

Un tournant de la biologie des systèmes

Le modèle « pleine-cellule » de *Mycoplasma genitalium* proposé par Markus Covert et ses collègues marque un tournant dans la jeune histoire de la biologie des systèmes.

Si l'idée de modéliser un organisme monocellulaire n'est pas nouvelle, le modèle de M. Covert est le premier à s'appuyer sur un inventaire exhaustif de gènes et à donner une représentation aussi complète que possible de leurs fonctions et des processus cellulaires dans lesquels ils sont impliqués.

Pour construire ce modèle, qui agrège une quantité considérable de connaissances, M. Covert et son équipe ont dû vaincre plusieurs difficultés. Ils ont dû créer un cadre original pour combiner des sous-modèles fondés sur des techniques de modélisation très différentes. Par ailleurs, ils ont su trouver des jeux de paramètres pour lesquels le modèle produit

les bonnes proportions des différents ingrédients qu'une cellule doit accumuler pour compléter son cycle et faire une copie d'elle-même. Leur modèle produit des temps réalistes de division cellulaire et prédit correctement la viabilité d'un certain nombre de mutants.

Ce modèle est en rupture avec la tradition en ce qu'il n'est pas destiné à évaluer une hypothèse préalable spécifique. L'enjeu est d'organiser la totalité des interactions qui composent le système de sorte qu'on puisse en observer le comportement collectif. Ce n'est que dans un second temps que l'on cherchera à exploiter cet outil « panoptique » pour tester de nouvelles hypothèses.

Abandonner ainsi une modélisation d'explication pour une modélisation de navigation ne va pas de soi. On passe des principes clairs et concis d'un système à quelques variables à un système plus complexe difficile à appréhender intuitivement. Le modèle est une carte qui permet d'explorer cette complexité. De ce point de vue, il se manipule comme on le ferait du système réel, et les « faits » qu'il produit réclament une explication au même titre que des données expérimentales. Mais comme le modèle ne reflète que la connaissance imparfaite que nous avons de cet organisme, si simple soit-il, et qu'il ne la reflète qu'imparfaitement, le passage du système réel, avec ses difficultés propres, à son substitut numérique vient sans garantie de qualité. Le passage « au numérique » peut ainsi sembler une opération au bénéfice incertain dans l'état de nos connaissances.

Quoi qu'il en soit, la possibilité d'interroger le système dans sa totalité permet d'aborder de nouvelles questions. On peut par exemple étudier l'impact du niveau des ressources énergétiques sur les composants du système, ou comment offre et demande se répondent sur le « marché » de la traduction des gènes, et si des gènes répondent différemment aux conditions de cette compétition ; ou encore examiner l'influence de la densité des molécules associées à l'ADN sur l'activité transcriptionnelle du système. Le modèle pleine-cellule de M. Covert ouvre un nouveau champ d'enquête en biologie des systèmes, où l'on étudie l'interdépendance des différents processus qui composent une cellule et leur intégration fonctionnelle à l'échelle cellulaire.

– Vincent Danos
CNRS et Université
d'Édimbourg (Écosse)

produits par le métabolisme), mais seulement aux échelles temporelles supérieures à la seconde.

Tout en construisant notre cellule virtuelle, nous avons intégré au logiciel des capteurs pour mesurer l'état de la cellule. Chaque lancement du simulateur, couvrant la totalité d'un cycle de vie d'une cellule, produisait 500 mégaoctets de données. En sortie, on obtenait des dizaines de graphiques et de représentations visuelles.

Au début, les résultats furent frustrants. Pendant des mois, tandis que nous corrigeons le code, précisons les équations mathématiques, ajoutons de nouvelles contraintes sur les paramètres et ajustons certaines (grâce à de nouvelles données de laboratoire), la cellule refusait toujours de se diviser et se comportait de façon imprévisible. Pendant un moment, par exemple, elle a produit d'énormes quantités d'un certain acide aminé (l'alanine) et presque rien d'autre.

Et puis un jour, notre microbe cybernétique est arrivé au terme de son cycle cellulaire et s'est enfin divisé. De plus, son

temps de doublement était proche de neuf heures – celui du mycoplasme réel. De nombreuses mesures étaient encore loin de la réalité, mais le succès était enfin à notre portée.

Quelques mois plus tard, la majorité des données obtenues par simulation correspondait exactement à la croissance observée d'une vraie cellule. Et le reste était fascinant : inattendu, mais biologiquement plausible. Le premier modèle numérique d'un organisme vivant entier était fonctionnel. Qu'allait-il nous apprendre ?

