

Éditorial

La vie créée au laboratoire ? Amis biologistes, encore un petit effort !

Pierre Legrain



► Nous voyons, ces jours-ci, triompher la biologie synthétique avec un résultat très médiatisé [1] : on entend dire que notre connaissance de la biologie et la maîtrise de biotechnologies puissantes nous permettent dorénavant de créer la vie ! Sans vouloir minimiser la prouesse technologique et la rigueur scientifique qui ont permis de construire une cellule bactérienne sous le contrôle d'un ADN synthétisé au laboratoire, je voudrais souligner combien notre compréhension du monde vivant demeure parcellaire. Il y a un abîme entre une molécule d'ADN transférée dans une cellule réceptrice privée de son ADN et la fabrication d'un organisme vivant *ab initio*. Une cellule bactérienne, pour ne pas évoquer une plante ou un animal, reste un système auto-organisé capable de se reproduire dont la complexité nous échappe presque totalement.

Michel Morange, dans un Éditorial de *Médecine/Sciences* en 2008 [2] nous proposait une raison d'être de la biologie synthétique : « d'une certaine manière, elle accomplit le « rêve » des premiers biologistes moléculaires de « naturaliser » le monde vivant, de chasser le mystère qui pendant tant de siècles a entouré le fonctionnement des organismes ». Il poursuivait en affirmant que « la meilleure manière de montrer que l'on y est parvenu est de reconstruire, partiellement ou totalement, un être vivant ». Je suis d'accord, l'ingénierie du vivant est une approche expérimentale qui permet de tester nos hypothèses et de préciser nos connaissances. Craig Venter en fait une démonstration remarquable. Mais, je ne suivrai pas Michel Morange lorsqu'il affirme un peu plus loin que « les principes de la vie sont aujourd'hui considérés comme connus, et sa reproduction devenue possible. Seule demeure la question de son origine ». Certes, les éléments moléculaires constitutifs du vivant sont de mieux en mieux caractérisés grâce au succès remarquable des approches réductionnistes des cinquante dernières années. Et le fondement de l'hérédité mendélienne trouve son explication dans la séquence d'ADN de nos génomes. En cela, la combinaison de la génétique mendélienne et de la théorie de l'évolution de Darwin apporte à la biologie une première explication aux relations entre systèmes vivants, en particulier pour la notion de filiation des individus. Mais la génétique n'est pas la biologie ! Si l'auto-organisation des premiers systèmes complexes capables de se « reproduire » au début de l'histoire terrestre est un mystère, l'explica-

tion mécanistique du fonctionnement d'un organisme vivant aujourd'hui reste également à trouver.

L'expérience de Craig Venter conforte une vision selon laquelle le génome est porteur d'un « programme génétique » et contrôle le maintien de la cellule et sa capacité à se diviser. Mais on ne devrait pas surinterpréter ce résultat : en l'absence de la cellule réceptrice, l'ADN génomique ne produit rien. La biologie vise à comprendre le jeu subtil entre transfert de l'information génétique, métabolisme cellulaire et compartimentation [3], cela à l'échelle d'une cellule ou d'un organisme complet. Le but ultime de la biologie synthétique est de créer la vie dans des tubes à essai remplis de produits chimiques. Il nous faudra du temps et il manque encore quelques concepts solides sur le fonctionnement des systèmes vivants pour arriver à ce résultat. Pour passer d'un génotype (une chaîne linéaire de quatre éléments) au phénotype, nous nous heurtons à un double problème : la complexité du vivant à l'échelle du temps et de l'espace ; la complexité du vivant dans sa dimension multi-échelle (molécule/cellule/tissu/organisme/population). La plupart des approches actuelles de biologie intégrative, quelle que soit la question biologique posée, procèdent d'un processus *bottom-up* (d'où, j'imagine, l'expression de biologie « intégrative » et non « intégrée ») : la communauté scientifique, après avoir été réductionniste avec succès pendant des années, essaie de donner du sens aux éléments décrits (gènes et protéines par exemple) en découvrant les propriétés émergentes du système. Le présupposé est que nous devons d'abord obtenir une connaissance très étendue, voire exhaustive, des éléments et que cette connaissance de *à quoi cela sert ?* (la fameuse fonction biologique) au niveau élémentaire va permettre de faire émerger le *comment cela marche ?* au niveau du système. Si on regarde les résultats obtenus depuis dix ans, le constat est clair : d'un côté, une masse de données considérable - beaucoup d'approches *-omiques* - dont la qualité s'améliore chaque jour ; de l'autre, une intégration de toutes ces données très laborieuse. Celle-ci a permis parfois de déduire un mode de fonctionnement à l'échelle d'un ensemble d'éléments considérés, mais rarement à l'échelle de l'organisme entier (voir les articles des numéros de juin-juillet 2009 et janvier 2010 de *Médecine/Sciences* consacrés à la biologie des systèmes pour de multiples exemples fort intéressants) (→).

