

# Biologie systémique et biologie de synthèse

**Interview de Joël de Rosnay par Patrick Viveret,**  
avant sa présentation au CIMPF le 19 mars 2004 à Paris

12 février 2004

Il faut d'abord rappeler que pendant des années, jusqu'aux années 60 à peu près, la biologie était cantonnée à l'analyse. C'est à dire que les biologistes étaient des gens qui, dans les laboratoires, faisaient des analyses médicales. Et puis, grâce à l'arrivée des physiciens dans le monde de la biologie, des mathématiciens, des chimistes, est née la biologie moléculaire qui a cherché, avec Jacques Monod, André Lwoff, François Jacob, à comprendre le fonctionnement cellulaire en termes de molécule. Les deux grandes principales, l'ADN et les protéines et puis toutes les molécules signaux qui sont autour. Ca a été une véritable révolution parce qu'on pu créer une « tête de pont », une jonction entre la « descente » de l'organisme vers la cellule - comme l'avait fait Pasteur pour aller jusqu'aux microbes - et la « remontée » des molécules et de la chimie jusqu'aux cellules. Ce qui a conduit à la réunion de deux mondes : celui des physiologistes et celui des chimistes. Ce fut la naissance de la biologie moléculaire.

A partir de là, une révolution est née dans les années 60 et le prix Nobel a récompensé les trois chercheurs que je viens de nommer. On a commencé à mieux comprendre les interactions moléculaires, la programmation du vivant par l'ADN et comment le code génétique était transmis aux protéines. D'où l'essor de cette deuxième révolution dans les années 70/80, le génie génétique, se fondant sur les principes de la reprogrammation du vivant - comme on programme un ordinateur - partant du même principe que pour le logiciel et le matériel : un logiciel va transformer un matériel pour faire quelque chose d'autre, avec des fonctions différentes. Et donc par des techniques de découpage, de recollage des gènes, les chercheurs sont parvenus à reprogrammer le vivant. Ce fut le génie génétique. Et puis les chercheurs ont développé les techniques de clonage, de reproduction cellulaire en continu avec des cellules modifiées. Ce clonage pouvant conduire à des réimplantations d'embryons dans des mères porteuses, et conduire à des clones cellulaires capables de fabriquer des substances utiles à l'industrie chimique et pharmaceutique.

C'est de là que sont nés les possibilités nouvelles apportées par le clonage thérapeutique et le clonage reproductif. Avec évidemment un grand débat éthique. La biologie est donc sortie de son cadre, disons d'« ingénieur », pour entrer dans un cadre fondamental et éthique. A partir du génie génétique et de la biologie moléculaire, le clonage a posé des problèmes éthiques considérables.

Je pense, maintenant, que les deux secteurs que je vais mentionner et que l'on appelle la biologie systémique et la biologie de synthèse (*synthetic biology*), vont conduire à de nouveaux problèmes éthiques qu'on imagine à peine, compte tenu du caractère très récent de ces deux nouveaux domaines. Je dis cela sans vouloir donner une impression de pessimisme. Je pense, au contraire, qu'il faut réagir dès maintenant pour mieux en comprendre les enjeux.

Je commencerai par la biologie systémique parce qu'elle ouvre aussi la voie à la biologie synthétique.

Qu'est ce que la biologie systémique ? C'est une montée en puissance depuis à peine un an et demi ou deux ans. Pourquoi tout d'un coup ? Parce que la biologie systémique émerge à partir de la convergence d'un certain nombre de secteurs que sont la bio informatique, l'étude du génome humain, l'étude du protéome humain et des appareils d'analyse qu'on appelle la chromatographie en phase gazeuse, la spectrométrie de masse, les systèmes de détection laser, les biopuces et l'imagerie moléculaire. Quatre ou cinq techniques qui permettent une véritable dissection du vivant pour en comprendre les composants, où ils vont et ce qu'ils font. Ceci existait évidemment déjà mais ces techniques d'analyse avaient conduit à un éparpillement de la vision qu'on avait de la cellule, des organismes et des tissus vivants. L'analyse était très précise mais on ne comprenait pas les interactions et les interdépendances. Comment ces éléments interagissaient les uns avec les autres. D'où l'approche purement analytique qui a été très critiquée dans le domaine de la biologie moléculaire : telle molécule fait telle chose ; telle autre, telle autre chose. Il fallait l'esprit de synthèse de grands chercheurs comme Niels Jerne qui a eu le prix Nobel pour ses travaux en immunologie, ou Jacques Monod et d'autres. Donc, grâce à l'ordinateur et à la simulation et, de plus en plus, grâce à ce qu'on appelle le « *grid computing* », (les ordinateurs fonctionnant en réseaux de traitements mutualisés grâce à l'internet), il devient possible de simuler des systèmes extrêmement complexes - ce qui était impossible à réaliser jusqu'à une date très récente - dont l'interaction des molécules les unes avec les autres et avec des macromolécules et jusqu'au comportement physiologique d'une cellule ou d'un ensemble de cellules.

