

Éditorial

Quel futur pour la biologie cellulaire ?

Michel Bornens



► C'est dans le pays où une physique de l'organisme cellulaire fut très tôt élaborée par Dutrochet et Raspail en 1824, face au vitalisme dominant, que la biologie cellulaire eut le plus de mal à être reconnue comme discipline autonome. Il y a à cela plusieurs raisons, dont la moindre ne fut pas le refus de principe opposé à la théorie cellulaire, au moment où celle-ci devenait, après les travaux de l'école allemande, la clé de voûte de la biologie et de la pathologie. Sous l'autorité intellectuelle d'Auguste Comte, la cellule fut en effet longtemps considérée comme un concept métaphysique, lié à l'abus de l'observation microscopique, riche en artefacts !

Il y a encore 25 ans, pour des raisons différentes cette fois, il fallut se battre pour convaincre les tutelles de la recherche publique de donner à la biologie cellulaire française les moyens de rejoindre le concert des nations scientifiques, de lui permettre de regrouper les efforts et d'attirer les étudiants curieux [1] (→).

(→) Voir la Synthèse de M. Bornens et al., m/s n° 2, février 1993, page 188

Grâce à la mise en place de l'ATIPÉ¹ de Biologie cellulaire, qui fut la première du genre, avec un comité international de qualité (dont deux futurs prix Nobel), de nombreuses équipes très actives furent mises en place sur tout le territoire, à raison de 3 ou 4 par an, dirigées par de jeunes scientifiques reconnus, ayant réalisé un séjour post-doctoral à l'étranger. Le cours de biologie moléculaire de la cellule, organisé conjointement par les instituts Pasteur et Curie a été, et est toujours, un puissant outil de formation. La biologie cellulaire est aujourd'hui une discipline en pleine maturité, avec la Société de biologie cellulaire de France (SBCF), une société très dynamique, bilingue, qui organise la vie de la discipline, avec une rencontre internationale bisannuelle « *Building the Cell* », à l'Institut Pasteur, attirant de plus en plus d'étrangers.

Peut-on s'interroger sur l'avenir de la discipline, et d'abord sur son évolution pendant ce dernier quart de siècle ? Les révolutions parallèles de la biologie moléculaire et de l'informatique, en permettant l'avènement de la post-génomique et de microscopes numérisés de plus en plus performants rendant possible, par exemple, une super-résolution très au-delà du pouvoir de séparation de la lumière, longtemps considéré comme infranchissable, ont considérablement modifié la manière d'obtenir des résultats. On séquence et on quantifie désormais, plutôt qu'observer

et décrire. Des « descriptomes » de toute nature sont maintenant disponibles, le problème étant d'intégrer ces masses de données. Une « biologie des systèmes » se met en place pour aborder chacune des grandes fonctions cellulaires et leurs dérèglements pathologiques. Cette évolution, en donnant accès à des paramètres nouveaux, en particulier dynamiques, a conduit à un approfondissement théorique. Celui-ci a bénéficié d'un investissement grandissant de physiciens, venant en particulier de la matière molle et donc familiers des dimensions et des échanges d'énergie de la cellule. Les biologistes étaient devenus d'excellents anatomistes moléculaires. Ils étaient moins à l'aise avec les propriétés collectives des molécules, le flux hydrodynamique du cytoplasme, la pression de gel, etc. ou avec l'utilisation de la micro-fluidique. Une double culture s'est constituée dans plusieurs centres de recherche. L'étude des fonctions cellulaires se fait désormais grâce à l'interaction entre biologistes et physiciens se rencontrant régulièrement pour échanger sur leurs avancées. On peut prévoir que les grandes percées ne seront pas réalisées avec des projets de « *big science* » mais plutôt au sein de petits groupes pluridisciplinaires, réunissant des théoriciens de l'information, des mathématiciens, des physiciens, des chimistes et des informaticiens travaillant de manière étroite avec des biologistes, ayant une bonne intuition de la biologie et qui seront capables de communiquer avec les autres disciplines [2].

Après avoir utilisé des approches fondées sur le fractionnement des cellules provenant de tissus, comme le foie ou le pancréas, l'étude des fonctions cellulaires intégrées, telles que signalisation, locomotion, cycle cellulaire, trafic membranaire, polarité épithéliale, s'est faite essentiellement sur des cellules animales en culture. Elle se fait souvent aujourd'hui sur la cellule *in vivo*, mettant en évidence ce qui est propre à la cellule et ce qui est dû à son insertion dans un tissu. Biologie du développement et biologie cellulaire sont maintenant largement interpénétrées, comme l'avait anticipé Sydney Brenner² après l'établissement des lignages cellulaires dans *Caenorhabditis elegans* ; ce travail lui avait appris que le niveau pertinent

¹ Actions thématiques incitatives sur programme et équipes, ancêtres des ATIP, action thématique sur programme.

