

# Vie synthétique ? Danger d'une percée technologique sans limitations

## Synthetic Life? Not By a Long Shot

**Le [Dr. Mae-Wan Ho](#) expose le battage médiatique à propos des scientifiques qui ont créé la vie, mais elle se montre prudemment optimiste : aucun brevet ne doit être accordé sur des organismes vivants, qu'ils soient synthétiques ou non.**

Rapport de l'ISIS en date du 24/05/2010

L'article original en anglais intitulé [Synthetic Life? Not By a Long Shot](#) est accessible sur le site [www.i-sis.org.uk/syntheticLife.php?printing=yes](http://www.i-sis.org.uk/syntheticLife.php?printing=yes)

**Le matériel du présent site ne peut être reproduit sous aucune forme sans autorisation explicite. POUR OBTENIR SON APPROBATION et les EXIGENCES DE REPRODUCTION, [ISIS CONTACT](#) S'IL VOUS PLAÎT. Lorsqu'une autorisation est accordée TOUS LES LIENS doivent rester inchangés**

### Le battage médiatique

Des scientifiques ont-ils recréé la vie dans un tube à essai ? Les médias populaires semblent avoir été époustoufflés par le dernier épisode de la saga au long-court concernant la «**biologie synthétique**». La même chose s'était produite il y a dix ans lorsque le séquençage du génome humain avait été annoncé comme le «livre de la vie», mais ceci ne nous avait absolument rien appris sur la façon de reproduire la vie et encore moins en ce qui concerne un être humain.

Les médias n'ont que légèrement exagéré à partir de ce que les scientifiques eux-mêmes ont déclaré. Le titre de l'article publié en ligne le 20 mai 2010 dans *Science Express* est intitulé [1] «Création [c'est nous qui avons souligné] d'une cellule bactérienne contrôlée par un génome synthétisé chimiquement ». Vingt-quatre co-auteurs ont signé l'article original, y compris le chef de l'équipe de recherche J. Craig Venter de l'Institut J. Craig Venter, basé à Rockville dans le Maryland et à San Diego en Californie, aux États-Unis. Venter est le franc-tireur qui est devenu célèbre avec le groupement d'intérêt public orienté dans la course au séquençage du génome humain entier. Et il fait à nouveau la une des manchettes médiatiques avec sa récente annonce.

### Les espoirs et les craintes

Il en va ainsi de cette genèse dans le brave nouveau monde des formes de vie synthétiques qui sont détenues et contrôlées par des sociétés irresponsables, avides de pouvoir et de profits, et qui voudraient que nos pires cauchemars deviennent réalité.

S'agit-il d'un plus grand bienfait pour l'humanité qui va devoir régler tous les problèmes que la folie humaine a créés, en commençant par le nettoyage des gigantesques déversements d'hydrocarbures qui s'accumulent dans le golfe du Mexique, ou encore le moyen de solutionner la crise de l'énergie et des changements climatiques ?

Mark Bedau, un philosophe du *Reed College* de Portland dans l'état de l'Oregon aux Etats-Unis et rédacteur de la revue *Artificial Life*, l'appelle « un moment déterminant dans l'histoire de la biologie et des biotechnologies », tandis que le biologiste des levures, Jef Boeke de la *John Hopkins University School of Medicine* à Baltimore dans le Maryland, affirme qu'il s'agit d'un « un jalon technique important dans le nouveau domaine de la **génomique** synthétique" [2].

Le Professeur Julian Savulescu du *Centre Uehiro Oxford for Practical Ethics* à l'Université d'Oxford a déclaré à la radio britannique BBC [3] que les potentialités de cette science se trouvent « dans un avenir lointain, mais elles sont significatives et bien 'réelles' » ; mais il précise que « les risques sont également sans précédent ».

Nous avons besoin de nouvelles normes d'évaluation en matière de sécurité pour ce type de recherche radicale et de mesures de protection par rapport à des abus ou des mauvais usages détournés à des fins terroristes ou militaires ; cela pourrait être utilisé dans l'avenir pour en faire de puissantes armes biologiques, les plus inimaginables qui soient. "Le défi est de manger le fruit, sans avaler le ver".

Paul Rabinow, anthropologue à l'Université de Californie à Berkeley, affirme que l'expérience sera "de reconfigurer l'imagination éthique"» [2]. Kenneth Oye, un chercheur en sciences sociales du *Massachusetts Institute of Technology*, l'Institut de Technologie du Massachusetts situé à Cambridge aux Etats-Unis, résume ainsi: « on tourne et on se démène dans l'obscurité sur ce que seront les avantages et les risques à long terme ».

## Les faits de la démarche scientifique

Le minuscule génome du bactériophage f X174 (5.386 bases) a été séquencé en 1977. Il a fallu encore une période de 18 ans avant que Venter et ses collègues procèdent au séquençage du premier génome d'une bactérie auto-répliquante, *Haemophilus influenzae* (1.830.137 paires de bases). Depuis lors, la vitesse du séquençage des génomes a augmenté de façon exponentielle, tout comme la capacité à numériser l'information génomique [1].

Venter et son équipe ont eu l'idée en 1995 de construire une cellule minimale qui ne contient que des gènes essentiels, puis ils ont séquencé le génome de 580 kbp de l'organisme ***Mycoplasma genitalium***, une bactérie qui contient le plus petit nombre de gènes d'un organisme connu et qui est capable de se répliquer par lui-même.

Grâce à une longue série d'expériences qui comprenaient la 'mise sous silence' des gènes, expérimentés un par un, ils ont constaté que 100 des 485 gènes codent pour des protéines qui sont en trop.

Ensuite, ils ont développé une stratégie pour l'assemblage des génomes de virus qui sont de grandes molécules d'ADN, mais beaucoup plus petites que celles des bactéries, comme un tremplin pour envisager de faire le génome synthétique de *M. genitalium*.

Cela a été réalisé en quatre étapes successives : d'abord en réunissant des morceaux d'ADN d'une taille moyenne d'environ 6 kb, puis en procédant avec des morceaux de plus grande taille, aussi bien au niveau des tubes à essai que dans les cellules de la levure

*Saccharomyces cerevisiae*. Le génome synthétique entier s'est répliqué de façon stable, comme un plasmide spécial extrachromosomique de la levure.

Un obstacle majeur au progrès a été le faible taux de croissance de *M. genitalium*. L'équipe a alors interverti deux espèces à croissance rapide, *M. mycoides subspecies capri* comme donneur du génome et *M. capriocolum subspecies capricolum* comme receveur.