C'est ainsi qu'est née progressivement la biologie systémique. Elle va se concentrer sur les interdépendances entre les éléments et en déduire les fonctions émergentes, prédictibles ou modifiables, et la capacité de prédire les propriétés de nouvelles molécules et, éventuellement, de médicaments capables d'agir sur ce comportement global. Pour la première fois dans l'histoire de la biologie, grâce à l'ordinateur, grâce au « *macroscope* », comme je l'appelle – sur le modèle du microscope et du télescope, qui ont permis des percées dans l'infiniment petit et dans l'infiniment grand - on a aujourd'hui la possibilité d'envisager les interactions globales des composants cellulaires pour en déduire des fonctions émergentes et la modification de ces fonctions. C'est un peu ce qui se produit en ingénierie où, grâce à l'informatique, on peut simuler les conditions de fonctionnement d'une usine, utiliser la CAO (conception assistée par ordinateur) pour produire des pièces nouvelles qui vont s'insérer dans un ensemble, lequel peut être simulé en réalité virtuelle de manière à voir comment les éléments s'accrochent ou se combinent les uns avec les autres. C'est aussi la possibilité, pour la première fois, de fabriquer ce que l'on appelle des « *e-cells* », des cellules simulées, virtuelles, mais se comportant un peu - pas complètement - comme des cellules vivantes, et sur lesquelles on peut faire des expériences. On peut, par exemple, tester une molécule, vérifier sur la « *e-cell* » quelles vont être les répercussions et les effets de cette nouvelle cause qu'on introduit dans un processus physiologique linéaire, et comment ces résultats vont affecter l'ensemble du fonctionnement cellulaire. C'est un outil extrêmement puissant pour comprendre comment fonctionnent les cellules, pour modifier, éventuellement, leur comportement ; pour rechercher des médicaments ; pour inhiber ou activer la cellule avec une vision globale. Ce sont les bases de la biologie systémique.

L'autre secteur se développe très vite depuis même pas un an, et a des débouchés passionnants et même très utiles pour la médecine et la connaissance. Il ouvre en même temps des portes inquiétantes dont la bioéthique devra s'efforcer d'analyser les conséquences. Il s'agit de ce qu'on appelle en anglais « *synthetic biology* », qu'on pourrait traduire en français - mais ce ne serait pas une bonne traduction - par « biologie de synthèse » ou « biologie synthétique ».

*Synthetic biology* veut dire qu'on va utiliser les techniques de programmation issues du génie génétique (les techniques de clonage et du traitement de la bio-informatique sur le génome et sur le protéome) pour reprogrammer des cellules vivantes. On dira : « D'accord, on le fait déjà avec le génie génétique ». Non ! Avec le génie génétique, on programme un gène pour fabriquer une protéine. C'est purement causaliste et non pas systémique. Tandis qu'avec la biologie synthétique, on synthétise (puisqu'on sait désormais le faire à la machine), des morceaux de gènes qu'on appelle des « cassettes » (« DNA cassettes »). C'est à dire des modules génétiques qu'on met dans des archives, dans une bibliothèque (« *library* »), des fonctionnalités possibles ou potentielles. Des chercheurs s'échangent ces « cassettes » ou leur « *library* » sur internet. Des laboratoires s'échangent des séquences génétiques capables de faire beaucoup de choses et dont voici quelques exemples.

On connaît une séquence, qui, si on la met au bout d'un opéron, amorce une séquence de gène qui va permettre la fabrication d'une protéine ; cette protéine bloquant la transcription d'un gène, par exemple. Imaginons un gène qui est traduit en continu, grâce à une enzyme, en ARN messager (ce qu'on appelle la transcription). Tant que l'enzyme a accès à ce système de duplication elle va fabriquer de l'ARN messager. Mais la vie se régule par le fait qu'à un certain moment, un des produits de la fabrication de ce gène est lui-même une protéine qui va bloquer sa propre production ! Elle joue le rôle d'un morceau de fil dans une fermeture-éclair et qui va la bloquer. Tant qu'elle est là il ne peut pas y avoir de synthèse de protéine. Et puis il arrive un moment où la cellule a besoin d'en refabriquer sur la chaîne de montage. La déficience de cette protéine en bout de chaîne, fait qu'un activateur va « décrocher » cette protéine de la « fermeture-éclair », donc de l'ADN. La transcription recommence alors. C'est exactement l'équivalent d'un interrupteur ou d'un switch « on/off ». On connaît aujourd'hui les gènes qui permettent de placer un gène « on » ou « off » à l'endroit choisi.

