

23

GÉNOMES – STRUCTURES, FONCTIONS ET RÉGULATIONS

Giuseppe BALDACCI
Président

Michel Aigle
Frédéric Barras
Mireille Betermier
Michèle Caizergues-Ferrer
Kaymeuang Cam
Catherine Christophe
Jean-Paul Concordet
Michel Duguet
Véronique Flucklinger-Paquis
Janine Gaillard
Dominique Giorgi
Annick Harel-Bellan
Roger Karess
Ivan Matic
Christian Muchardt
Françoise Muscatelli
Henry Neel
François Payre
Yves Quentin
René Toci

Dans ce rapport, la section 23 ne prétend pas présenter un bilan exhaustif de la situation de toutes les recherches menées par les équipes rattachées, ni couvrir toutes les perspectives envisageables dans les années futures, mais entend rendre compte des débats qui ont animé les discussions au sein de la Section. Cette dernière année la Section 23 a traversé une phase de réflexion sur la nature des thèmes qui constituent le dénominateur commun de la communauté scientifique française qui lui est rattachée et ce rapport entend s'en faire l'écho. De plus, des préoccupations spécifiques ont été identifiées et seront aussi développées dans ce texte.

En général, nous constatons que le financement des recherches en génétique rencontre des difficultés croissantes liées au préjugé que la disponibilité de séquences génomiques entières rendrait obsolètes les approches de la génétique classique et moléculaire. Or, les informations globales actuelles suscitent l'essor de nouvelles méthodes d'analyse d'une énorme masse d'information, mais ne doivent pas conduire à l'interruption des efforts visant la compréhension fine des mécanismes génétiques, dont l'étude doit au contraire être poursuivie.

Finalement, de nombreuses instances autres que les sections du Comité national ont été appelées à réfléchir sur le présent et le futur

de la recherche scientifique en France. En particulier, le Conseil Scientifique du Département des Sciences de la Vie du CNRS qui devrait intégrer les contributions des différentes Sections et fournir une vision d'ensemble de la conjoncture et de la prospective commune à toute la biologie en France.

1 – CHANGEMENT DE L'INTITULÉ DE LA SECTION

L'intitulé de la section 23 (souvent appelée section de Génétique par les collègues du CNRS) sera jusqu'à la prochaine mandature « Génomes » : structures, fonctions et régulations ». Ensuite la section changera de numéro en devenant la section 22 et son intitulé deviendra : « Organisation, expression et évolution des génomes ».

Cette modification n'est pas purement cosmétique, mais tient compte des préoccupations opérationnelles de nos recherches. Les développements technologiques récents ont profondément modifié notre approche de la Biologie. En particulier, le séquençage systématique des génomes et la mise en œuvre d'approches globales ont conduit à poser de nouvelles questions fondamentales sur la structure, la plasticité et l'histoire évolutive des génomes et des mécanismes moléculaires sous-jacents. Les thèmes qui ont émergé ces dernières années sont explicités ci-après : pour chacun d'entre eux, un état de la situation et des questions ouvertes est fait, et les orientations possibles sont développées. Plusieurs grandes questions semblent en voie d'être résolues dans les quelques années à venir. Par exemple, la détermination des origines de répllication chez les mammifères et la détermination des points chauds de recombinaison. Un domaine en évolution très rapide est celui de l'épigénétique. On est probablement en passe de mieux

comprendre les relations entre fonctionnement du génome et modifications de la chromatine, de type méthylation de l'ADN ou modifications des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation, autres, etc.). De même, les relations entre la localisation sub-nucléaire des gènes et leur activité transcriptionnelle sont de mieux en mieux caractérisées, définissant le nucléoplasme comme un milieu où le positionnement et les mouvements des chromosomes sont précisément régulés.

