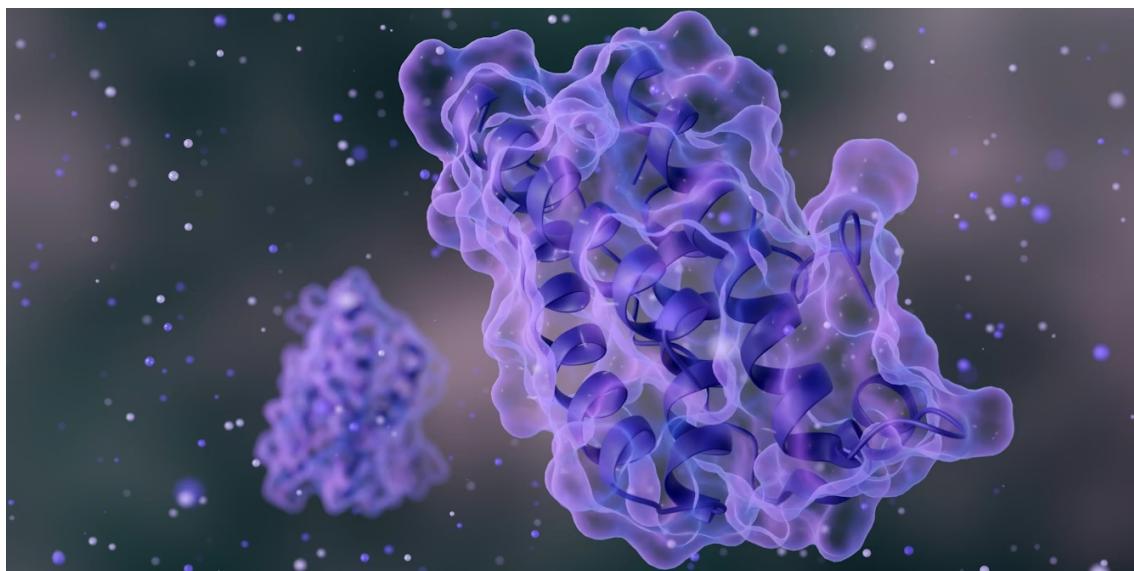


L'intelligence artificielle au service de la médecine régénérative pour concevoir de nouvelles protéines



En simulant la forme en trois dimensions de molécules thérapeutiques, l'intelligence artificielle facilite le développement de traitement et limite le nombre d'essais *in vitro* nécessaires. [Love Employee/Shutterstock](#)

Author



Jad Eid

Professeur de biophysique et bio-informatique, École de Biologie Industrielle (EBI)

Disclosure statement

Jad Eid does not work for, consult, own shares in or receive funding from any company or organisation that would benefit from this article, and has disclosed no relevant affiliations beyond their academic appointment.

Partners

Comment aider notre corps à se réparer après une blessure ? Trouver et produire les bonnes molécules qui stimulent la régénération cellulaire reste un défi pour la médecine régénérative. Mais l'intelligence artificielle assiste maintenant les chercheurs pour réussir à concevoir le composé chimique idéal.

La médecine pourra-t-elle un jour réparer durablement des tissus ou des organes gravement blessés ? Derrière cette question se cache un enjeu central de la médecine régénérative : contrôler finement le comportement des cellules. C'est ce qui permettra de maîtriser des processus déterminants tels que la cicatrisation, la croissance de nouveaux tissus ou encore la capacité des cellules à bien s'accrocher à leur environnement.

Lorsqu'un tissu est endommagé, les cellules ne savent pas, à elles seules, comment s'organiser pour le réparer. Elles s'appuient pour cela sur les signaux présents dans leur environnement immédiat, la matrice extracellulaire. Cette matrice est formée d'un réseau dense de protéines et de sucres qui non seulement soutient physiquement les cellules, mais leur fournit aussi des informations essentielles pour s'orienter, s'agrégner ou migrer. À cette échelle, elle joue un rôle comparable à une cartographie biologique : elle indique aux cellules où aller, comment se fixer et quelles fonctions activer pour que la réparation tissulaire puisse se dérouler correctement. Mais parfois, ces mécanismes échouent à régénérer complètement les tissus.