L'équipe a également dû mettre au point une méthode de clonage de chromosomes bactériens entiers chez la levure, sous la forme de plasmides avec des centromères. Un centromère est une partie spéciale du chromosome qui est responsable de l'obtention de chacun des chromosomes répliqués vers une cellule fille pendant la division cellulaire, de sorte que le chromosome puisse être reproduit et propagé de manière stable.

Leurs premières tentatives pour extraire le génome de *M. mycoides* de la levure et pour le transplanter dans *M. capriocolum* ont échoué. Le génome d'origine de *M. mycoides* avait des signaux supplémentaires pour le protéger d'une dégradation par les enzymes de coupure de l'ADN (enzymes de restriction) ; les mêmes enzymes sont présentes chez les espèces donneur et accepteur. Les signaux se composent de **bases** d'ADN spécifiques qui sont méthylées (groupe méthyle ajouté), ainsi les enzymes de restriction ne peuvent pas reconnaître les sites de coupures.

Les chromosomes qui se développent dans les cellules de levure sont malheureusement non méthylés. Pour résoudre ce problème, l'équipe a procédé à la méthylation de l'ADN du donneur avec des méthylases purifiées, des enzymes qui font le travail, ou simplement avec des extraits bruts de *M. mycoides* ou de *M. capricolum* qui contiennent des méthylases.

L'équipe a alors commencé à construire le chromosome de synthèse en "faisant ses courses d'ADN" [2]. Ils ont acheté plus d'un millier de séquences de 1.080 bases qui couvraient l'ensemble du génome de *M. mycoides* afin de rendre plus facile l'assemblage des pièces dans le bon ordre, puisque les extrémités de chaque séquence avaient 80 bases qui se chevauchaient avec ses voisines. Afin de le marquer comme un génome synthétique, quatre des morceaux contenaient dans les séquences codant comme une adresse e-mail, les noms des nombreuses personnes qui furent impliquées dans le projet, et quelques célèbres citations par ailleurs.

Ils ont utilisé la levure pour assembler les pièces au cours de plusieurs étapes, à partir de l'épissage de 10 premiers morceaux tous ensemble pour faire des séquences de 10.000 bases, puis des séquences de 100.000 bases, et enfin le génome intégral de 1.080.000 bases.

Mais quand ils ont essayé de mettre le génome synthétique dans l'organisme *M. capricolum*, rien ne s'est passé. Il leur a fallu trois mois pour déterminer qu'une base était l'unique responsable du problème rencontré. Une délétion d'une seule paire de **bases** avait décalé l'ensemble de la chaîne polypeptidique pour une enzyme essentielle à la réplication de l'ADN. Ils ont pu corriger l'erreur et, quelques mois plus tard, la percée technologique fut accomplie.

Une petite colonie bleue s'est mise à se développer sur la plaque de gélose : la couleur bleue était l'indicateur qu'une cellule avait intégré le génome synthétique et que celui-ci s'était multiplié avec succès avec elle. Pour confirmer cela, les chercheurs ont séquencé l'ADN dans la colonie bactérienne et ils ont constaté qu'il s'agissait bien effectivement du génome synthétique complet avec le 'marqueur eau' des séquences supplémentaires qui avaient été insérées.

Les bactéries étaient capables de synthétiser des protéines caractéristiques du donneur *M. mycoides* plutôt que celles de *M. capricolum*, comme cela a été vérifié par électrophorèse bidimensionnelle sur gel. Les chercheurs avaient *entièrement* modifié génétiquement la bactérie en lui intégrant le génome d'une autre espèce.

### Aucune vie n'a été créée

Il est clair que les scientifiques *n'ont pas créé* la vie ou la cellule bactérienne. Il y a un gouffre béant avec la physique et la chimie de l'état du vivant [4] ( [The Rainbow and the Worm, The Physics of Organisms](#) , ISIS publication) que l'équipe n'a même pas commencé à aborder, sans même parler de faire un lien en la matière. Les chercheurs n'ont pas créé le génome qui a été utilisé pour transformer les cellules des bactéries : ils l'ont seulement copié à partir d'une autre espèce du même genre, en ajoutant un 'marqueur eau' pour l'identification, et sans doute, pour étayer leur revendication concernant le génome synthétique.

Ce génome synthétique n'a même pas été fait à partir de zéro, mais il a été bricolé à partir de pièces trouvées dans un catalogue, puis «transplantées» dans les cellules de l'espèce bactérienne receveuse (un proche parent du donneur) à l'aide d'un antibiotique permettant de sélectionner les cellules qui avaient accepté le chromosome artificiel, en lui conférant la possibilité de croître et de se développer. La procédure utilisée est similaire à celle qui concernait l'expérience de transplantation nucléaire qui avait permis de faire Dolly, la brebis clonée dans les années 1990 et d'autres animaux par la suite.

Anthony Forster, un biologiste moléculaire de l'Université Vanderbilt à Nashville, dans l'état du Tennessee aux Etats-Unis, fait l'éloge de la « réussite assez incroyable », mais il fait partie de ceux qui soulignent que le travail n'a pas vraiment créé la vie, parce que le génome a été placé dans une cellule existante [2].

À bien des égards, la **biologie synthétique** est une progression linéaire du génie génétique, bien plus sophistiquée et complète, grâce seulement à un bond quantique dans le séquençage de l'ADN et dans les techniques de synthèse, ainsi qu'à la croissance exponentielle des technologies de l'information au cours de la dernière décennie.

### Non aux brevets sur la vie, artificielle ou autre

Déjà, les impacts catastrophiques sur la santé et l'environnement de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, OGM, sont mis au jour dans le monde entier (voir mon avant-propos dans l'ouvrage intitulé [GM Food Angel or Devil](#) [5] [voir la version en français "[Les aliments génétiquement modifiés sont-ils un bien ou un mal ?](#)" par le Dr. Mae-Wan Ho, traduction de Jacques Hallard, accessible sur le site <http://yonne.lautre.net/spip.php?article4206> , pour prendre connaissance d'un résumé succinct].

Néanmoins, il y a aussi des avantages potentiels pour la biologie synthétique.

L'approche peut ouvrir la porte à la conception de systèmes beaucoup plus précis 'd'organismes synthétiques', qui, en cas de succès, ne sont en fait que des micro-organismes génétiquement modifiés, grandement améliorés, et qui pourraient aider à nettoyer les déversements de pétrole polluant et à faire de l'hydrogène à partir de l'eau, par exemple.