2 – ORGANISATION DES GÉNOMES

La disponibilité croissante d'un grand nombre de génomes complets qui s'est accélérée de façon considérable ces quatre dernières années, constitue un événement important dans l'orientation des recherches d'un certain nombre de laboratoires rattachés à la Section. Un rôle central dans l'évolution de la génomique en France est joué par le Centre National de Séquençage et par le réseau de Génopôles qui regroupe les centres existant dans différentes régions. Ceci favorise une évaluation rigoureuse des projets de séquençage de génomes complets et laisse la place au développement d'initiatives plus modestes mais scientifiquement importantes. Les bénéfices d'une telle organisation sont donc réels. Cependant, une réflexion s'impose sur les points suivants : le choix des génomes, la disponibilité des données, la gestion de l'information, le développement de méthodes originales pour en extraire des nouvelles connaissances à partir de la séquence d'un génome. Un rapport spécifique sur tous ces thèmes est en cours d'élaboration par un groupe de réflexion constitué à l'initiative du Conseil Scientifique de Département des Sciences de la Vie du CNRS.

3 – EXPRESSION DES GÉNOMES

En plus des analyses fines de la régulation et de l'expression de gènes individuels et des machineries protéiques qui en sont responsables, il est nécessaire de prévoir le développement des compétences informatiques et expérimentales pour réaliser les analyses globales des génomes (transcriptomes, protéomes, métabolomes) et exploiter les possibilités offertes par l'inactivation fonctionnelle de gènes des cellules animales par les siARN. Un bon nombre de laboratoires se concentre sur la régulation génétique et épigénétique de l'expression des génomes, par les études classiques sur la synthèse, le fonctionnement et le métabolisme des ARN codants, mais aussi avec le développement croissant de recherches centrées sur le rôle de la chromatine, l'acteur réel des transactions génomiques, et sur les ARN non-codants dont le nombre et les rôles deviennent de plus en plus importants.

Les petits ARNs non-codants pourraient en effet avoir un rôle quasi universel et très conservé à travers l'évolution. Ils ont des fonctions « classiques » dans la biogenèse des ribosomes ou le fonctionnement d'autres usines cellulaires de type splicéosome. Ils semblent aussi contrôler l'expression génique, d'une part via le système d'ARN interférence qui cible la stabilité des ARN messagers, mais aussi par un mécanisme qui pourrait cibler la traduction. Ils sont également capables d'induire, au moins dans le monde végétal, des modifications covalentes de la structure chromatinienne, en particulier la méthylation de l'ADN. Ils sont impliqués dans des processus aussi variés que le développement embryonnaire, le contrôle des réarrangements géniques, le contrôle de la transposition et d'autres qui restent à découvrir. La France n'est pas en retard dans ce domaine, mais il est important qu'un grand effort soit fait pour maintenir cette avance.

4 – ÉVOLUTION DES GÉNOMES

Un essor important est connu actuellement par l'étude des mécanismes moléculaires qui assurent la stabilité et la plasticité des génomes, d'une part dans les organismes modèle (bactéries, levures, *Caenorabditis elegans*, drosophile) et d'autre part dans les lignées cellulaires animales et chez la souris. Les résultats montrant que la transformation tumorale est associée à l'instabilité génomique et la mise en place par le gouvernement en 2003 d'un plan de lutte contre le cancer expliquent en partie le développement rapide de ces thèmes de recherche. Pour étudier en détail les mécanismes de la stabilité et de la plasticité génomique l'utilisation des systèmes modèles est indispensable et de nombreux laboratoires rattachés à la section 23 les utilisent. La concentration exclusive du soutien financier sur les cellules animales ou sur les mammifères serait une grave erreur. L'étude de la réplication, recombinaison et réparation des génomes se poursuit dans un certain nombre de laboratoires et a permis la constitution d'une communauté qui se réunit régulièrement et interagit par des collaborations et des échanges d'informations et de matériels. Cependant, cet axe aurait besoin d'être renforcé pour éviter d'être distancés par les collègues d'autres pays.

5 – L'APPORT DES MICRO-ORGANISMES PROCARYOTES

La multiplication des génomes bactériens et archéens aujourd'hui séquencés (le nombre dépasse la centaine et atteindra des milliers dans quelques années) apporte une richesse d'informations incomparable pour comprendre comment un génome est structuré, comment il peut « naître, évoluer et mourir ».

