

## INTRODUCTION

En mai 2010, le généticien américain Craig VENTER a annoncé qu'il avait fabriqué la « première cellule synthétique ». Largement reprise par les médias, cette déclaration était pourtant excessive, puisque seul le génome de cette cellule avait été synthétisé *in vitro*. Il n'empêche : en voulant créer complètement en laboratoire des formes de vie construites sur mesure pour produire des médicaments, des carburants ou des matières industrielles, l'homme franchit un pas supplémentaire dans la manipulation du vivant. Ce n'est pas sans risques. Mais cela pourrait également nous permettre de mieux comprendre ce qui est l'essence de la vie, et comment, fragile et improbable, elle est apparue.

### 1) INVENTER DES GENOMES SUR MESURE

Cécile Klinger a écrit un bel article dans *La recherche, l'actualité des sciences*, Sophia Publications Paris 2010 N° 445, pp. 40-44, que nous reprenons ici. **L'étudiant devra répondre aux deux questions suivantes :**

- 1) **Quels organismes inédits pourraient voir le jour dans les années à venir ?**
- 2) **La biologie de synthèse va-t-elle révolutionner le vivant ?**

En mai dernier, le généticien américain Craig Venter créait la première bactérie ayant un génome synthétique. Elle porte un nom du troisième type *Mycoplasma mycoides JCVI-syn1.0*. Le 20 mai dernier, le concepteur de cette bactérie, le biologiste et généticien Craig VENTER l'a présentée à un parterre de journalistes : « Nous sommes ici, aujourd'hui, pour annoncer l'obtention de la première cellule synthétique, faite en d'un génome conçu par ordinateur, en construisant le chromosome à partir de quatre bouteilles dans les levures, en le transplantant dans une cellule bactérienne réceptrice. » Et d'asséner, d'un ton calme, posé, presque monocorde : « Il s'agit, sur cette planète, de la première espèce capable de se reproduire ayant pour parent un ordinateur ».

### TRANSFORMATION

La formule, percutante, n'étonne pas de la part d'un homme qui a l'art des déclarations fracassantes. Elle a immédiatement fait le tour du monde. Mais la bactérie *Mycoplasma mycoides JCVI-syn1.0*, présentée pour l'occasion comme l'emblème de la « biologie de synthèse » (ou « biologie synthétique »), symbolise-t-elle vraiment un tournant dans la biologie ?

Contrairement à ce qu'ont titré bon nombre de journaux, les biologistes n'ont en tout cas pas « créé la vie ». Pourquoi ? L'expérience qu'ils ont menée parle d'elle-même. D'abord, ils ont menée parle d'elle-même. D'abord, ils ont synthétisé, *in vitro*, un long fragment d'ADN. Pas n'importe lequel : sa séquence, c'est-à-dire la succession de « briques élémentaires » qui le constitue (ce que l'on appelle les bases) ,est à quelques modifications près celle du génome de la bactérie *Mycoplasma mycoides*. Ce n'est donc pas un génome inventé *ex nihilo*. Puis ce génome a été transplanté dans une bactérie voisine, *Mycoplasma capricolum*'est peu à peu transformée en *Mycoplasma mycoides*.<sup>1</sup>Le rôle créateur de l'homme est donc infime.

Pourtant, ce travail représente une avance majeure. Pas sur le plan de la connaissance fondamentale : « Dès 2003, Venter avait montré qu'un ADN synthétisé *in vitro*, à partir de sa séquence « virtuelle », pouvait fonctionner dans une cellule » rappelle MIROSLAV RADMAN, qui dirige l'équipe « biologie de la robustesse » de l'INSERM.

A l'époque, VENTER et ses collaborateurs avaient synthétisé *in vitro* le génome d'un virus de bactérie, d'après sa séquence enregistrée dans les banques de données. Puis ils l'avaient injecté dans la bactérie *Escherichia coli* La bactérie avait alors répliqué cet ADN synthétique et synthétisé les protéines qu'il code, avec comme résultat final la production de

<sup>1</sup> K. TSUMOTO et al., *Langmur*, 17, 7225, 2001.