Deuxième exemple, on a aujourd'hui l'équivalent en bio-programmation du langage « Basic » bien connu des informaticiens (GO TO, DO LOOP, IF THEN, STOP, START, SUBROUTINE, END...) C'est ce qu'on est en train de mettre au point. On a identifié les cassettes ADN - on en trouve tous les jours de nouvelles - qui permettent de programmer : « Si la transcription arrive à tel endroit et si telle protéine existe déjà dans l'environnement cellulaire, alors continuez. S'il n'en existe pas : stop ! ». Avec ces techniques on arrive par exemple à fabriquer des bactéries fluorescentes dans lesquelles on introduit un gène qui va les « allumer », « on » ou « off », comme par l'intermédiaire d'un interrupteur électrique ! Ce qui fait que ces bactéries deviennent lumineuses (vertes) à volonté. Certes, cela a l'air d'un gadget. Mais on sait aussi introduire dans leur environnement une molécule spécifique qui, quand elle approche de la bactérie, l'éteint ! Le système interactif acquiert ainsi un degré supérieur de complexité. Mais on va plus loin : on fait croître dans cet environnement, une autre bactérie, qui, elle, dans les produits de son métabolisme, fabrique une molécule qui « allume » les gènes des bactéries précédentes, lesquelles deviennent fluorescentes.

Il existe déjà des sociétés qui fabriquent des bactéries qui deviennent fluorescentes vertes ou rouges si, dans l'environnement, telle molécule dangereuse, par exemple, est présente. Elles jouent le rôle de détecteurs ou d'éco-capteurs capables de signaler dans l'écosystème la présence de produits chimiques dangereux. On en est là pour le moment. Que ce passe-t-il ? De nombreux chercheurs fabriquent des DNA cassettes en série ! Comme des lignes de programmation informatique.

Deuxième phase : elle date des trois derniers mois. La biologie synthétique a donné l'idée à une série de grands laboratoires pharmaceutiques, chimiques, ou militaires, de fabriquer par reprogrammation, des bactéries spécifiques pour accomplir de nombreuses fonctions. Par exemple, Craig Venter, un spécialiste de la biologie synthétique, utilisant des machines automatiques, veut fabriquer une bactérie capable de produire de l'hydrogène en quantités très importantes pour les piles à combustibles des voitures de demain. Déjà Craig Venter a fabriqué un virus à partir de zéro. C'est le « Graal » des biologistes de synthèse, car à partir du moment où on a fabriqué par synthèse un organisme vivant, mycoplasme, virus et probablement bientôt, bactérie que l'on contrôle totalement puisqu'on en a synthétisé ses gènes (lesquels peuvent par exemple se reproduire dans d'autres bactéries comme le virus synthétique de Craig Venter qui est un bactériophage), on a presque « synthétisé la vie » ! A partir du moment où l'on peut introduire des DNA cassettes dans un programme génétique totalement contrôlé, pour créer de nouvelles fonctions biologiques, les applications sont illimitées. Dans le cas du bioterrorisme ou de projets industriels réduisant la biodiversité, si cette bactérie s'échappait, elle pourrait anéantir d'autres bactéries nécessaires à la diversité de l'écosystème. On ne saurait peut-être pas comment les arrêter. Et on ignore comment, dans l'écosystème, vont réagir de tels organismes de synthèse. Vont-ils être détruits par les organismes existants ou bien vont-ils les remplacer ? On ne le sait pas...