Le premier problème est de rassembler, de classer et d'interpréter ces informations d'une manière aussi fiable que possible, non seulement pour un génome donné, mais au-delà, pour des comparaisons multi-génomiques. Ceci constitue l'un des enjeux de la bio-informatique que nous ne développerons pas ici.

Les informations obtenues par le séquençage systématique peuvent être exploitées dans différentes directions.

Une première source d'informations est fournie par la comparaison de génomes phylogénétiquement proches ou très proches. Elle permet de se faire une idée assez précise (et même quantitative) de la manière dont deux génomes ont évolué depuis leur divergence. Cette analyse peut porter sur la vitesse d'évolution de gènes particuliers ou d'un ensemble de gènes, mais aussi sur l'observation de grands remaniements du génome, tels qu'inversions, délétions ou duplications de grandes régions. Ces événements ne sont pas rares et ont lieu en général dans des régions bien précises du génome. Leur analyse, et celle des régions de forte syntonie, permettent de dresser une carte de la topologie des génomes, en distinguant notamment les régions origine et terminus de réplication, les domaines intermédiaires, l'organisation générale des unités de transcription, des séquences répétées, etc. Ainsi, la comparaison des génomes des trois archæa du genre *Pyrococcus* (*P. abyssi*, *P. horikochi*, *P. furiosus*) a été riche en enseignements et les exemples de ce type de comparaison se multiplient maintenant.

Une autre source d'information est apportée par la comparaison de multiples génomes couvrant les différentes branches de l'arbre du vivant. Le but est évidemment de retracer une histoire évolutive des génomes et de définir les caractéristiques du génome de LUCA (Last Universal Common Ancestor) l'ancêtre commun aux bactéries, archæa et eucaryotes. Plusieurs questions se posent à propos de cet ancêtre : était-il thermophile ou mésophile ? était-il déjà très évolué ? Plus en amont, pour décrire la façon dont les génomes ont emmagasiné progressivement

de l'information dans leur séquence nucléotidique, deux modèles sont envisageables : l'un postule l'existence de très longues molécules dans lesquelles de l'information est progressivement insérée (on peut l'appeler modèle de la feuille blanche). L'autre, plus réaliste, postule l'existence de courts fragments portant de l'information et évoluant par duplications/mutations (modèle du dépliant) jusqu'à une taille importante.

Un autre point d'intérêt pour affiner les données phylogéniques est d'évaluer l'apport des transferts horizontaux dans l'évolution des génomes, ainsi que celui des éléments transposables.

La comparaison multi-génomique permet également de faire un inventaire aussi complet que possible des familles de protéines orthologues, et de retracer leur histoire. Le pari devient donc celui de mettre en évidence la population minimale des modules protéiques primordiaux ayant donné naissance à la diversité des protéines. Au-delà des protéines, une autre question ouverte pour l'avenir est de reconstituer l'évolution des mécanismes moléculaires fondamentaux de la cellule, dont les protéines conservées ou modifiées sont les acteurs. On sait par exemple que dans le cas de la réplication et de la transcription, les archæa contiennent bon nombre de protéines de type « eucaryote », tout en présentant souvent des mécanismes « bactériens ». Il y a bien encore à apprendre dans ces domaines ainsi que dans le cas des mécanismes de recombinaison et de réparation.

Enfin, l'ensemble des bactéries actuellement exploitées sur le plan génomique représente une infime fraction de l'extrême biodiversité de ces microbes sur la terre.

6 – L'APPORT DES MICROORGANISMES EUCARYOTES

Les microorganismes eucaryotes –et plus particulièrement les levures– présentent des intérêts techniques et biologiques importants pour l'étude de l'évolution. Leurs génomes, relativement petits et simples, sont de plus en plus disponibles. La génétique est abordable, permettant d'accéder aux mécanismes moléculaires de l'évolution : mutation, duplication, recombinaison, etc. La possibilité d'obtenir des hybrides sera un outil précieux. Les distances évolutives entre les espèces sont bien réparties, depuis les espèces très proches qui permettent de « voir » les phénomènes rapides initiaux dans la spéciation, à des distances longues, permettant d'analyser des phénomènes plus lents (érosion des gènes, etc.). L'ensemble doit ouvrir la possibilité d'intégrer les différents niveaux depuis les phénomènes moléculaires primaires jusqu'aux effets à long terme sur les populations, les espèces voire d'autres taxons plus élevés.