Et si l'intelligence artificielle (IA) pouvait nous aider à franchir un cap dans ce domaine ? Aujourd'hui, les chercheurs explorent une voie émergente : concevoir, avec l'aide de l'IA, de nouvelles protéines capables de guider et de stimuler la régénération des tissus abîmés, là où les cellules ne réagissent plus spontanément. L'objectif est d'imaginer des molécules qui envoient aux cellules les bons signaux, au bon endroit et au bon moment, pour relancer un processus de réparation insuffisant ou défaillant.

Imaginer de nouvelles protéines pour guider les cellules

À terme, cette nouvelle façon de concevoir des protéines, appuyée par l'IA, pourrait contribuer au développement d'implants dits intelligents, de pansements bioactifs ou de thérapies personnalisées capables de dialoguer avec les cellules du patient. On peut imaginer, par exemple, un implant conçu pour interagir finement avec la matrice et les récepteurs cellulaires, afin d'accélérer la régénération d'un tissu après une chirurgie ou une blessure, de manière rapide, contrôlée et durable.

Au sein du laboratoire EBlInnov de l'École de biologie industrielle, nous concevons des protéines simplifiées. Plutôt que d'utiliser une protéine naturelle dans son intégralité - qui sera fragile, longue et complexe à produire - nous en découpons les parties utiles qui permettent aux cellules de s'accrocher, de se déplacer vers une zone à réparer ou de recevoir un signal pour activer la cicatrisation. Cette stratégie repose sur le génie génétique : nous modifions et rassemblons l'ADN codant la protéine, puis nous l'exprimons biologiquement en laboratoire grâce à des bactéries modifiées.

Le recours à cette approche est motivé par deux impératifs scientifiques et industriels. D'un côté, nous obtenons une molécule plus simple, plus stable et plus facile à fabriquer que la protéine complète. De l'autre, nous pouvons tester plus précisément les fonctions que nous visons sans être perturbés par des régions de la protéine d'origine qui ne sont pas nécessaires, voire parfois gênantes.

La migration cellulaire se joue à petite échelle : il s'agit d'un déplacement local sur quelques micromètres, réalisé par des cellules de la peau ou du tissu conjonctif qui se dirigent vers une zone lésée pour déclencher la réparation du tissu. Ce guidage repose sur la signalisation cellulaire, un langage biochimique basé sur la

reconnaissance et l'échange de motifs moléculaires, permettant aux cellules d'activer les bonnes réponses au bon moment. C'est ce langage que nous essayons d'apprendre et de maîtriser.

Un avantage majeur : tester virtuellement les molécules

Observer expérimentalement la structure 3D et les interactions entre protéines reste aujourd'hui lent et coûteux, car ces approches nécessitent des infrastructures lourdes et de l'expertise. À l'inverse, les méthodes récentes d'IA permettent d'inférer des formes tridimensionnelles très réalistes et très précises à partir de larges jeux de données.

Ces modèles apprennent les règles statistiques et physiques du repliement moléculaire, en s'entraînant sur des milliers de structures biologiques déjà élucidées. Cela fournit un avantage stratégique : évaluer virtuellement si une molécule conçue conservera ses zones d'interaction correctement exposées et atteignables par les récepteurs cellulaires, avant de la produire au laboratoire, réduisant ainsi le nombre d'essais exploratoires nécessaires *in vitro*.

Cette synergie entre design génétique simplifié, modélisation 3D par IA et simulations d'interactions moléculaires nous permet de rationaliser nos choix expérimentaux et d'anticiper la compatibilité biologique des protéines. Cela accélère aussi la conception de nouvelles biomolécules pour des matériaux thérapeutiques et cosmétiques bioactifs, tout en renforçant une ingénierie moléculaire guidée par les données et la simulation.

Prédire le repliement des protéines grâce à l'IA

Comprendre l'efficacité d'une protéine conçue en laboratoire impose de relier deux échelles : celle du corps humain et celle des interactions moléculaires, où tout se joue à la taille de quelques atomes et de quelques nanomètres. Une protéine est une chaîne d'éléments minuscules, des acides aminés, qui s'assemblent puis se plient spontanément pour former une architecture 3D. C'est cette forme qui lui permet ensuite d'agir comme un point d'ancre, un message chimique ou un guide pour les cellules qui doivent réparer un tissu.