## LA VIE

virus actifs. « C'était un travail splendide ! ajoute Radman. Avec ses derniers travaux, VENTER n'a, conceptuellement, rien démontré de plus. »

En revanche, les avancées technologiques sont indéniables. MIROSLAV RADMAN souligne par exemple la performance technologique que représente la transplantation d'un chromosome synthétique long d'un million de paires de bases donc très fragile, dans une bactérie : l'équipe de VENTER a réussi à contourner ce problème, en concevant un protocole où le génome synthétique est mis en contact avec les bactéries receveuses, sans qu'on ait à le manipuler.

Quant à PHILLIPE MARLIERE, spécialiste de biologie synthétique au Génomipole d'Evry et fondateur de la société Global Bioénergies, il s'enthousiasme devant la longueur de l'ADN synthétisé, et les perspectives que cela ouvre. « Un million de paires de bases dit-il, c'est à mi-chemin des 2 millions de paires de bases d'un génome bactérien fonctionnel mais simplifié, dans lequel on insérerait les gènes correspondant à des voies métaboliques conçues sur mesure. Cela permettrait de produire telle ou telle molécule. »

### DEFINITION

« Concevoir sur mesure » et « produire » voilà lâchés les deux mots qui définissent le mieux la biologie de synthèse. Car même si les travaux des équipes se réclament de cette discipline permettront certainement de mieux comprendre le fonctionnement des cellules, les objectifs affichés sont, en général, très concrets. Pour VENTER, et la plupart des « biologistes

De synthèse », il s'agit de transformer des bactéries, des levures, voire des cellules humaines, en usines de production de composés chimiques, de médicaments, ou encore de biocarburants. Comment ? en transférant dans ces cellules des gènes qu'elles ne possèdent normalement pas.

Voilà qui semble bien banal : après tout, voilà trente ans que l'on sait faire produire à des bactéries, par transfert de gènes, des molécules qu'elles sont normalement incapables de synthétiser. Cela s'appelle du génie génétique. Que l'on transfère le gène humain codant l'insuline à une bactérie *Escherichia coli* (ce qui a été réalisé en 1978), et a produit de l'insuline. La biologie synthétique ne serait-elle donc qu'un nouveau mot pour la même approche ?

De fait, les trois exemples systématiquement vantés comme étant des succès de biologie synthétique ne révèlent pas de différences flagrantes avec le génie génétique. Il s'agit d'abord de l'obtention, par les biologistes de la compagnie Dupont, d'une bactérie *Escherichia coli* capable de synthétiser, à partir de glucose, une molécule jusque-là dérivée du pétrole : le 1,3 proanediol, très utilisé, dans la fabrication des matières synthétiques. Des milliers de tonnes sont aujourd'hui produites par ces bactéries, mises au point à la fin des années 1990.

Puis Ly KEASLING, de l'université de BERKELEY, a réussi en 2003 à transférer dans des bactéries et des levures des gènes végétaux leur permettant de produire de l'artémisinine, une molécule antipaludéenne normalement synthétisée par une plante, l'armoise *Artemisia annua*. Le processus est actuellement en cours d'industrialisation chez Sanofi-Aventis. Enfin, une collaboration entre BRUNO DUMAS, de Sanofi Aventis et Denis POMPON, du CNRS de GIF -sur- YVETTE, a abouti à l'obtention d'une levure synthétisant de l'hydrocortison, une hormone humaine jusque-là produite par synthèse chimique.