7 – L'APPORT DES EUCARYOTES SUPÉRIEURS

Pendant longtemps, l'évolution ou la proximité des espèces a été étudiée à l'aide des techniques de cytogénétique, notamment en comparant leurs caryotypes, c'est-à-dire en regroupant les chromosomes ou segments de chromosomes les plus homologues en composition de bandes cytogénétiques. Ces dix dernières années ont vu l'amélioration de ces techniques par utilisation de la FISH (hybridation fluorescente in situ) et des techniques de coloration chromosomique permettant d'utiliser comme sondes moléculaires fluorescentes des fragments d'ADN aussi étendus que des

chromosomes entiers. Ces progrès techniques ont permis de repérer des remaniements beaucoup plus fins entre espèces (insertions, délétions, inversions). En parallèle, la progression des connaissances au niveau moléculaire a connu un essor fulgurant grâce au séquençage automatique, la PCR et la bioinformatique.

En dehors de l'évolution et de l'origine des espèces, ou de l'évolution de gènes à copie unique et de familles de gènes à travers les espèces, une des questions est de déterminer l'origine des différences entre espèces proches. Par exemple, pourquoi chez les primates, l'homme et le chimpanzé ont tant de différences phénotypiques alors que leurs génomes sont identiques à 98-99 % ?

Le séquençage récent de génomes complets (homme, souris, etc.), associé à la puissance d'outils bioinformatiques de plus en plus performants et à la constitution de bases de données intégrées, a permis ces dernières années de mettre en évidence une quantité insoupçonnée de remaniements conduisant à l'évolution et à la constitution des génomes. Par exemple, l'analyse bioinformatique de la séquence des chromosomes humains a permis de caractériser un nombre très important de duplications (duplication segmentale), suggérant qu'une fraction de plus de 10 % de notre génome ait été dupliquée. Certaines de ces duplications sont spécifiques de l'homme, d'autres peuvent se retrouver chez d'autres primates. À ces événements sont également associées de nombreuses insertions et délétions différenciant les espèces. Dans le prolongement, ces analyses montrent également qu'un grand nombre de nouveaux transcrits sont spécifiques d'une espèce (homme, par exemple) par des phénomènes de fusions/juxtapositions de séquence génomiques.

Récemment, des programmes de séquençage de génomes de primates non-humains ont été initiés. La séquence complète du génome de chimpanzé devrait être disponible vers la mi-2003, mais déjà les premières analyses de séquence montrent qu'un très grand nombre de réarrangements (insertions, délétions, duplications) pouvant aller du simple polymorphisme

jusqu'à des régions de plus de 100 kb, différencient les deux espèces, et ce, aussi bien dans les régions codantes que non-codantes. Ces premiers résultats montrent que la comparaison brute des séquences homme-chimpanzé évaluée à plus de 98 % d'identité est probablement une surestimation, et que l'analyse globale des génomes est en train de révéler une de nombreuses différences.

Le séquençage complet du génome de primates associé à la bioinformatique et à la génomique (puces à ADN) va conduire dans un futur proche à la caractérisation quasi-complète des différences génétiques inter-espèces. Ce courant de recherche est une porte ouverte sur les études évo-dévo et la génomique moderne et permettra de relier des traits phénotypiques (morphologiques, développementaux) à la fonction des gènes ou réseaux de gènes et d'expliquer les différences observées entre deux espèces. L'utilisation d'organismes modèles sera certainement nécessaire pour compléter ces approches.

Il reste encore beaucoup à faire pour décrypter l'origine des différences entre espèces et identifier chez chacune d'elles les bases moléculaires présidant aux grandes fonctions de l'organisme, et ce, aussi bien dans des laboratoires ayant de gros moyens techniques (plateformes) que dans des équipes traditionnelles pour lesquelles les soutiens financiers sont souvent difficiles à trouver dans ces thématiques.