Les techniques en question pourraient également contribuer à la compréhension scientifique des travaux de base concernant le fonctionnement du génome fluide (voir [6] [Living with the Fluid Genome](#) , ISIS publication) et résoudre le vieux dilemme des **interactions nucléo-cytoplasmique** dans l'hérédité et le développement (voir [7 - 9] [Beyond neo-Darwinism: an Epigenetic Approach to Evolution, Environment and Heredity in Development and Evolution](#) , et [Development and Evolution Revisited](#) ISIS Scientific publications).

Ces avantages potentiels, parmi d'autres, de la biologie synthétique, ne peuvent être réalisés que si ***elle est maintenue dans le domaine public, et non pas soumise à des brevets qui sont délivrés pour des soi-disant "organismes synthétiques", lesquels devraient être strictement confinés et limités au niveau des laboratoires, au moins jusqu'à ce que la preuve de l'absence de danger pour la santé et pour l'environnement , ne soit apportée.***

Craig Venter a déjà dit que son institut avait demandé plusieurs brevets sur ces travaux [2]. L'organisme canadien de surveillance des technologies ETC, basé à Ottawa, a fait valoir que de tels brevets pourraient conduire à un monopole sur la biologie synthétique. Le monopole sur les gènes et les modifications génétiques s'est déjà avéré désastreux pour la recherche scientifique et pour le bien public [10] [Corporate Monopoly of Science](#) , *SiS* 42).

Les brevets controversés concernant le gène du cancer du sein ont été contestés par une large coalition de sociétés savantes, de chercheurs scientifiques, d'organisations à but non lucratif et de patients individuels, et ils ont été déclarés invalides par un juge dans un tribunal de district à New York à la fin mars 2010 [11].

Quelles sont les dimensions éthiques? Je ne vois pas pourquoi toutes les dimensions éthiques seraient différentes de celles qui concernent les clones ou les OGM, organismes génétiquement modifiés (voir [12] [Human Farm Incorporated](#) et d'autres articles dans la même série, *SiS* 13/14, et [13] [Transgenic Animals for Food Not Proven Safe](#) , *SiS* 41).

Les organismes synthétiques offrent le même potentiel pouvant conduire à des abus et des détournements, et ils doivent être soigneusement examinés et discutés ouvertement, sans les restrictions liées à des brevets qui attribuent un droit de propriété sur la vie, qu'elle soit synthétique ou autre.

## Références bibliographiques

1. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Scienceexpress.org*/20 May 2010/science.1190719

2. "Synthetic genome brings new life to bacterium" Elizabeth Pennisi, News Science 2010, 328, 958-9.
3. "Artificial life' breakthrough announced by scientists", Victoria Gill, BBC news, 21 May 2010, [http://news.bbc.co.uk/2/hi/science\\_and\\_environment/10132762.stm](http://news.bbc.co.uk/2/hi/science_and_environment/10132762.stm)
4. Ho MW. The Rainbow and the Worm, The Physics of Organisms, 3<sup>rd</sup> edition, World Scientific, Singapore and London, 2008, <http://www.i-sis.org.uk/rmbwrm.php>
5. Ho MW. Foreword to *GM Food Angel or Devil*, by Yimin, Renmin University Press, 2010, [http://www.i-sis.org.uk/GM\\_Food\\_Angel\\_or\\_Devil.php](http://www.i-sis.org.uk/GM_Food_Angel_or_Devil.php)
6. Ho MW. *Living with the Fluid Genome*, ISIS/TWN, London/Penang, 2003, <http://www.i-sis.org.uk/fluidGenome.php>
7. Ho MW and Saunder PT. Beyond neo-Darwinism: an epigenetic approach to evolution. *J. theor Biol* 1979, 78, 573-91. <http://www.i-sis.org.uk/onlinestore/papers.php#section1>
8. Ho MW. Environment and heredity in development and evolution. In *Beyond neo-Darwinism: An Introduction to the New Evolutionary Paradigm*, Academic Press, 1984, pp. 267-87. <http://www.i-sis.org.uk/onlinestore/papers.php#section1>
9. Ho MW. Development and evolution revisited. In *Handbook of Developmental Science, Behavior and Genetics* (K. Hood, C. Halpern, G. Greenberg, and R. Lerner, eds.), Blackwell Publishing, New York, 2010. <http://www.i-sis.org.uk/developmentAndEvolutionRevisited.php>
10. Saunders PT. Corporate Monopoly of Science, *Science in Society* 42, 12-13, 2009.
11. "U.S. judge rejects breast cancer gene patents", ScienceInsider, 30 March 2010, <http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2010/03/us-judge-rejects-breast-cancer-g.html>
12. Ho MW. Human farm incorporated. *i-sis news13/14*, 4-5, 2002.
13. Cummins J and Ho MW. Transgenic animals for food not proven safe. *Science in Society* 41, 43-45, 2009.

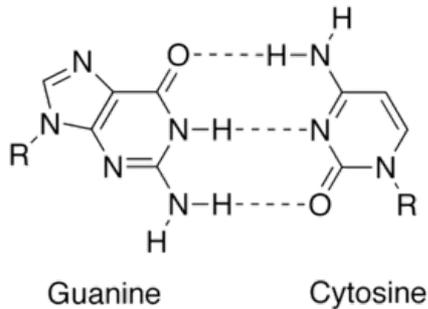
The Institute of Science in Society, PO Box 32097, London NW1 OXR  
 telephone: [44 1994 231623] [44 20 8452 2729] [44 20 7272 5636]

General Enquiries [sam@i-sis.org.uk](mailto:sam@i-sis.org.uk) - Website/Mailing List [press-release@i-sis.org.uk](mailto:press-release@i-sis.org.uk) -  
 ISIS Director [m.w.ho@i-sis.org.uk](mailto:m.w.ho@i-sis.org.uk)

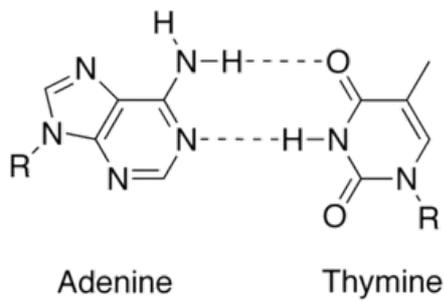
## **Définitions et informations complémentaires :**

**Base - Paire de bases** - Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre.

Une **paire de bases**, en abrégé *pb*, désigne l'appariement de deux [bases azotées](#) situées sur deux brins complémentaires d'[ADN](#) ou [ARN](#). Cet appariement est effectué par des [ponts hydrogènes](#).

