

DES PLANTES ET DES HOMMES

Axel Kahn

Cela fait bien longtemps que les animaux et les végétaux se sont séparés. Leur dernier ancêtre unicellulaire, un eucaryote peut-être issu d'une association symbiotique entre une α -protéobactérie (à l'origine des mitochondries et des gènes du métabolisme) et une Archaea (à l'origine de la machinerie transcriptionnelle), vivait il y a plus de 1,6 milliard d'années [1]. Les avantages considérables de ce premier essai de coopération en symbiose n'étaient pas épuisés, et certains descendants de cet ancêtre acquéraient alors de nouvelles fonctions par endosymbiose de micro-organismes photosynthétiques, les cyanobactéries, ancêtres des chloroplastes. Les micro-algues unicellulaires ainsi formées devaient d'ailleurs être elles-mêmes phagocytées pour engendrer des endosymbiontes secondaires. Ainsi, se démultipliaient les possibilités de synthèse d'un gaz précieux, l'oxygène, qui avait commencé à s'accumuler dans l'atmosphère il y a probablement plus de trois milliards d'années, produit simplement alors par les cyanobactéries et (ou) des Archaea photosynthétiques. Les algues unicellulaires s'assemblent pour engendrer les métaphytes il y a un peu plus d'un milliard d'années, précédant de plusieurs centaines de millions d'années l'apparition des premiers métazoaires. Enfin, les plantes quittent la mer il y a un peu de moins de cinq cent millions d'années, et les plantes à fleurs, les angiospermes, apparaissent il y a deux cent millions d'années [2]. Sans photosynthèse, il n'y aurait pas eu de vie terrestre, sans plantes terrestres, il n'y aurait pas de vie animale, et donc humaine.

Une maîtrise croissante

Il y a un peu plus de dix mille ans, les chasseurs-cueilleurs du néolithique

commencent à cultiver le seigle dans le croissant fertile de Mésopotamie et, peu après, le riz en Chine. Depuis, l'homme n'aura de cesse de parfaire sa maîtrise de la production végétale dont dépend, directement ou indirectement, la totalité de sa subsistance, une grande partie de ses vêtements, de son chauffage, de son habitat et autres artefacts, ainsi que nombre de ses médicaments.

C'est encore le monde végétal qui est à l'origine de la découverte de la génétique par Johann (Gregor) Mendel en 1865, ainsi que de sa redécouverte par des équipes néerlandaise, allemande et autrichienne en 1900. Les plantes quittent alors le devant de la scène de la recherche fondamentale en biologie qui s'attache plutôt aux animaux modèles (surtout la drosophile), aux bactériophages et aux bactéries. Cependant, les biotechnologies végétales restent actives, marquées en particulier par la victoire sur le phylloxera au début du siècle, la mise au point des variétés hybrides de maïs à partir des années 1930 aux États-Unis, les techniques de culture d'embryons et de tissus somatiques avec régénération de la plante, et donc de clonage, après-guerre. Ce sont encore des techniques traditionnelles de croisements judicieux suivis de sélection rigoureuse qui, dans les années 1960-1970, sont à l'origine de la révolution verte qui met à la disposition des agriculteurs les céréales naines à rendement augmenté.

La transgénèse végétale utilisant comme vecteur le plasmide Ti d'*Agrobacterium tumefaciens* [3] date de 1983, c'est-à-dire dix ans après les premières transformations de cellules bactériennes, puis animales. Dès lors, tout le bénéfice potentiel d'une caractérisation exhaustive des gènes végétaux devient évident. Cela contribue au lancement du programme génome de la plante modèle *Arabidopsis thaliana*,

ADRESSE

A. Kahn : ICGM, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France.

m/s n° 8-9, vol. 17, août-septembre 2001

dont les cent vingt mégabases sont séquencées à la fin de l'année 2000, cent ans exactement après la redécouverte des lois de Mendel [4]. Entre-temps, la création de variétés par transfert de gènes a très rapidement quitté les laboratoires pour les champs dans lesquels les premiers essais sont menés dès 1985 et 1986. A la fin de l'année 2000, les cultures de plantes transgéniques couvraient près de 42 millions d'hectares dans le monde, soit plus que le total des surfaces cultivées en France. Cependant, le développement de ces techniques, leur mise en œuvre par des grandes sociétés agrochimiques et l'augmentation du pouvoir qu'elles acquerraient de ce fait sur le monde agricole entraînaient, d'abord en Europe puis dans le reste du monde, un vif mouvement d'opposition. Ce dernier était relayé dans l'opinion par les incompréhensions et l'inquiétude ressentie quant aux conséquences sur la santé et l'environnement de la culture à grande échelle de variétés génétiquement modifiées. Une telle conjonction devrait aboutir à ce que l'Europe, à l'origine des développements modernes de la biotechnologie végétale, décrète un moratoire de fait sur la mise sur le marché de variétés de plantes transgéniques.