Finalement, les enjeux sont très importants comme on a pu le voir lors du séquençage du génome humain, aussi bien au niveau de la recherche fondamentale que des retombées économiques issues du « brevetage du vivant ». La fonction des gènes est maintenant l'objet de l'effort de nombreuses équipes. La masse des moyens matériels demandés pour le séquençage massif n'a pas permis à la France d'être dans la course. Il est à espérer que l'analyse des données et « l'après gène » resteront à sa portée

8 – L'APPORT DES ÉLÉMENTS TRANSPOSABLES (ET)

Au fur et à mesure que les données de séquençage des génomes s'accumulent, il apparaît que les régions intergéniques constituent de véritables réservoirs d'Éléments Transposables (ET), soit parce qu'une moindre pression de sélection dans ces régions permet d'y conserver les événements d'insertion au cours de l'évolution, soit parce que ces régions sont des points chauds d'insertion. Comme cela a été entrepris chez les plantes par exemple, la datation des événements d'insertion d'ET appartenant à une même famille, par la mesure des variations de leurs séquences nucléotidiques, pourrait permettre de retracer l'histoire évolutive des génomes. D'autre part, les ET participent à la modulation de l'expression des génomes en apportant des séquences régulatrices (promoteurs, enhanceurs, etc.) ou suivant des mécanismes encore à découvrir.

Les ET jouent également un rôle moteur dans la plasticité du génome et la structuration de la chromatine. Du fait de leur aptitude à transposer, ils peuvent induire différents types de réarrangements chromosomiques (insertions, délétions, inversions, translocations), voire même la rétrotransposition de ARN messagers cellulaires. Des résultats récents obtenus chez plusieurs eucaryotes (*Drosophila*, plantes) suggèrent également qu'il existe une corrélation entre la présence d'ET et autres séquences répétées dans une région, et sa structuration sous forme d'hétérochromatine. Chez certains organismes (*Ciliés*, *Ascaris*, bourdon), ceci pourrait même provoquer l'élimination de ces régions du génome somatique. Le rôle de la transposase dans ces phénomènes d'élimination n'a pas été démontré, et les mécanismes moléculaires impliqués, encore largement inconnus, pourraient faire intervenir un contrôle épigénétique de la reconnaissance des séquences répétées sur la base de leur homologie de séquence.

Enfin, d'autres machineries apparaissent impliquées dans la plasticité génomique, comme il a été démontré ces dernières années en particulier grâce aux résultats obtenus dans des systèmes modèles (bactéries, levures, lignées cellulaires en culture) et par des approches biochimiques *in vitro*. En particulier, des interactions profondes entre les différentes machineries enzymatiques impliquées dans la réplication, la recombinaison, la réparation et la transcription des génomes ont été mises en évidence. Des liens sont apparus entre les phénomènes de transposition et la recombinaison site-spécifique, entre la transcription et la réparation de l'ADN, entre transcription et recombinaison et entre réplication et recombinaison. L'activité cellulaire peut maintenant être étudiée dans son ensemble, en intégrant les différents aspects que les biologistes ont considérés séparément pendant longtemps pour la commodité de leurs analyses.

9 – PERSPECTIVES SCIENTIFIQUES À MOYEN TERME

Le domaine de la génomique fonctionnelle est en pleine mutation. En premier lieu, il est clair que le séquençage des génomes apporte une vision nouvelle beaucoup plus globale à toute la recherche dans le domaine. La connaissance de la séquence de tous les gènes chez certaines espèces et de la quasi-totalité des gènes chez l'homme permet dès à présent d'envisager des analyses à grande échelle, voire exhaustive. En matière d'expression des gènes, ceci se traduit par la généralisation des « puces à ADN » pour l'étude des transcriptomes. De même, l'identification des interactions physiques et fonctionnelles entre produits des gènes a bénéficié de la montée en puissance des techniques de reconnaissance des protéines comme la spectrométrie de masse (protéome, interactome). Cette globalisation des approches a diverses conséquences essentielles

sur la politique scientifique, en particulier sur le niveau des moyens à mettre à la disposition des laboratoires (plateformes) et du coût des expériences. Elle nécessite aussi le développement d'outils puissants de bio-informatique pour exploiter les données générées.