Un point essentiel est donc la prédiction de la structure tridimensionnelle de la protéine, c'est-à-dire la façon dont elle va se replier dans l'espace en fonction de la séquence d'acides aminés qui la composent. Cette tâche, historiquement difficile, a connu une transformation radicale avec l'émergence des modèles d'intelligence artificielle. Ces modèles sont entraînés sur de vastes bases de données combinant des séquences d'acides aminés et des structures déjà connues expérimentalement. Ils apprennent ainsi à établir un lien statistique entre la séquence et la forme finale de la protéine.

Concrètement, ils sont capables de prédire comment une protéine va se replier, un peu comme si l'on devinait la forme finale d'un origami complexe en ne connaissant que les plis de départ. Ils fournissent une forme 3D plausible en estimant, avec une grande précision, les distances entre acides aminés, les angles de repliement locaux et l'organisation spatiale des différentes régions de la protéine.

Dans notre projet, ces prédictions constituent une première évaluation critique de la cohérence structurale de la molécule que nous concevons expérimentalement. Elles nous permettent d'identifier les zones où les différentes parties de la molécule s'articulent entre elles et de repérer d'éventuels conflits de forme où une zone en gênerait

une autre. Nous pouvons aussi localiser des régions potentiellement désordonnées ou trop flexibles et anticiper l'impact de ces caractéristiques sur la stabilité globale de la protéine et sur l'accessibilité de ses zones d'interaction.

Simuler les interactions dans un contexte biologique réaliste

Une molécule n'agit jamais seule : son efficacité dépend de sa capacité à interagir avec d'autres partenaires biologiques, au sein d'un environnement dense comme la matrice extracellulaire, où de nombreuses protéines, récepteurs et signaux coexistent en permanence.

C'est pourquoi, au-delà de la structure isolée, nous avons utilisé des approches de modélisation pour étudier comment notre molécule se comporte au contact de différents partenaires clés de la matrice. Cette phase d'analyse des interactions est essentielle : l'efficacité biologique d'une molécule dépend non seulement de sa capacité à se lier à ses cibles, mais aussi de la stabilité de ces liaisons dans le temps et de leur bonne compatibilité avec les récepteurs concernés.

Pour nous rapprocher des conditions biologiques réelles, nous avons simulé des systèmes complexes proches des tissus réels où des dizaines ou centaines de protéines identiques interagissent en même temps avec leurs cibles. Cela permet d'explorer des phénomènes de coopération entre molécules, de tester la robustesse des contacts lorsqu'elles sont nombreuses et d'analyser comment les domaines actifs se répartissent dans un espace tridimensionnel dense. Cette simulation nous permet de déterminer si les multiples copies de la protéine restent capables d'interagir ensemble sans perdre leur lisibilité biologique et sans se gêner physiquement.

Ces simulations fournissent des indices précieux sur la capacité de la molécule à maintenir des interactions efficaces malgré les contraintes physiques et géométriques de son environnement. Elles nous permettent de rationaliser la conception expérimentale, d'écartez certains scénarios peu prometteurs avant de passer à la paille, et ainsi de mieux cibler les expériences *in vitro* qui seront réellement informatives.

Vers une ingénierie moléculaire augmentée par l'IA

Ces approches ne remplacent pas l'expérience : elles nous permettent surtout de comprendre à l'avance si une molécule produite par génie génétique a la bonne forme, si elle garde ses zones d'action accessibles, et si elle peut maintenir des interactions solides dans un environnement aussi encombré que la matrice extracellulaire du corps humain. En bref, l'IA nous aide à mieux concevoir et à éviter de tester à l'aveugle, pour que les expériences menées ensuite sur de vraies cellules soient plus ciblées, pertinentes et rapides.

Si l'IA ouvre aujourd'hui un champ immense pour concevoir des protéines bioactives et des matériaux capables d'orienter la réparation des tissus, plusieurs verrous persistent encore dans la recherche académique. En premier lieu, il reste difficile de prédire la dynamique de la conformation des protéines sur de très longues échelles de temps. Un autre obstacle réside dans notre capacité à modéliser fidèlement tous les composants d'un tissu réel. Les prochaines étapes consistent donc à renforcer encore cette boucle vertueuse entre IA et biologie expérimentale, en intégrant davantage de données biologiques, en évaluant plus finement la tenue des interactions multiples et en préparant les validations *in vitro* les plus informatives possibles.