Cependant, l'intérêt des sociétés modernes pour le monde végétal n'est évidemment pas prêt de s'atténuer. C'est en effet sur lui que repose la possibilité de faire face aux défis démographique et écologique du futur, que résident de nombreux espoirs thérapeutiques.

Sans entrer dans le débat, qui est parfois un pugilat, sur les desseins des sociétés agrochimiques qui se sont lancées dans les biotechnologies végétales, tâchons d'identifier les perspectives ouvertes par les progrès récents dans l'étude de la physiologie et de la génétique des plantes.

Nourrir

Une première nécessité est d'augmenter la production végétale, pratiquement de la doubler en vingt-cinq ans, si l'on veut améliorer la situation actuelle et faire face à la croissance démographique qui nous amènera à être au nombre de huit milliards sur

terre à ce terme. Aujourd'hui, la dénutrition ou la malnutrition frappe encore deux milliards de personnes, ce qui est inacceptable. Les surfaces cultivées (quinze millions de km² en 2000) n'augmenteront pas et il faut donc que s'accroissent les rendements des cultures, surtout dans les continents les plus peuplés, Afrique, Asie et Amérique du Sud. Or, ce résultat devrait être obtenu tout en économisant les ressources hydriques, déjà insuffisantes ; sans augmenter l'utilisation d'engrais, déjà trop abondante ; ni accroître encore l'épandage des pesticides, qui pose d'ores et déjà de graves problèmes de santé publique au niveau mondial. L'une des méthodes pour parvenir à relever ce défi est l'amélioration de la qualité génétique des variétés cultivées, soit en rendant plus efficace la sélection variétale classique, soit en utilisant la méthode de transfert de gènes. Nul doute que l'identification des gènes responsables des différents traits agronomiques importants, et donc la mise au point de sondes moléculaires, permettra d'accélérer considérablement les procédures de sélection qui pourront reposer sur des tests génétiques et non sur l'observation du phénotype des plantes en culture. Le transfert de gènes semble également une méthode potentiellement prometteuse pour obtenir des plantes nécessitant moins d'intrants (engrais, pesticides) et résistant mieux à la chaleur et à la sécheresse. En ce domaine, les recherches portent surtout aujourd'hui sur les différents mécanismes de résistance aux maladies. L'enjeu est ici considérable car, par exemple, malgré l'emploi des produits phytosanitaires, près de 40 % du rendement potentiel de la céréale la plus consommée au monde, le riz, sont perdus suite à différents processus pathogènes. Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de l'évaporation de l'eau à travers les stomata dont l'ouverture est réglée par une hormone végétale, l'acide abscissique, permettent de rêver à l'obtention de plantes mieux adaptées à la sécheresse, plus économes en eau [5]. La diminution des besoins en engrais azotés pourrait être envisagée si on conférait à des plantes de grande cul-

ture la propriété qu'ont les légumineuses, par exemple la luzerne, d'établir une symbiose avec des bactéries du sol fixatrices d'azote, les rhizobiums. L'élucidation des mécanismes génétiques qui contrôlent la formation des nodules racinaires, siège de cette symbiose, permet d'entretenir quelques espoirs. Enfin, le rêve fou de tous les biologistes végétaux serait d'augmenter le rendement de la photosynthèse elle-même, étonnamment bas, de l'ordre de 1 %. Cette piètre performance est avant tout due à la médiocre efficacité catalytique et à la réversibilité de l'enzyme principale responsable de la fixation du gaz carbonique, la RuBisCo (Ribulose 1,5 Bisphosphate Carboxylase-Oxygénase). Dans certaines algues rouges, le rendement peut atteindre 3 % du fait des caractéristiques de cette enzyme. Est-il alors possible de transférer le gène codant la RuBisCo de telles algues dans des plantes de grande culture ? D'autres techniques permettent d'envisager de « doper » la réaction catalysée par la RuBisCo grâce à une production locale de CO₂ par le cycle des intermédiaires à quatre atomes de carbone [6].

Tous ces objectifs sont grandioses, encore lointains, mais méritent certainement qu'on s'y attache. Encore faut-il que les moyens nécessaires soient donnés à cette recherche dont la rentabilité n'est évidemment pas à court terme, contrairement à celle de nombre de variétés transgéniques cultivées aujourd'hui dans le monde à des fins purement commerciales.