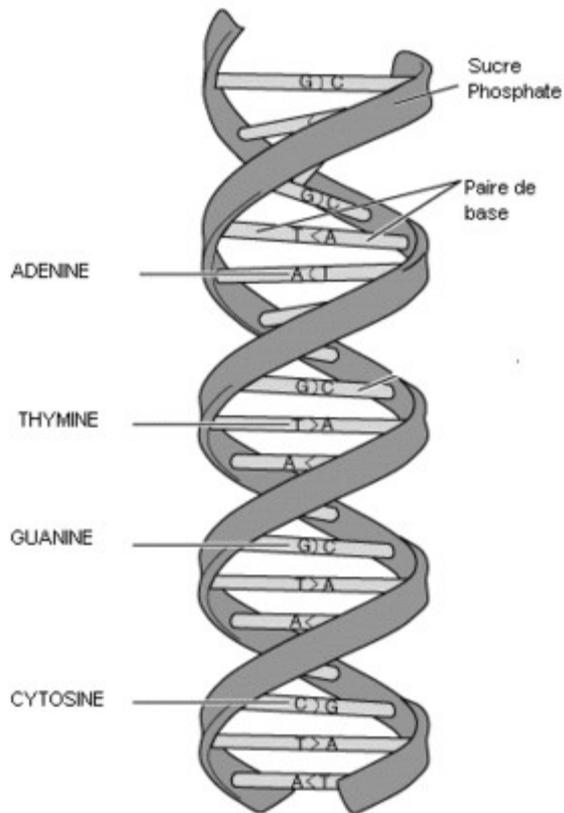


Paire de base GC avec ses 3 liaisons hydrogène intermoléculaires



Paire de base AT avec ses 2 liaisons hydrogène intermoléculaires

Dans l'ADN, on observe des paires dites canoniques, ou encore, paires Watson-Crick : l'[adénine](#) (symbole A) s'apparie avec la [thymine](#) (T) grâce à deux [ponts hydrogénés](#), et la [guanine](#) (G) s'apparie avec la [cytosine](#) (C) par trois ponts hydrogènes. Dans l'ARN, la thymine est remplacée par l'[uracile](#) (U). Au cours de la [réplication de l'ADN](#), il peut arriver que l'[ADN polymérase](#) fasse des erreurs en recopiant le brin d'ADN matrice. Dans ce cas, la paire de bases normale ne peut se former et la double hélice contient un défaut, appelé **mésappariement** ou **mismatch**.



Les paires de bases (en gris clair) relient les deux brins de l'ADN (en gris foncé).

On peut également trouver dans l'ARN des paires de bases non canoniques, ou non Watson-Crick. Dans ce cas là, les bases peuvent s'associer entre elles, en fonction des atomes accepteurs d'un côté et donneurs de liaison hydrogène de l'autre. On observe en particulier ce type d'appariements, appelés [paires wobble](#) dans l'interaction entre [ARNT](#) et [ARNm](#).

### **Unités de mesure [[modifier](#)]**

La longueur des molécules d'ADN ou d'ARN est comptée en paires de bases. Cette unité est notée *bp* (en anglais *base pairs*). Voir les liens suivants:

- [kilobase](#),
- [Mégabase](#).

Pour les ADN et ARN simple brin, on compte plutôt en [nucléotides](#) qu'en paires de bases. Cette unité est notée *nt*.

Article complet sur le site [http://fr.wikipedia.org/wiki/Paire\\_de\\_bases](http://fr.wikipedia.org/wiki/Paire_de_bases)

**Biologie synthétique** - Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre.

La **biologie synthétique** est un domaine scientifique combinant [biologie](#) et principes d'[ingénierie](#) dans le but de concevoir et construire ("synthétiser") de nouveaux systèmes et fonctions biologiques.



Un [biofilm](#) bactérien programmable par la lumière construit par les équipes [iGEM](#) de l'UT Austin / UCSF durant la compétition de biologie synthétique Igem 2004 [\[2\]](#)

### **Objectifs** [\[modifier\]](#)

Les objectifs de la biologie synthétique sont de deux types :

- 1/ Tester et améliorer notre compréhension des principes gouvernant la biologie (apprendre en construisant).
- 2/ Construire de façon fiable des organismes accomplissant des fonctions biologiques complexes répondant à diverses applications (énergie, santé par exemple).

### **Concepts** [\[modifier\]](#)

Dans sa phase actuelle, les efforts en biologie synthétique visent à rendre le génie biologique plus simple, plus rapide, plus accessible et moins onéreux en faisant un usage extensif de principes d'ingénierie ([standardisation](#), automation, [conception assistée par ordinateur](#)...) ayant fait leurs preuves dans d'autres domaines plus matures tels le génie civil ou l'électronique. La biologie synthétique doit cependant affronter des défis d'ingénierie uniques au substrat biologique, tels la compréhension incomplète des principes de fonctionnement des systèmes biologiques ou l'[évolution](#). Modifier le vivant pose aussi des questions philosophiques et éthiques nouvelles et complexes, en relançant la question de la [brevetabilité du vivant](#) ou de ses produits et plus généralement de la [propriété intellectuelle](#).

### **Histoire** [\[modifier\]](#)

#### **Première Génération : les années 1900** [\[modifier\]](#)

- Au début du 20<sup>e</sup> siècle, les travaux de [Charles Darwin](#) sur l'[évolution](#) sont complétés par la re-découverte des lois de l'[hérédité](#) de [Mendel](#). Certains biologistes, tels [Hugo de Vries](#), suggèrent de contrôler et de diriger les

mécanismes de l'évolution en laboratoire pour créer de nouvelles formes de vie présentant des propriétés nouvelles.

- On peut retracer l'apparition du terme lui-même à 1912, quand [Stéphane Leduc](#) (1853–1939), un biologiste français, publia son ouvrage intitulé "La biologie synthétique", dans lequel il affirme que pour tester la validité de nos connaissances en biologie, la fabrication, ou "synthèse", doit succéder à l'analyse<sup>[1]</sup> : "Quand on est arrivé à connaître le mécanisme physique de la production d'un objet ou d'un phénomène, (...) il devient possible (...) de reproduire l'objet ou le phénomène, la science est devenue synthétique. La biologie est une science comme les autres, (...) elle doit être successivement descriptive, analytique et synthétique."
- À la même époque, [Jacques Loeb](#), un physiologiste allemand installé aux [États-Unis](#), est sans doute le plus grand promoteur de l'émergence d'une technologie basée sur la biologie.