Un autre aspect frappant est celui de la prise en compte, de plus en plus en plus évidente, de la dimension cellulaire du fonctionnement du génome. L'importance des aspects structuraux (chromatine) ou de localisation sub-nucléaires des séquences (mouvements de promoteurs par exemple) ou de localisation sub-cellulaire des protéines est de mieux en mieux comprise. Par ailleurs, les études sur molécules uniques se développent également très vite, augmentant de manière drastique notre espoir de compréhension des mécanismes régissant la chimie du vivant. Il s'agit là de domaines où les biologistes sont particulièrement dépendants d'interaction avec les physiciens pour l'élaboration de nouvelles techniques de mesure et d'imagerie (microscopie) et avec les informaticiens pour l'interprétation des données complexes. Là encore, il s'agit d'approches qui nécessitent de coûteuses infrastructures de haute technologie.

En ce qui concerne le « post-génome » chez les mammifères, la révolution la plus marquante est la montée en puissance de la technologie siRNA, qui va faciliter l'approche fonctionnelle aussi bien dans les systèmes cellulaires que dans les modèles animaux. Il s'agit là d'une véritable révolution, et il est très important que la France ne prenne pas trop de retard dans ce domaine.

Globalement, il apparaît donc important d'avancer dans la compréhension des mécanismes qui contrôlent l'organisation, l'expression et l'évolution des génomes en prenant en compte la globalité des fonctions cellulaires impliquées dans le métabolisme et dans les réponses aux variations incessantes des stimuli endogènes et exogènes. Ceci ne peut pas se faire sans l'étude détaillée de mécanismes génétiques spécifiques, sans l'utilisation étendue des analyses de molécules uniques ou sans les résultats produits par des développements techniques particuliers comme l'ADN peigné.

Sans prétendre d'établir une liste exhaustive, certaines questions spécifiques méritent d'être affrontées rapidement :

– comprendre comment les génomes « naissent, évoluent et meurent », sans oublier que les génomes sont liés aux organismes qui les portent. Les micro-organismes procaryotes et eucaryotes sont particulièrement adaptés à cette problématique avec une variété quasi infinie de génomes à analyser, sans parler des possibilités d'ingénierie de nouveaux organismes ;

– développer des travaux sur les organismes extrémophiles dans lesquels beaucoup des solutions employées dans tous les organismes vivants sont poussées à leur paroxysme ;

– renforcer les analyses de génétique et biologie moléculaires d'autres systèmes modèles, tels que *C. elegans*, « zebra fish », *Xenopus tropicalis* et la souris.

– développer les travaux sur les éléments génétiques mobiles en essayant de déterminer comment ils colonisent les génomes et les font évoluer ;

– analyser plus particulièrement les régions dites « non codantes » des génomes ;

– décrypter les origines des différences qui existent entre les génomes des espèces proches, en particulier chez les mammifères (homme-primates). Relier les traits phénotypiques à la fonction des gènes et des réseaux de gènes, sans sous-estimer l'importance des modifications post-traductionnelles ;

– comprendre les mécanismes moléculaires de l'évolution (mécanismes de la recombinaison et de la transposition), et réciproquement l'évolution des mécanismes fondamentaux de transmission de l'information génétique.

10 – SOCIÉTÉ, SCIENCE, BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

Aucune politique scientifique ne peut être menée par les pays développés sans en définir les objectifs par rapport à la société. Celle-ci finance la recherche, quel retour en attend-t-elle ? La réponse à cette question n'a jamais été explicite.

