du noyau vivant et se développant, tout au moins dans le cadre des hypothèses de départ. Quoique ce critère de doublement ne soit pas directement prouvé par l'expérience, il semble raisonnable de s'en servir tout au moins dans ce domaine mal compris de la division cellulaire. Le vrai test pour ce modèle cellulaire, comme dans le cas de la fusée, consiste à comparer les résultats obtenus à ceux d'un système vivant.

Quoique les données publiées dans ce domaine soient pour la plupart uniquement qualitatives, les recherches faites par le Dr Davison dans la documentation ont montré que les résultats donnés par des expériences réelles sont proches des résultats obtenus avec le modèle mathématique.

Le Dr Davison nous a dit: "Si, par exemple, des cellules vivantes dans un bouillon de culture absorbent trop de fer, l'expérience montre qu'elles meurent. De la même manière, si la cellule simulée par le modèle mathématique reçoit trop de fer l'état permanent est perturbé très rapidement et la cellule mathématique meurt également".

Le modèle mathématique ayant donné une bonne simulation de la cellule vivante, le Dr Davison a commencé à injecter des valeurs numériques représentant des perturbations de manière à obtenir une réaction. En faisant ainsi varier les constantes affectant la vitesse ou les niveaux chimiques du système normal, il espérait apprendre quelque chose sur la souplesse du modèle et peut-être aussi trouver des réponses à quelques questions biologiques fondamentales.

Quelles seraient les perturbations conduisant à la mort de la cellule? Quels seraient les changements qui pourraient conduire à une mutation?

Le Dr Davison nous a dit: "On a trouvé que presque toutes les perturbations du modèle conduisaient à la mort de la cellule. Nous en avons essayé une multitude pendant une année entière

et seulement quatre de ces perturbations n'ont pas conduit à la mort et, dans ces quatre cas, on a trouvé qu'il s'agissait tout simplement de différentes manières d'obtenir le même changement spécifique dans les processus chimiques du noyau".

Au lieu de mourir, la cellule est passée par un régime transitoire et elle est entrée dans un nouvel état permanent caractérisé par des dimensions de 2 à 10 fois plus grandes et une vitesse de croissance égale à environ cinq fois celle de la cellule de départ, c'est-à-dire de la cellule normale. L'énergie nécessaire pour que la cellule se développe si rapidement était beaucoup plus grande que dans le cas de la cellule normale; en outre, cette nouvelle cellule était extrêmement robuste en ce sens que la plupart des perturbations ne la tuait pas. De plus, la perturbation opposée à celle qui avait déclenché cette transition et ce nouvel état n'avait pas d'effet sur la cellule mutante. Ces nouvelles cellules, grandes, robustes et à croissance rapide, avaient toutes les caractéristiques des cellules cancéreuses.

Le Dr Davison nous a dit: "Dans chacun des quatre cas, la transformation de la cellule normale en cellule maligne provenait d'un changement d'une constante affectant une vitesse de la réaction chimique contribuant à la synthèse de l'ARN messenger". Cette substance agit comme gabarit pour la synthèse des protéines qui sont indispensables à la croissance des cellules. Ce changement n'était pas tellement grand mais, à mesure que la cellule continuait de se diviser, son effet était cumulatif et atteignait une grande valeur après la quatrième ou la cinquième génération. Après un régime de transition, l'état permanent de la cellule "rapide" était atteint mais un retour à la valeur normale de la constante ne conduisait pas à un retour de l'état normal.

"Ce qui était réellement surprenant se trouvait dans le fait qu'il n'y avait pas d'autres changements chimiques pouvant causer la transition. Il est apparu que cette perturbation dans la synthèse de l'ARN messenger était la seule pouvant conduire à la malignité".

Ces travaux ont déclenché un tel intérêt que des groupes universitaires de Cambridge, en Grande-Bretagne, et de Princeton et de Berkeley, aux États-Unis, ont l'intention de comparer les prévisions données par le modèle mathématique aux résultats donnés par des expériences en laboratoire, résultats que l'on espère quantitatifs. Un problème fondamental, lorsque l'on compare les systèmes vivants à la cellule mathématique, est la corrélation des effets externes réels, comme ceux des rayons cosmiques ou des agents toxiques, avec les changements de constantes du modèle mathématique. Les effets précis de ces stimulus externes sur la cellule ne sont pas bien connus. Ainsi, par exemple, comment une dose massive de radiations peut-elle affecter les processus chimiques à l'intérieur de la cellule? Quel est le mécanisme d'arrêt de la multiplication des cellules? Si nous le connaissions le modèle mathématique deviendrait un outil des plus puissants en recherche biologique ce qui permettrait aux expérimentateurs de faire leur travail en quelques secondes sur des modèles mathématiques au lieu de faire des expériences de plusieurs mois en laboratoire.

Notre ignorance des causes et du processus déclenchant les cancers est une des raisons pour lesquelles on ne parvient pas encore à les guérir systématiquement. Le modèle du Dr Davison pourra peut-être, non seulement élucider les différentes étapes des premiers processus chimiques, mais aussi donner une idée de la nature réelle du cancer.

Ce chercheur nous a dit: "La structure du modèle est celle d'une cellule sans contact avec le monde extérieur. La description ne se rapporte qu'aux processus chimiques dans le noyau et aucune des interactions entre le noyau et le cytoplasme ou entre la cellule et les cellules voisines n'a été jusqu'ici considérée. Le comportement du modèle, en conséquence, conduit à penser que le cancer relève d'une propriété très fondamentale de la cellule et que cette cellule devient maligne spontanément lorsqu'elle est exposée à certains types de perturbations". □