Dans ces trois cas, les gènes introduits dans le micro-organisme utilisé comme usine de production sont des gènes naturels, provenant d'autres organismes. Alors, génie génétique ou biologie de synthèse ? « Peut-être faut-il plutôt parler de biologie pré-

## LA VIE

synthétique, suggère Jean-Loup PAULON, directeur de l'institut de biologie synthétique et systématique créé au Génopole d'Evry en janvier 2010. « Synthétique », car la synthèse de ces molécules a nécessité le transfert d'au moins une dizaine de gènes, soit beaucoup plus que ce que l'on faisait précédemment. Et « pré », car ces travaux ont été réalisés « à la main ». Chaque gène a été introduit un à un, avec les outils de biologie moléculaire classiques. »

Comme Philippe MARLIERE, il préfère, pour illustrer ce que peut être la biologie de synthèse, mettre l'accent sur une autre approche plus innovante, la « rétro-synthèse » : les gènes transférés et les protéines qu'ils codent ne sont pas utilisés pour ce qu'ils peuvent dans les cellules d'origine, mais pour ce qu'ils font dans les cellules d'origine, mais pour ce qu'ils font en théorie. C'est en particulier le cas des enzymes, ces protéines qui, dans les cellules, catalysent (c'est-à-dire rendent possible) la transformation d'une molécule en une autre. Il se trouve que, dans une cellule, une enzyme donnée catalyse une réaction précise.

Mais en théorie, elle est capable d'en catalyser d'autres. Si elle ne le fait pas, c'est parce que la molécule susceptible d'être transformée n'est pas présente. Par conséquent, si on la lui fournit, la réaction potentielle a lieu.

L'équipe de Global Bioénergies, pionnière dans ce domaine, a utilisé avec succès cette approche pour produire un hydrocarbure dans une bactérie ; Après avoir imaginé la chaîne de réactions enzymatiques susceptibles d'aboutir à cette substance, elle a transféré dans des bactéries les gènes des enzymes censées effectuer ces réactions. Puis, elle a fourni à ces micro-organismes la molécule censée réagir avec la première enzyme. La réaction a eu lieu et après elle, l'ensemble, l'ensemble des réactions, l'ensemble des réactions prévues. « Il s'agit donc vraiment de biologie de synthèse, souligne Philippe MARLIERE, car nous faisons apparaître des réactions enzymatiques et des molécules qui n'existent pas au naturel. »

## DEMARCHES D'INGENIEUR

Cela dit, le propre de la biologie de synthèse tient peut-être autant à la façon de voir la biologie qui anime ses promoteurs – plus souvent physiciens, informaticiens, ou ingénieurs chimistes que biologistes – qu'aux manipulations effectuées. « Nous suivons une démarche d'ingénieurs, explique Jean-Loup PAULON, avec ses quatre phases classiques de conception, de construction, d'implémentation et de validation. Et nous le faisons de façon systématique et formalisée. » Cette démarche s'accompagne d'ailleurs d'un langage particulier : les chercheurs évoquent par exemple leur ambition de concevoir un « châssis » autrement dit un génome de « base » auquel on pourrait ajouter en fonction des besoins, des séquences de gènes soigneusement conçues par ordinateur.

Cette approche d'ingénieur est encore plus prononcée dans d'autres travaux relevant de la biologie de synthèse. Des cellules, en général des bactéries *Escherichiacoli*,  $\gamma$  sont alors considérées comme des minirobots que l'on appareille avec des outils (dans les faits, des molécules codées par des gènes), pour leur permettre d'accomplir des tâches précises (par exemple détecter tel ou tel type de cellules) ; le programme qui leur est implémenté sous forme d'une combinaison de gènes, vise à leur faire accomplir une série de tâches complexes, en fonction de leur environnement. Cette approche a d'ores et déjà donné de premiers résultats.

Là encore, la notion de « génome » standard est présente. Avec en plus l'ambition pour certains, de standardiser les « outils », c'est-à-dire les séquences de gènes qui, permettent d'accomplir telle ou telle action. Le Massachusetts Institute of Technology a

## LA VIE

ainsi créé une base de données en accès libre qui répertorie plusieurs de ces séquences appelées Biobricks.