### **Naissance du génie génétique: les années 1970-1980 [[modifier](#)]**

- La naissance de la biotechnologie "moderne" est généralement datée en 1973 par l'invention des techniques d'ADN recombinant par [Stanley Cohen](#) et [Herbert Boyer](#)
- La première synthèse de gène en 1977 a lieu dans le laboratoire de Boyer. Ce travail donne lieu à l'insuline et à la somatostatine recombinantes.
- En 1978, le [prix Nobel de médecine](#) fut décerné à [Werner Arber](#), [Daniel Nathans](#) et [Hamilton O. Smith](#) pour la découverte des [enzymes de restriction](#) et leur application aux problèmes de [génétique moléculaire](#). Dans un éditorial du journal *Gene*, [Wacław Szybalski](#) écrivait : « Le travail sur les [nucléases](#) de synthèse nous permet non seulement de construire aisément les molécules d'[ADN recombinant](#) et d'analyser les [gènes](#) individuels, mais nous a aussi mené à *une nouvelle ère de la biologie de synthèse* où non seulement les gènes existants sont décrits et analysés, mais où aussi de nouvelles configurations génétiques peuvent être construites et évaluées. »<sup>[2]</sup>.
- L'invention de la [PCR](#) en 1984 par [Kary Mullis](#) révolutionne la biologie moléculaire et le génie génétique.

### **Renaissance : les années 2000 [[modifier](#)]**

À la fin des années 90, certains informaticiens se tournant vers la biologie comme [Tom Knight](#) au [MIT](#), sont frustrés du manque d'organisation et de méthode du domaine. S'inspirant d'autres sciences de l'ingénieur, Knight introduit le concept standard biologique en créant des "BioBricks<sup>[3]</sup>", des composants biologiques aux diverses fonctions pouvant être assemblés par un protocole standardisé. Durant la même période, à l'université de Berkeley, Roger Brent, Robert Carlson, Drew Endy et Adam Arkin parmi d'autres, posent les bases de ce qu'ils appellent alors biologie "intentionnelle" ou "constructive", qui deviendra biologie synthétique par la suite. Par opposition au génie génétique contemporain qu'ils considèrent comme majoritairement aléatoire, ils prônent une approche rationnelle inspirée des méthodes de sciences de l'ingénieur plus matures pour la conception et la construction de systèmes biologiques aux fonctions prévisibles, et ce de manière robuste.

Le congrès Synthetic Biology 1.0 organisé au [MIT](#) en 2004 marquera l'acte de naissance "officiel" de la biologie synthétique contemporaine.

## **Le premier organisme utilisant un génome synthétique [\[modifier\]](#)**

En 2010, le premier organisme contenant un génome intégralement fabriqué par l'homme est décrit dans le journal Science. Il s'agit d'une souche de [Mycoplasma capricolum](#) dont le génome a été retiré et remplacé par le génome « JCVI-syn1.0 » conçu par l'équipe de [Craig Venter](#), donnant naissance à une souche [Mycoplasma mycoides](#). Le génome a été créé par la synthèse de 1 078 [oligonucléotides](#) de 1 080 paires de bases, c'est 1 078 fragments ont été assemblés en 109 fragments de 10 080 paires de bases, eux mêmes assemblés en 11 fragments de 100 000 paires de bases finalement réunis au sein du génome circulaire de 1 077 947 paires de bases.<sup>[4],[5]</sup>

## **Méthodes [\[modifier\]](#)**

Les méthodes de biologie moléculaire et plus généralement les concepts guidant le [génie génétique](#) n'ont pratiquement pas changé depuis les années 1970, limitant la construction de circuits génétiques complexes et rendant chaque projet de génie génétique herculéen. De plus, aucune stratégie globale d'investissement sur les technologies de base permettant la fabrication rapide et fiable de composants génétiques à bas coût ou la mise en place de bibliothèques de composants biologiques extensivement caractérisés pouvant être réutilisés de façon générique n'a à ce jour été mise en place. De ce fait, le [génie génétique](#) s'apparente encore à de l'artisanat plutôt qu'à une véritable science de l'ingénieur. Par exemple, les concepts-clés de standardisation des composants biologiques utilisés, d'"abstraction hiérarchique" et de "découplage" devraient permettre l'utilisation de ces composants dans des systèmes synthétiques de plus en plus complexes<sup>[réf. nécessaire]</sup>.

## **Applications [\[modifier\]](#)**

### **Mieux comprendre la biologie [\[modifier\]](#)**

Les biologistes cherchant à connaître le fonctionnement des systèmes vivants naturels, certains ont proposé de vérifier leur compréhension actuelle du vivant en construisant un exemplaire synthétique (ou une version) d'un système [vivant](#). Le travail avant-gardiste de Michael Elowitz<sup>[6]</sup> sur les [répressilateurs](#)<sup>[7]</sup> est un exemple d'une telle approche: Elowitz avait conçu un modèle mathématique du fonctionnement d'un oscillateur génétique dans les cellules vivantes. Pour le vérifier, il construisit une molécule d'ADN contenant le circuit selon son modèle, la plaça dans des bactéries et analysa le comportement du circuit. De légères différences entre ce qu'il attendait et ce qu'il observa mirent en lumière qu'une nouvelle discipline scientifique valait d'être créée. De tels travaux utilisent beaucoup de mathématiques pour prédire et [modéliser](#) la dynamique des systèmes biologiques avant de les reconstruire ou d'en construire de nouveaux expérimentalement. Une large palette de méthodes mathématiques ont été utilisées avec une précision variable, les plus utilisées pour décrire les interactions entre molécules et les réactions enzymatiques étant les [équations différentielles ordinaires](#) et les [équations différentielles stochastiques](#). La [théorie des graphes](#) et les réseaux [booléens](#) ont été aussi utilisés. Parmi les exemples probants, citons les travaux d'Adam Arkin<sup>[8]</sup> et Alexander van Oudenaarden<sup>[9]</sup>; voir aussi le numéro spécial de *PBS Nova* sur la vie artificielle<sup>[10]</sup>.