(→) Voir M/S n° 6-7, vol. 25, juin-juillet 2009, p. 547, p. 576-616 et n° 1, vol. 26, janvier 2010, p. 49-64

Pour dépasser cette difficulté, il nous faut reprendre des approches de biologie intégrée en combinant la démarche *bottom-up* avec une vision *top-down* constamment revisitée à la lueur des derniers résultats acquis. Cette biologie systémique remet la physiologie au goût du jour. Certains domaines scientifiques ont d'ailleurs conservé cette vision au cours des décennies passées, et cela a conduit à quelques succès comme la modélisation de l'activité électrique du cœur [4], qui permettent, *in fine*, de traiter d'effets moléculaires à l'échelle de l'organisme. Malheureusement, la démarche *bottom-up* reste trop souvent isolée, permettant certes de définir certains principes émergents à partir du fonctionnement collectif des éléments moléculaires, mais sans les replacer dans un contexte physiologique général.

Ce qui est vrai pour la physiologie l'est aussi pour l'hérédité. Le cas relativement simple du génome des bactéries ne doit pas nous faire oublier que le phénotype ne se déduit pas aisément d'un génotype totalement décrypté. La découverte récente de l'épigénétique fait revisiter maintenant les concepts d'hérédité. Mais, depuis longtemps, en biologie végétale ou animale, qui plus est humaine, des observations multiples et anciennes ont montré combien la variabilité s'inscrit dans l'histoire de chaque individu. Par ailleurs, on peut rappeler qu'à ce jour, malgré le décryptage du génome humain il y a plus de 10 ans, il reste environ un tiers des gènes pour lesquels aucune protéine n'a été caractérisée ou identifiée, même de façon sommaire. Un programme mondial d'exploration de l'ensemble du protéome humain est à l'ordre du jour¹, mais un long chemin reste à parcourir avant de proposer une fonction biologique à toutes ces protéines.

Il est parfois dit que le XXI^e siècle sera celui de la biologie : en effet, nous allons devoir revisiter les notions d'hérédité, de physiologie, d'écologie... Cela passe par des études complexes sur les systèmes vivants et leur environnement. Il faudra aussi redéfinir la notion de normalité et de variabilité individuelle. La médecine interviendra de façon déterminante

pour contribuer à ces avancées scientifiques en apportant la dimension pathologique des phénotypes, au-delà de simples prédispositions génétiques.

Dans ce contexte, la biologie synthétique s'inscrit naturellement en complément des recherches en biologie systémique. En alliant une démarche de compréhension globale du fonctionnement des systèmes biologiques et une connaissance moléculaire de ces systèmes, il sera possible de modéliser le fonctionnement des systèmes vivants. Seulement alors, nos connaissances ouvriront des chemins insoupçonnés vers des applications médicales et sociétales qui relèvent encore aujourd'hui de rêves optimistes ! ♦

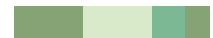
Life in a test tube? Biologists, keep going!

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 2010 ; 20 mai (online).
2. Morange M. L'importance de la biologie synthétique. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 447-8.
3. Danchin A. Saurons-nous construire une bactérie synthétique ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 533-40.
4. Comtois P, Potse M, Vinet A. Approche multi-échelle appliquée à la modélisation de l'activité électrique du cœur. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 57-64.




P. Legrain
Direction des sciences du vivant
Commissariat à l'énergie atomique
et aux énergies alternatives
18, route du Panorama
92265 Fontenay aux Roses Cedex, France
pierre.legrain@cea.fr

TIRÉS À PART

P. Legrain

¹ <http://hupo.org/research/hpp/>



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Bulletin d'abonnement page 666 dans ce numéro de m/s

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