² Sydney Brenner, biologiste d'origine sud-africaine, a obtenu, avec John Sulston et Robert Horvitz, le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2002 pour ses travaux sur l'apoptose, en utilisant *Caenorhabditis elegans*, comme organisme modèle.

d'abstraction durant le développement était la cellule, comme il l'est pour la transformation maligne [3] (→).

(→) Voir la Synthèse de B. Goud et D. Louvard, *m/s* n° 1, janvier 2018, page 63

On peut aujourd'hui séquencer les gènes exprimés dans les cellules individuelles d'organismes entiers, ouvrant la voie à l'établissement des lignages cellulaires durant le développement des métazoaires [4].

Avec l'utilisation de micro-patrons (ou *micro-patterns*) adhésifs en culture, les propriétés des cellules animales adhérentes ont été décomposées [5]. Ce type d'approche a permis d'élaborer une véritable physique de la cellule animale, qui apparaît comme un système mécano-sensible d'une extrême sensibilité, dont peut dépendre le « programme » de différenciation. L'enjeu majeur de cette mécano-biologie est de comprendre comment un signal mécanique est traduit en termes biochimiques. Les micro-patrons ont aussi permis des développements inattendus dans l'utilisation des « organoïdes », ces pseudo-tissus animaux se formant de manière étonnante et qui permettent une véritable histogenèse *in vitro* [6]. Couplée au confinement cellulaire par l'utilisation de micro-patrons, cette approche peut même, en effet, permettre de mimer les premières étapes de l'embryogenèse humaine [7].

Ces résultats nous forcent à revenir sur l'unité et la diversité du vivant : la levure a été critique pour mettre à jour les acteurs moléculaires du trafic membranaire ou du cycle de division cellulaire dans l'espèce humaine [1], les deux espèces appartenant au même super-clade ; l'analyse de propriétés essentielles à la morphogenèse animale, telles que mécano-sensibilité, adhérence ou motilité cellulaire, réclamera d'autres modèles unicellulaires. Face aux défis intellectuels que pose l'« objet cellule », une biologie cellulaire évolutive s'impose. Un exemple : seuls trois lignages ont produit des organismes complexes tels que plantes, champignons et animaux. Et seuls les animaux forment des organismes cohésifs de cellules issues de divisions complètes. On ne peut espérer comprendre ces différentes transitions vers la multi-cellularité qu'au niveau cellulaire. Il se trouve que la biologie évolutive post-génomique est elle-même en pleine révolution [8]. Les évolutionnistes réalisent en effet qu'ils ignorent les contraintes imposées par

l'organisation interne des cellules et des organismes, dont ils ne connaissent que la séquence génomique. Et les biologistes cellulaires, qui connaissent un peu mieux ces contraintes, doivent réaliser que la meilleure façon de comprendre les fonctions qui les intéressent est encore d'aborder en même temps la logique de l'évolution de ces fonctions, issues de la longue histoire du vivant. ♦

What future for cell biology?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Bornens M, Louvard D, Thiery JP. Penser la cellule en 1993. *Med Sci (Paris)* 1993 ; 9 : 188-202.
2. Nurse P. Life, logic and information. *Nature* 2008 ; 454 : 424-6.
3. Goud B, Louvard D. Mettre la cellule au cœur de la recherche contre le cancer. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 63-71.
4. Plass M, Solana J, Wolf FA, et al. Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics. *Science* 2018 ; 360 : 875.
5. Théry M, Racine V, Piel M, et al. Anisotropy of cell adhesive microenvironment governs cell internal organization and orientation of polarity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 19771-6.
6. Akkerman N, Defize LHK. Dawn of the organoid era, 3D tissue and organ cultures revolutionize the study of development, disease and regeneration. *Bioessays* 2017 ; 39 : 160024.
7. Martyn I, Kanno TY, Ruza A, et al. Self-organization of a human organizer by combined Wnt and Nodal signaling. *Nature* 2018 ; 558 : 152-35.
8. Koonin E. *The logic of chance. The nature and origin of biological evolution*. FT Press Science publisher, 2012 : 530 p.



M. Bornens
UMR 144 CNRS - Institut Curie
26, rue d'Ulm
75248 Paris Cedex 05, France
michel.bornens@curie.fr

TIRÉS À PART

M. Bornens



Tarifs d'abonnement *m/s* - 2019

Abonnez-vous

à médecine/sciences

Bulletin d'abonnement
page 390 dans ce numéro de *m/s*

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