### **Ingénierie du vivant [\[modifier\]](#)**

Les ingénieurs du domaine des biotechnologie voient la biologie comme une *technologie* de base. La biologie de synthèse inclut une large redéfinition et extension de la biotechnologie, avec le but ultime d'être capable de concevoir et construire des systèmes biologiques fabriqués qui traitent l'information, manipulent les éléments chimiques, produisent de l'énergie ou des molécules (nouveaux polymères, aliments, médicaments..) susceptible d'améliorer l'environnement voire l'homme. Un des aspects qui distingue la biologie synthétique du [génie génétique](#) conventionnel est sa forte attention à développer des technologies fondamentales rendant le génie biologique plus facile et plus fiable.

**Dans les années 2000-2010**, trois façons de *faire du neuf dans le Vivant* (« *metabolic design* » pour les anglophones) semblent biotechnologiquement possibles<sup>[11]</sup>:

- 1) à partir de *l'inanimé prébiotique*, c'est-à-dire en utilisant des acides aminés nouveaux construits à partir de "briques élémentaires" disponibles ou à créer)
- 2) de manière *parabiotique* (à côté du vivant, en le modifiant), en considérant que les conditions initiales et l'évolution sont imparfaites et qu'on peut les améliorer.
- 3) de manière *post-biotique* ; il s'agit alors de « corriger », « améliorer » ou transformer les créatures vivantes pour en faire de nouvelles formes de vie « utiles » et « captives » (non susceptibles de pulluler..) ; c'est un des projets de la biologie synthétique. [Craig Venter](#) a ainsi aux USA lancé une entreprise de fabrication de génomes artificiels, visant la reprogrammation de cellules bactériennes par automates de synthèse d'ADN. On sait déjà « écrire » de nouvelles phrases d'ADN, mais on ne sait pas aujourd'hui prédire si ces instructions artificielles seront lues et exprimées par la cellule, ni si l'organisme ainsi modifié sera viable.

### **Chimie, biochimie et néocodage du vivant [[modifier](#)]**

Du point de vue de la chimie organique, les systèmes biologiques sont des systèmes physiques composés de matériaux chimiques. Il y a environ cent ans, la [chimie](#) passa de l'étude des matériaux chimiques naturels à la conception et l'élaboration de nouveaux matériaux chimiques. Cette transition inaugura le domaine de la [chimie de synthèse](#). Dans le même esprit, certains aspects de la biologie synthétique peuvent être vus comme une extension et une application de la chimie de synthèse à la biologie, et inclure des travaux allant de la création de nouveaux matériaux biochimiques jusqu'à l'étude des origines de la vie. Les groupes d'Eric Kool<sup>[12]</sup> à [Stanford](#), de Steven Benner<sup>[13]</sup> à l'[université de Floride](#), de Carlos Bustamante<sup>[14]</sup> à [Berkeley](#) et de Jack Szostak<sup>[15]</sup> à [Harvard](#) sont de bons exemples de cette tradition. Parmi les exemples de biologie synthétique figurent les travaux pionniers de Tim Gardner et Jim Collins sur un construction d'un interrupteur génétiquement encodé<sup>[16]</sup>, le Registre des Pièces Biologiques Standardisées ou "Biobriques"<sup>[17]</sup>, et la Compétition Internationale des Machines Génétiquement Modifiées<sup>[18]</sup>.

### **Ingénierie métabolique [[modifier](#)]**

Une application phare de la biologie synthétique est la construction de voies métaboliques responsables de la synthèse de composés d'intérêts tels médicaments, biocarburants ou polymères. Un bon exemple est le travail de Jay Keasling à l'université de Berkeley qui a reconstitué chez la levure la voie de synthèse d'un composé

antimalarique, l'artémisinine, en y intégrant les gènes des enzymes de la plante produisant la substance dans la nature <sup>[19]</sup>

### **Réécriture [modifier]**

Les « récrivains » sont des biologistes synthétiques souhaitant vérifier l'idée que, puisque les systèmes biologiques naturels sont si compliqués et pas nécessairement optimaux, ils feraient mieux de reconstruire le système naturel qui nous intéresse à partir de zéro, afin de fournir des engineered surrogates plus faciles à comprendre et avec lesquels l'interaction soit plus facile. Les récrivains tirent leur inspiration du [réusinage](#), une procédure parfois utilisée pour améliorer les logiciels. [Drew Endy](#) et son groupe <sup>[20]</sup> ont effectué quelques travaux préliminaires sur la réécriture<sup>[21]</sup>. Les oligonucléotides récoltés depuis une [puce à ADN](#) fabriquée par photolithographie ou jet d'encre [DNA chip](#) combinés avec les corrections d'erreurs d'ADN permettent des changements de [codons](#) à vaste échelle dans les systèmes génétiques pour améliorer l'[expression génétique](#) ou incorporer des amino-acides novateurs<sup>[22]</sup>. Tout comme dans l'exemple ci-dessus du T7, ceci favorise une approche *ex nihilo* de la synthèse.

### **Exemples d'applications [modifier]**

**Nouveaux objectifs de la biologie synthétique appliquée** : Les médias et la littérature spécialisée citent notamment :

- la construction de nouvelles [voies métaboliques](#) « sur-mesure » présentée comme nécessaire à une [industrie chimique](#) moins [polluante](#) et [moins consommatrices d'énergie](#)<sup>[11]</sup> ;
- la diversification et l'optimisation des utilisations du carbone, de l'azote, de l'hydrogène.. (en consommant moins d'énergie). 25 % du tonnage de fixation de l'azote sur la planète serait déjà anthropique (industrie, engrais) et cette activité est très consommatrice d'énergie et de ressources peu renouvelables ;
- création d'*habitats industriels synthétiques* et biosynthétisés : avec des organismes utilisés seuls ou collectivement, mais de manière contrôlée, pour produire des molécules ou objets<sup>[11]</sup> ;
- trouver des alternatives aux OGM actuels qui posent trop de problèmes de risques de pollution génétique. Ici les « bifurcations évolutives » fortes sont présentées comme empêchant la pollution génétique (par exemple par Philippe Marlière qui cite l'exemple du [CEA à Évry](#) qui vise la conception et création de bactéries modifiées pour capter le carbone du CO<sub>2</sub> via le [formaldéhyde](#), ou par d'autres voies autres que les voies métaboliques habituelles, avec l'espoir de fixer le CO<sub>2</sub> d'une manière énergétiquement plus rentable<sup>[11]</sup>).
- Certains<sup>[11]</sup> veulent - à partir du [langage génétique](#) connu, réputé « universel » - produire et rendre disponible et commercialisables des batteries d'instructions génétiques faciles à réassembler dans des organismes existants (bactéries en général, car relativement faciles à élever en [bioréacteurs](#)) ou nouveaux. Ils voudraient utiliser l'[exaptation](#) (notion de "potentiel adaptatif" inventée par Stephen Jay Gould pour décrire la capacité du vivant à détourner au cours de l'évolution une fonction et/ou un organe pour un autre usage ; par exemple : la plume des dinosaures a probablement eu une fonction de protection thermique de l'animal et/ou de signal visuel avant de devenir la plume qui a permis la maîtrise

du vol). Il existerait alors des risques significatifs et potentiellement graves de [pollution génétique](#) (voir paragraphe sur la sécurité).