A ce stade, des interrogations pointent ; Certes, la bactérie de VENTER, *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, est anodine. Mais si l'on combine les potentialités qu'elle ouvre- recombinaison des gènes à bien plus large échelle qu'on ne le fait actuellement- avec les innovations métaboliques et fonctionnelles présentées, on franchit bel et bien une frontière par rapport au génie génétique classique. D'autant que les possibilités de manipuler les génomes sont facilitées par l'apparition des registres de Biobricks, mais aussi par le développement d'entreprises, nommées « genfoundries » qui synthétisent à la demande des fragments d'ADN qu'on leur commande.

L'équipe de VENTER a travaillé avec l'une de ces compagnies, BlueHeron Biotechnologies. Or, à peu près n'importe qui peut leur passer commande : il suffit d'un mail avec la séquence souhaitée. Et les séquences, elles reposent dans des bases de données informatiques en libre accès. Certains pointent donc du doigt les risques de bioterrorisme – les trois principales « genfoundries » ont du reste mis en place des systèmes d'analyse des séquences commandées de façon à repérer par exemple, un gène pathogène.

Mais sans négliger cette menace, Philippe MARLIERE souligne qu'elle n'est peut-être pas plus dangereuse : il est beaucoup plus facile d'utiliser un organisme pathogène existant déjà : « Imaginons plutôt une cyanobactérie modifiée pour produire tel ou tel biocarburant, dit-il ; Les cyanobactéries sont des bactéries photosynthétiques à la base du fonctionnement des écosystèmes aquatiques, et qui n'ont besoin que de soleil et de dioxyde de carbone pour synthétiser des molécules carbonées. C'est précisément pour cela qu'elles sont intéressantes. Bien sûr, il est prévu de les faire travailler dans les enceintes confinées – qu'il va falloir recevoir le rayonnement solaire. Mais si jamais elles s'échappent. »

## ANTICIPER LES RISQUES

Certes, il est possible que les modifications dont elles auront fait l'objet les handicapent par rapport à leurs homologues naturelles, qu'elles ne puissent proliférer. Mais c'est loin d'être certain. « Or, on ne peut pas courir ce risque, martèle Philippe MARLIERE « Aujourd'hui, il est encore hypothétique, car on est loin de savoir reprogrammer ces bactéries. Mais, justement, c'est le moment d'anticiper ».

Certains, telle l'organisation non gouvernementale canadienne Etc Group, voudrait prendre un moratoire suspendant ces recherches. Philippe MARLIERE lui ambitionne, en lien avec d'autres laboratoires européens, de concevoir des bactéries permettant de réduire à zéro le risque de pollution génétique.

« A zéro, insiste-t-il On ne peut pas se contenter d'une obligation de moyens, il faut une obligation de résultats » La solution préconisée est de faire en sorte que le génome de ces bactéries soit tellement différent de celui des êtres vivants actuels qu'ils ne puissent pas se croiser. Pour y parvenir, il s'agit de créer une troisième forme d'acide nucléique différente de l'ADN et de l'ARN ; C'est l'un des objectifs du projet de recherche européen XENOME, coordonné pour le Génopole d'Evry ;

Sur le plan de la connaissance scientifique et de la « création de la vie », voilà qui est beaucoup plus innovant que le *Mycoplasma mycoides* JCV1 »syn1.0) Mais en dépit de la charte de bonne conduite que les principaux chercheurs européens sont en train de formaliser et qu'il s'engagent à signer. Il n'est pas certain que cela suffise à lever les inquiétudes. A quand une réflexion mondiale sur la gouvernance des recherches et des applications de la biologie de synthèse ?

LA VIE

2 MIROSLAV RADMAN « ON DEVRAIT S'INSPIRER  
D'AVANTAGE DE LA NATURE »