La recherche remplira son rôle si elle peut renvoyer à la société une réponse claire à ses questions. Le chercheur sera considéré à sa place et le contrat moral entre recherche et société pourra continuer. Nombre d'hommes politiques, de chercheurs, de citoyens ont l'impression que ce contrat se détériore. Ce décalage semble venir d'une mauvaise appréciation des questions que la société pose. Le fait que cela ne soit ni formulé, ni vraiment conscient, n'empêche pas la frustration. Celle du chercheur qui se sent abandonné, parfois inutile, voire agressé ou coupable. Celle du citoyen qui demande l'impossible, ou voit la recherche comme une source d'angoisse voire de malheurs. Les bons moments sont ceux où le chercheur s'émerveille de sa découverte, la raconte à ses concitoyens, ou quand la société salue telle ou telle avancée. Les marques de la réussite du contrat sont les moments où la réponse de la science apporte satisfaction à la question que se posait la société, souvent sans qu'elle le sache vraiment.

Identifier ces questions est donc la clé du bon fonctionnement du contrat social entre le chercheur et le citoyen. La demande du mieux être est celle actuellement la plus facile à identifier. Il s'agit, en sciences de la vie, de vivre en meilleure santé, plus longtemps, ne pas avoir faim, ni être obèse, d'avoir un environnement qui ne se dégrade pas au point de ne plus répondre aux exigences du bien-être. Mais derrière cela apparaît vite un mieux être psychologique : douleurs, angoisses, rapports humains, non-violence deviennent aussi des demandes fortes. À cette demande de mieux être est associée la recherche médicale, agricole, industrielle, sociale, qui a modelé notre société actuelle.

Elle n'est cependant pas, et sans doute de loin, ni la question unique, ni la plus importante. Si on regarde l'accueil fait à la science par notre société, on s'aperçoit que l'astrophysique ou l'anthropologie sont souvent les vedettes. Deux sciences sans aucun espoir d'aucune « application » immédiate. Les voyages sur la lune, au-delà de leur cause politique de l'époque, ont été vécus sur le coup comme un événement planétaire sans qu'aucun mieux être ne puisse en être espéré. Ainsi une grande partie de la question inconsciente réside-t-elle dans le besoin de notre société à répondre à ses angoisses primordiales : où sommes nous, que sommes nous, d'où venons nous, voire où allons nous ? Ceci constitue la vraie utilité de la science, celle qui persiste historiquement.

Depuis que la science rationnelle, que nous pratiquons aujourd'hui, s'est développée, deux exemples majeurs qui ont marqué notre histoire par leur ampleur et leur non-utilitarisme immédiat peuvent être cités. Le premier est celui des observations de Copernic et Galilée qui sortirent la terre du centre de l'univers. Les montres n'en ont pas été changées et le soleil se lève toujours à l'Est. Le second est le travail de Darwin qui sortit l'homme du centre de la création. L'homme n'en fut ni meilleur ni plus mauvais. Et pourtant ces deux événements ébranlèrent la société. Le second, qui postule que l'homme est de même nature que l'animal, le végétal ou le microbe, n'est toujours pas intégré réellement dans notre société. Mais un peu plus d'un siècle constitue au fond une période assez courte.

L'énorme bond en avant que représentent cent ans de génétique doit être replacé dans ce contexte. L'accélération que les dix dernières années ont apporté avec le séquençage de nombreux génomes pose des ultimatums sur ce problème. Les projets que nous pouvons imaginer doivent se situer dans ce courant historique.

D'une part, à l'image de Galilée et Darwin, nous ne devons pas utiliser ce potentiel pour en faire un mouvement de retrait sur nous. Il serait dangereux, à rebours de l'histoire et contraire aux questions de fond de

retourner à un anthropocentrisme stérile. Les grands progrès ont été faits en remplaçant mieux l'homme dans l'univers et non en essayant de le remettre coûte que coûte en son centre. Cet anthropocentrisme pourrait se confondre avec la mission utilitaire de la recherche, celle du contentement de notre mieux être matériel. D'autre part, nous vivons une période d'une telle fécondité scientifique en biologie qu'il est de notre devoir d'apporter à notre société des éléments nouveaux. Nos concitoyens sentent que des choses très importantes se passent en biologie, et plus particulièrement en génétique. Le contrat social sera brisé si nous ne leur envoyons qu'angoisse, pouvoir ou déstructuration de la société. Nous devons distiller, comme nos prédécesseurs, une vue plus claire du monde vivant, permettant à nos concitoyens de mieux s'y situer. C'est la réalisation d'une plus grande harmonie entre notre société et l'incroyable aventure de la vie sur terre qui constitue probablement la demande centrale posée aujourd'hui aux biologistes.