### **Sécurité [modifier]**

Les systèmes vivants font preuve de fortes capacités d'adaptation. Produire des formes de vies artificielles, ou des processus métaboliques n'existant pas dans la nature invite donc à la prudence et à l'application du [principe de précaution](#). En termes de [biosécurité](#), les promoteurs de la biologie synthétique proposent généralement de combiner au moins trois types de *verrous*<sup>[11]</sup> ;

1. le **confinement trophique** (ou *nutritionnel*) : il s'agirait de créer un organisme nécessitant des substances rares ou inconnues dans la nature pour survivre (*vitamines artificielles* [catalyseurs](#) non présents dans la nature ou n'intervenant pas ou peu dans le vivant comme le [Fluor](#), ou la [silice](#)..)
2. le **confinement évolutif** : il s'agit de créer des organismes modifiés, [recombinants](#) (par exemple des bactéries « reprogrammées » et conçues pour être mal adaptées à la survie autonome dans la [nature](#). Pour réduire les coûts de production, il est déjà relativement facile de massivement produire des organismes neufs recombinants (organismes reprogrammés) sans équivalents naturels. S'ils sont très différents et fortement altérés, ils sont peu viables dans le milieu naturel. L'utilisation de tels organismes, dits *losers* (Ex : bactérie "amoindries" rendues si peu compétitives face aux formes "sauvages" qu'elles ne survivront que cultivées en condition optimale artificiellement entretenue par l'homme). Ceci est une forme de sécurisation du dispositif, mais qui induit un coût d'entretien du milieu et de la population considérés. Philippe Marlière note cependant qu'il suffirait ensuite de soumettre cette masse d'organismes à un processus de type [sélection naturelle](#) pour sélectionner les individus et souches les plus aptes à survivre (possible avec bactéries grâce à leur taux rapide de reproduction). mais cette solution pose à nouveau la question des risques de fuites dans le milieu naturel d'un organisme ou d'un élément génomique devenu "compétitif", voire *supercompétitif* (« gagnant » ou « winner ») .
3. le **confinement sémantique** (grille de lecture génétique, changement de [codons](#)). Certains proposent de créer un nouveau code génétique avec des gènes et/ou des bases (parce que synthétique) ne pouvant se mélanger avec notre ADN ou celui d'organismes sauvages. ou encore de produire des organismes artificiels ne pouvant pas spontanément échanger de gènes entre eux ou avec d'autres<sup>[11]</sup>.  
On a aussi envisagé pour les OGM classiques de construire des organismes programmés pour se suicider ou ne pas pouvoir se reproduire (ex : [gène terminator](#), inhibition de la reproduction...).

Dans les conditions scientifiques et techniques actuelles, aucun de ces trois « verrous » n'offre à lui seul de protection absolue, certaine ou définitive<sup>[11]</sup>, car on ne peut exclure d'adaptations inattendues suite à des [mutations](#) spontanées, ou suite à des échanges de gènes avec d'autres organismes sauvages, artificiels ou modifiés. C'est selon les promoteurs de leur utilisation la combinaison de ces trois *barrières* qui devrait fortement et en théorie renforcer la sécurité face à des phénomènes d'adaptation biologique (un peu à la manière d'une [trithérapie](#), mais même la trithérapie a ses limites puisqu'un variant semblant résistant du virus HIV/SIDA est assez rapidement apparu en Amérique

du Nord suite la trithérapie développée pour bloquer les adaptations de ce [virus à ARN](#), qui comme celui de la [grippe](#) ne cesse de muter).

Les applications biotechnologiques qui apparaissent intègrent de plus en plus de [précautions](#), car les adaptations récentes et parfois spectaculaires de nombreux microbes aux [antibiotiques](#), de plantes aux désherbants, de champignons aux fongicides, d'insectes aux insecticides) et les problèmes [nosocomiaux](#) croissant et persistant ont montré ou confirmé les puissantes capacités évolutives et adaptatives du vivant. Par ailleurs, le [confinement](#) total peut rarement être garanti, surtout si ces usages se généralisent.

### **Technologies clés [[modifier](#)]**

Plusieurs technologies sont nécessaires au développement de la biologie synthétique. En particulier, la lecture et l'écriture de l'ADN (séquençage et fabrication), sont essentielles. Leur prix et leurs performances s'améliorent de façon exponentielle (Kurzweil, 2001). De plus, des mesures précises du comportement des systèmes synthétiques dans diverses de conditions sont nécessaires à la modélisation précise des systèmes biologiques et à la conception assistée par ordinateur (CAO).

### **Séquençage [[modifier](#)]**

Les biologistes synthétiques utilisent les méthodes de [séquençage de l'ADN](#) dans leur travail de plusieurs façons. Premièrement, les efforts de séquençage de génomes à grande échelle continuent à fournir une mine d'informations sur les organismes d'origine naturelle. Cette information fournit un riche substrat à partir duquel les biologistes synthétiques peuvent construire des composants biologiques et des circuits génétiques. Deuxièmement, les biologistes synthétiques utilisent le séquençage de manière extensive afin de vérifier l'exactitude de la séquence d'ADN du système qu'ils ont fabriqué. Troisièmement, une technologie de séquençage rapide, économique et fiable peut aussi faciliter la détection et l'identification rapides des systèmes et d'organismes de synthèse.

### **Fabrication [[modifier](#)]**

Actuellement, une limitation critique de la biologie synthétique est le temps et les efforts (et donc le coût) associés à la fabrication de séquences d'ADN composant les circuits génétiques. Afin d'accélérer le cycle de conception, fabrication, essais et reconception, la synthèse de novo d'ADN et l'assemblage de fragments d'ADN, processus communément appelés la synthèse de gènes, doivent devenir plus rapides, plus fiables, et moins onéreux.