Soigner

Les plantes ont mis au point, pour se défendre de leurs multiples prédateurs, virus, bactéries et insectes, des stratégies extrêmement élaborées. Là réside probablement, au moins en partie, l'origine des nombreuses substances naturelles à utilisation potentiellement médicamenteuse que synthétisent les végétaux [7]. Nos ancêtres s'en doutaient lorsqu'ils observaient l'intoxication, bien souvent mortelle, dont étaient victimes les chevaux de corbillard qui se délectaient des feuilles d'ifs ornant les cimetières. C'est cette observation

qui devait mettre sur la voie de l'isolement du taxol, aujourd'hui l'un des produits anticancéreux les plus utilisés, notamment dans les carcinomes mammaires. La médecine par les plantes est ancestrale. On peut même considérer qu'elle est très antérieure à l'apparition de l'homme si on en rapproche les comportements innés des animaux qui savent fort bien « se purger » en consommant certaines herbes. Aujourd'hui, c'est des plantes que proviennent nombre d'anti-inflammatoires, de stimulants, de drogues et d'antalgiques, de tonocardiaques, de substances vasomotrices, de curarisants, d'antiparasitaires, d'anticancéreux, et évidemment les vitamines ou leurs précurseurs. On connaît de mieux en mieux le métabolisme des molécules pharmacologiques d'origine végétale ; elles représentent une faible proportion des quelque 100 000 métabolites secondaires végétaux à avoir été répertoriés. C'est qu'ils sont tous dérivés d'un petit nombre de voies métaboliques, avant tout celles des alcaloïdes, isoprénoïdes, phénylpropanoïdes, acides gras et polykétides. Les composés actifs sont pratiquement tous des hétérocycles du type flavonoïdes, terpènes, indoles, alcaloïdes [7], etc. Il est en principe possible de modifier, quantitativement et qualitativement, la biosynthèse de ces produits. C'est ainsi qu'ont été créés par transgénèse des plantes à teneur accrue en β -carotène, précurseur de la vitamine A (le fameux riz doré) [8] et en vitamine E. Des variétés d'oléagineux à teneur accrue en acides gras insaturés, présentées comme de nature à prévenir l'athérome et ses complications cardiovasculaires, sont déjà sur le marché aux États-Unis. Outre la réorientation du métabolisme endogène des métabolites secondaires, la transgénèse végétale peut également servir à transformer la plante en fabrique de protéines recombinantes à usage médicamenteux, de vaccins, anticorps, facteurs de croissance ou de coagulation, enzymes, etc. L'avantage évident de telles entreprises est double, sanitaire et économique. En effet, les plantes ne sont pas réputées être source d'agents infectieux dangereux pour l'homme, contrairement aux animaux. Par ailleurs, les coûts

de production de protéines recombinantes « au champ » est certainement bien moindre qu'au moyen de fermenteurs industriels ou d'animaux transgéniques [9]. Cependant, la purification complète de la protéine est ici particulièrement indispensable compte tenu de la richesse des végétaux en allergènes et métabolites actifs divers. De plus, la glycosylation végétale est qualitativement fort différente de celle qui a lieu dans les cellules animales, aboutissant à la synthèse de glycoprotéines anormales et potentiellement immunogènes [9]. Ces difficultés tombent en partie pour les vaccins et les produits médicamenteux actifs *per os*. On a d'ailleurs envisagé d'utiliser directement des plantes transgéniques synthétisant un antigène pour immuniser les personnes consommant les végétaux ou leurs fruits. La difficulté de contrôler ainsi la posologie antigénique pourrait malheureusement constituer un obstacle à l'utilisation large de ce procédé, qui répond pourtant bien, *a priori*, aux besoins des pays pauvres.

Un modèle végétal

Le séquençage du génome d'*Arabidopsis thaliana* a confirmé le cousinage lointain entre plantes et animaux : de nombreux gènes mutés dans des maladies humaines ont un orthologue chez *Arabidopsis* [10]. Cependant, c'est surtout par la conservation de certains mécanismes complexes entre les règnes végétal et animal que la petite « Arabette des dames » constitue un intéressant modèle d'étude pour des organismes invertébrés et vertébrés. Tel est le cas du phénomène d'extinction génique post-transcriptionnelle dans les plantes. Initialement, ce phénomène fut reconnu à la suite de l'extinction de transgènes végétaux associée à une co-suppression du gène endogène homologue [11]. On observa aussi, de façon initialement fort inattendue, que la perte de l'expression d'un gène sous l'influence d'un transgène anti-sens pouvait être reproduite de façon similaire par la construction « sens », initialement utilisée comme témoin négatif afin de confirmer la spécificité de l'effet anti-sens. Ce phé-

nomène est similaire à celui qui permet aux végétaux de s'opposer aux infections virales, d'ailleurs imparfaitement car les virus ont de ce fait souvent élaboré des stratégies les rendant plus ou moins insensibles à ce mécanisme [12].