Dans les domaines de recherche couverts par les groupes rattachés à la section 23, deux axes complémentaires peuvent être définis pour les prochaines années, que l'on peut nommer l'intimité cellulaire et la variété de la vie.

L'intimité cellulaire représente tous les projets destinés à comprendre le fonctionnement intégré d'une cellule. Jusqu'ici nous avons démonté ce microcosme en sous-système (mitochondrie, noyau, chaînes de biosynthèse etc.). L'articulation entre ces sous-ensembles doit être abordée plus finement. Il s'agit à la fois des aspects de flux d'information (signalisation, codage, feed-back etc.), d'architecture fonctionnelle (assemblage-désassemblage), d'organisation spatio-temporelle des éléments (mouvements des protéines, des organites). Mais un nouveau concept commence aussi à émerger : comme toute organisation vivante, de la molécule biologique à la biosphère, une cellule n'a pas de déterminisme absolu, elle est le fruit d'une histoire. Chaque cellule naît, vit et meurt. À chaque instant où nous la voyons, elle est à un moment de son histoire unique, héritière de son propre passé individuel et devant un avenir qui est inconnu de par le

fait même des évènements stochastiques qui surviendront. L'approche de la cellule unique sera sans doute un chemin plein de surprise. Pour résumer cette partie, considérons le programme informatique mis au point par des collègues, qui mime la croissance des végétaux. Avec une bonne connaissance des paramètres de l'architecture de la plante : géotropisme, hélices, entre-nœuds, etc., ils font pousser des plantes sur leurs écrans. Chacune d'elle est différente de sa voisine, dans les limites de variation de l'espèce, en fonction de l'environnement (lumière, etc.) mais aussi des évènements stochastiques (cassures de branches, mort d'un bourgeon, etc.). Notre rêve pourrait être celui-là : connaître si bien les cellules et leurs rapports avec l'environnement que nous soyons capables de les reconstituer *in silico*, une à une, à la fois similaire de par leur génome initial et toutes différents par leur histoire « personnelle »

Le second axe est celui de la variété de la vie. Ceci tient de beaucoup plus près des questions d'identité de l'homme, de sa véritable place sur la planète vivante. Le premier niveau, cellulaire, a été abordé précédemment. Un aspect plus étrange est la « robustesse » de la cellule dans le sens scientifique, c'est-à-dire son pouvoir de continuer son chemin en dépit des heurts et malheurs, des variations faibles mais incessantes de son environnement. Un autre niveau consiste à prendre conscience, quantitativement, des différences entre individus dans une espèce donnée. Ceci peut

être variable, chaque espèce étant marquée fortement par son histoire : expansion, heurts avec des pressions de sélections fortes ou pas, constantes ou variables, étranglement des effectifs de population etc. Enfin, il nous reste à découvrir la partie cachée de l'iceberg de la vie. Nous ne connaissons qu'environ 1 à 10 % des bactéries. D'autre part, la mer, refuge de la grande majorité de la variété biologique, du fait de sa taille et de sa difficile accessibilité est une réserve immense.

Finalement, la conscience de l'histoire évolutive des espèces (naissance, apogée, disparition), la capacité de notre espèce de modifier les conditions de sélection grâce aux avancées technologiques, l'énorme accélération des connaissances en biologie qui pourrait à terme conduire à la capacité de modifier notre propre patrimoine génétique posent des questions extraordinaires qui touchent au fondement même de la notion d'humanité. Même si la perspective de la modification programmée de notre espèce semble encore lointaine, une partie au moins de nos concitoyens s'interroge déjà sur ce point et le débat ne doit pas être escamoté. Seulement la confrontation loyale et approfondie des différents points de vue scientifiques, la discussion de tous les aspects éthiques et l'implication de toutes les composantes qui régissent l'existence d'une société démocratique permettront à la science et à la société française de jouer un rôle actif dans ce débat fondamental.