Mon autre crainte est un nouvel Asilomar. Asilomar, c'était en 1975, un moratoire des chercheurs pour réfléchir aux risques du génie génétique avant de s'engager dans ce secteur. On n'avait pas la même vision de la biologie qu'aujourd'hui. Il faudrait donc un Asilomar réformé. Pas sur le principe du précédent pour lequel les scientifiques ont écrit une charte et l'ont donné à la presse. Il faut essayer d'inventer autre chose. Créer un dialogue constructif et pas seulement tirer une sonnette d'alarme. Le mot d'Asilomar n'est même pas bon car il évoque chez beaucoup la nécessité d'une prise de conscience alarmiste. C'est cela qu'il faut faire sur le plan éthique, mais en même temps, en montrer les débouchés positifs. Il est encore trop tôt pour savoir à quoi la biologie synthétique peut servir de vraiment positif. Evidemment, on en a tous une petite idée. Par exemple de faire fabriquer par des cellules des médicaments prêts à l'emploi, comme le font les cellules en encapsulant des macromolécules. Il ne s'agirait plus seulement de synthétiser une molécule qu'il faudra ensuite extraire, puis encapsuler. Il s'agira de fabriquer des chaînes d'enzymes ou de produits qui se transforment les uns après les autres, comme dans une sorte de chaîne de montage. Cela deviendra possible parce qu'au lieu d'agir sur un gène pour fabriquer une protéine, on pourra agir sur une constellation de gènes pour fabriquer plusieurs protéines. Et avec des systèmes de « delivery » qui sont complémentaires, c'est à dire l'administration de médicaments par des patchs, des gélules ou des capsules, on peut programmer dans le temps l'administration de ces différents produits qui agiront ainsi de manière beaucoup plus efficace qu'un produit isolé.

Il y a une autre idée qui se combine à celles que je viens de décrire. De nombreux laboratoires dans le monde travaillent sur la photosynthèse « de synthèse ». La photosynthèse, on le sait, utilise de la chlorophylle et des biocapteurs qui s'appellent les feuilles. Elle nécessite des surfaces agricoles énormes. L'agriculture n'est possible qu'avec de telles surfaces puisqu'il faut une quantité importante de ces capteurs solaires diffus (les feuilles), dont le rendement n'est pas optimal, pour transformer un flux de photons en aliments. Mais les gens qui travaillent, grâce à la biologie synthétique, à la photosynthèse du futur, pensent qu'ils seront capables d'intégrer dans un matériau plastique « intelligent », les conditions moléculaires requises pour capter, avec des photopiles organiques, les photons solaires et transférer ces photons sur la chaîne de production d'utilisation du carbone pour fabriquer des produits polycarbonés comme la cellulose ou l'amidon... A partir de cette étape essentielle on disposerait d'une sorte de « feuille artificielle » comportant des dérivés synthétiques de la chlorophylle, qu'on placerait au soleil et qu'on arroserait avec de l'eau. Dans la rigole d'à côté on recueillerait de l'amidon ! Mais au lieu d'avoir x hectares pour produire x tonnes d'amidon, il suffirait de quelque centaines de mètres carrés. Si on couple de telles usines à photosynthèse avec la bactérie reprogrammée pour fabriquer de l'hydrogène, cela ouvrirait d'étonnantes possibilités. Les déserts pourraient devenir des zones de production massive d'hydrogène. Ce qui bouleverserait nos industries fondées sur l'utilisation d'énergies fossiles. Mais ce n'est encore qu'une hypothèse audacieuse...

Voici une liste de questions qui pourraient se poser.

- On sait arrêter une colonie bactérienne. Ou les reprogrammer pour être sensible à des bio-interrupteurs « on/off ». Mais saura-t-on les empêcher de se reproduire indéfiniment ?
- Est-ce qu'il pourrait y avoir des interdépendances et des transferts de gènes entre les bactéries vivantes d'aujourd'hui et des bactéries intégrant des DNA cassettes modifiées.
- Quels sont les pays les plus avancés en ces domaines et est ce que le bioterrorisme pourrait utiliser de telles techniques ?
- Si on avait à réglementer ou à créer un comité de surveillance qui faudrait-il y mettre et quelles seraient les questions à se poser ? Est-ce que de grands industriels sont déjà sensibilisés à ces questions ? Le public est-il suffisamment informé ? Qu'est ce que la Cité des Sciences a l'intention de faire sur ce thème ?
- Est-ce que la systémique en général, qui revient maintenant par la biologie, n'est pas entrain de redonner une vision nouvelle de la complexité ? Complexité des entreprises : systémique. Complexité de la ville : systémique. C'est ce que disait Laborit avant tout le monde. Est-ce que la systémique, qui fait un retour remarqué dans cette discipline particulièrement analytique qu'est la biologie moléculaire, n'est elle pas en train de conduire à une vision nouvelle des interdépendances et de la dynamique des interactions dans les systèmes complexes ?