Modéliser la vie d'une cellule humaine ?

Aujourd'hui, après environ un an d'utilisation de ce nouvel outil, nous découvrons encore des informations passionnantes à chaque fois que nous scrutons le fonctionnement de notre micro-organisme virtuel, tandis qu'il gère des millions de détails participant à sa vie et à sa réplication. Par exemple, la fréquence à laquelle les protéines participant au décodage des gènes se

décrochent de l'ADN est impressionnante : environ 30000 fois par cycle de vie de neuf heures. Nous avons aussi découvert que la période de doublement du matériel biologique lors de la division cellulaire, très stable, est en fait une propriété émergente qui découle des interactions de deux phases distinctes et indépendantes de la réplication, toutes deux de durée très variable. Et les enregistrements seconde par seconde du comportement de la cellule nous ont permis d'expliquer pourquoi sa division s'arrête net quand on inactive certains gènes, mais se poursuit encore une dizaine de fois si l'inactivation porte sur d'autres gènes essentiels : ces divisions supplémentaires se produiraient à chaque fois que la cellule a en réserve davantage de copies d'une protéine essentielle qu'elle n'en a besoin durant un cycle de vie : l'excédent est légué à ses descendantes, qui ne meurent que quand le stock est épuisé. Il faudra sans doute encore des années pour comprendre tout ce que ces simulations révèlent sur le fonctionnement des mycoplasmes et des cellules en général.

Nos travaux sur *M. genitalium* ne sont que la première des nombreuses étapes à franchir pour modéliser les cellules ou tissus humains à l'échelle des gènes et des molécules. Notre modèle est loin d'être parfait, et les mycoplasmes sont l'expression la plus simple de la vie autosuffisante. Nos simulations, le code source, les données expérimentales, le code de visualisation, la base de connaissances, tout est disponible gratuitement sur Internet. Avec d'autres chercheurs, nous travaillons déjà à améliorer le simulateur et à l'étendre à divers organismes, tels que la bactérie *E. coli* et la levure *Saccharomyces cerevisiae*, toutes deux des organismes utilisés fréquemment tant dans les laboratoires que dans l'industrie.

Chez ces espèces, la régulation des gènes est beaucoup plus complexe, et la localisation des événements dans la cellule joue un rôle bien plus important (la levure, par exemple, présente un noyau). Autant de problèmes à résoudre avant de s'attaquer à des cellules plus complexes encore, tels des macrophages de souris ou

humains. Faciles à cultiver, ces cellules du système immunitaire seront sans doute les premières utilisées pour ajuster et valider le modèle.

Il est trop tôt pour estimer le temps que ces améliorations prendront. Comparées aux bactéries, les cellules humaines comportent beaucoup plus de compartiments. De plus, leur contrôle génétique, plus complexe que celui des mycoplasmes, demeure en grande partie mystérieux. Enfin, de par leurs rôles complémentaires dans les tissus multicellulaires, les cellules humaines interagissent plus avec d'autres types cellulaires que les bactéries.

Début 2008, modéliser la plus simple des cellules ne semblait pas pouvoir se concrétiser avant une décennie, et modéliser une forme de vie plus complexe paraissait inenvisageable. Aujourd'hui, l'idée de simuler une cellule humaine ne paraît plus si saugrenue. Et si le logiciel se révèle inapproprié, au moins cet échec mettra-t-il en lumière les nombreuses inconnues à expliciter encore sur nos propres cellules. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

E. Gonçalves *et al.*, Bridging the layers : toward the integration of signal transduction, regulation and metabolism into mathematical models, *Molecular Biosystems*, vol. 9, pp. 1576-1583, 2013.

J. R. Karr *et al.*, A whole-cell computational model predicts phenotype from genotype, *Cell*, vol. 150, pp. 389-401, 2012.

P. L. Freddolino et S. Tavaoie, The dawn of virtual cell biology, *Cell*, vol. 150, pp. 248-250, 2012.

W. Gibbs, La biologie virtuelle, *Pour la Science* n°288, pp. 38-44, 2001.

france culture

LA MARCHÉ DES SCIENCES

Découvertes, inventions, aventures savantes au fil de l'Histoire

Aurélie Luneau
14h-15h / chaque jeudi

franceculture.fr

POUR LA SCIENCE