De nombreuses et élégantes expériences ont permis de démontrer que le processus d'extinction génique passait par la dégradation spécifique de l'ARN messenger homologue dans le cytoplasme et était diffusible de cellule à cellule et par l'intermédiaire du phloème (sève issue des organes aériens). L'agent inducteur de cette action nucléasique semble être constitué de petits ARN double-brins de 21-25 nucléotides, identiques aux ARNsi (*small interfering RNAs*) décrits chez des animaux invertébrés [12]. Le phénomène peut aussi être mis en évidence dans des cellules de mammifères, y compris humaines, à condition d'injecter directement ce type d'ARNsi [13]. Outre l'intérêt de cette constatation qu'un phénomène de défense ancestral se retrouve dans des organismes séparés depuis 1,6 milliard d'années, de telles recherches offrent aux biologistes un remarquable outil d'analyse. En effet, il s'agit là d'une méthode d'inhibition ciblée de l'expression d'un gène autrement plus simple que l'invalidation par recombinaison homologue, d'ailleurs fort inefficace chez les plantes.

En bref, la génétique et le progrès des techniques de recombinaison d'ADN nous ont permis de mieux connaître ces lointains cousins végétaux grâce auxquels l'homme peut vivre, s'habiller et se soigner. Nous les avons trouvés étrangement semblables à nous, malgré notre séparation si ancienne. Cependant, les plantes ont acquis depuis lors bien des talents qui nous font défaut et sur lesquels repose notre existence. Nous en connaissons les mécanismes et sommes tentés d'en tirer un meilleur profit, voire d'en conférer de nouveaux par modification génétique. C'est certainement possible, quoique le plus souvent encore difficile. Une exploration prudente de ces possibilités semble cependant parfaitement légitime car il y a fort à parier que l'avenir de l'humanité,

comme son passé, dépende largement de nos amies les plantes ■

RÉFÉRENCES

1. Martin W, Muller M. The hydrogen hypothesis for the first eucaryote. *Nature* 1998 ; 392 : 37-41.
2. Carroll SB. Chance and necessity : the evolution of morphological complexity and diversity. *Nature* 2001 ; 409 : 1102-9.
3. Chupeau Y. Les raffinements sexuels d'une bactérie du sol... au service du génie génétique. *Med Sci* 2001 ; 17 : 856-66.
4. The Arabidopsis Genome Initiative. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 2000 ; 408 : 796-815.
5. Schroeder JI, Kwak JM, Allen GJ. Guard cell, abscisic acid signalling and engineering drought hardiness in plants. *Nature* 2001 ; 410 : 327-30.
6. Mann CC. Crop scientists seek a new revolution. *Science* 1999 ; 283 : 310-6.
7. Dixon RA. Natural products and plant disease resistance. *Nature* 2001 ; 411 : 843-7.
8. Conway G, Toenniessen G. Feeding the world in the twenty-first century. *Nature* 1999 ; 402 : C55-8.
9. Faye L. Utilisation des plantes pour produire des molécules thérapeutiques. *Med Sci* 2001 ; 17 : 867-77.
9. Bernot A, Choisne N, Salanoubat M. Séquençage des génomes eucaryotes : *Arabidopsis*, le quatrième élément. *Med Sci* 2001 ; 17 : 829-35.
11. Béclin C, Vaucheret H. La PTGS chez les végétaux, un mécanisme de résistance aux virus. *Med Sci* 2001 ; 17 : 845-55.
12. Waterhouse PM, Wang M-B, Lough T. Gene silencing as an adaptive defence against viruses. *Nature* 2001 ; 411 : 834-42.
13. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate interference in cultured mammalian cells. *Nature* 2001 ; 411 : 494-8.

TIRÉS À PART

A. Kahn.

Journées Internationales de Biologie

15-16-17 novembre 2001
CNIT, Paris La Défense

Programme des conférences scientifiques

Journée scientifique de la SFBC

Les infections nosocomiales : actualités en 2001

Vitamines, éléments trace, fertilité et grossesse

Le développement embryonnaire

La procréation, la biologie de la reproduction
et de la grossesse



Pour tout renseignement : 01 53 63 85 00

Les Journées Internationales de Biologie sont organisées pour le Syndicat Des Biologistes par

Reed-OIP.

Reed-OIP, 70, rue Rivay - 92532 Levallois-Perret cedex - France

e-mail : jib@reed-oip.fr - Fax : +33 (0)1 47 56 21 20