En 2002, les chercheurs à SUNY Stony Brook a réussi à synthétiser les bases du génome du poliovirus 7741 de sa séquence publiée, produisant l'organisme de synthèse en premier. Cela a pris environ deux ans de travail minutieux. [19] En 2003, le génome de 5386 pb du bactériophage Phi X 174 a été assemblé dans environ deux semaines. [20] En 2006, la même équipe, à l'Institut J. Craig Venter, a construit et breveté un génome synthétique d'une nouvelle bactérie minimale, Mycoplasma laboratorium et travaille à obtenir son fonctionnement dans une cellule vivante. [21] [22]

En 2007, plusieurs sociétés offrait la synthèse des séquences génétiques jusqu'à 2000 paires de bases, pour un prix d'environ 1 \$ par paire de bases et d'un temps de

fabrication de moins de deux semaines. [23] En 2009, le prix a chuté à moins de 0,50 \$ par paire de base avec quelques améliorations dans les délais. Non seulement ces prix sont jugés inférieurs au coût du clonage par des techniques conventionnelles, mais le système communs de tarification des entreprises rendent aussi pratique et intéressant économiquement pour les chercheurs de concevoir et commander de multiples variantes de la même séquence pour identifier des gènes ou des protéines avec des performances optimisées (meilleur usage de codons selon l'organisme par exemple).

### **Modélisation** [[modifier](#)]

Les modèles mathématiques aident à la conception de circuits génétiques et de systèmes biologiques en permettant aux ingénieurs de mieux prédire le comportement du système et de l'optimiser avant sa fabrication. La biologie synthétique bénéficierait de meilleurs modèles des réactions enzymatiques et des interactions moléculaires, ou d'une meilleure connaissance du comportement des systèmes intégrés de plusieurs composants. Récemment, des modèles multi-échelle des circuits génétiques qui mettent l'accent sur les applications de biologie synthétique ont été développés. Des simulations ont été utilisées pour modéliser toutes les interactions biomoléculaires mises en jeu dans les processus de transcription, de traduction, et diverses régulation, pour guider la conception des systèmes synthétiques. <sup>[23]</sup>

### **Caractérisation** [[modifier](#)]

Des mesures quantitatives précises du comportement des systèmes biologiques sont essentielles pour améliorer la compréhension de la biologie. Ces mesures permettent de comprendre comment les systèmes biologiques fonctionnent et fournissent une base pour la construction de modèles et leur validation. Les différences entre les prévisions du modèles et les mesures expérimentales du système permettent d'identifier les lacunes dans la compréhension et d'expliquer pourquoi les systèmes biologiques synthétiques ne se comportent pas toujours comme prévu. Des technologies permettant de nombreuses mesures cinétiques en parallèle sont particulièrement utiles à la biologie synthétique. La [Microscopie](#) et la [cytométrie de flux](#) sont des exemples de technologies de mesure utiles. La [microfluidique](#) est aussi un domaine très prometteur pour amener ces technologies à effectuer un grand nombre de mesures en parallèle, à moindre coût et plus rapidement.

### **Questions sociales et éthiques** [[modifier](#)]

En plus des nombreux défis techniques, le vaste potentiel de la biologie de synthèses inquiète aussi les [bioéthiciens](#) quant à ses potentiels abus par des États voyous et des terroristes<sup>[24]</sup> ou simplement par inconscience. Les innovations dans le travail du métal ont permis le soc de charrue et l'aiguille à coudre, mais aussi la lance, l'épée et les armes qui ont suivi. La physique nucléaire a mené aux traitements des cancers par radiation, mais aussi aux armes nucléaires. L'étude de la biologie de synthèse peut mener à mieux traiter la malaria, qui tue tous les ans des millions de personnes, mais pourrait aussi mener à une forme modifiée de petite vérole utilisée comme [arme biologique](#) et pour laquelle il n'y aurait pas actuellement de [défense immunitaire](#) chez l'homme. Certains promoteurs et expérimentateurs de ces techniques avancent qu'ils pourraient utiliser divers moyens de contention et de contrôle des nouveaux organismes ou gènes qu'ils créeraient. D'autres et la société n'ont pas confiance dans le fait que les systèmes de contrôle et de défense suffisent à gérer les accidents et abus d'une telle activité. On voit

cependant apparaitre quelques suggestions détaillées pour la licence et la surveillance<sup>[25]</sup> des diverses phases de la [synthèse](#) des gènes et du [génom](#). Notons aussi des discussion en ligne en cours, détaillées et ouvertes, sur les problèmes sociétaux à 'OpenWetWare<sup>[26]</sup>.

De nombreux romans ou films de science fiction, et le jeu de rôles [Transhuman Space](#) ont popularisé le concept d'androïdes pour partie artificiels et de [bioroïdes](#) (introduits par (GURPS Cyberpunk), des androïdes biologiques créés par biogenèse (le terme qu'emploie le jeu de rôle pour la biologie synthétique)

Le projet européen SYNBIOSAFE<sup>[27]</sup> étudie les aspects éthiques et de sécurité de la biologie synthétique, alors que déjà sont développés des projets de création d'acide nucléique artificiel. L'Europe soutient financièrement un projet dit « 3NA » (acronyme anglais de "3ème forme d'acide nucléique") de création d'un acide nucléique artificiel différent de l'ADN et de l'ARN. Le [CEA](#) y participe avec des laboratoires anglais et belges. Les promoteurs de ce projet estiment qu'il s'agit aussi d'un moyen de rendre les biotechnologies plus sûres que les OGM actuels, en limitant les risques qu'ils contaminent l'environnement, d'autres espèces ou des espèces parentes<sup>[11]</sup>.

#### **Voir aussi** [\[modifier\]](#)

- [Bio-informatique](#)
- [Biologie des systèmes](#)
- [Biorobotique](#)
- [Bio-ingénierie](#)
- [Biohacking](#)
- [Génie génétique](#)

#### **Notes et références** [\[modifier\]](#)

- ↑ [La biologie synthétique, étude de biophysique, S. Leduc,1912 \[archive\]](#)
- ↑ [Gene 1978, 4, p 181 \[archive\]](#)
- ↑ En anglais, ce [néologisme](#) s'écrit avec deux majuscules. Voir [en:BioBrick](#).
- ↑ **(en)** « *Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome* », dans *Science*, mai 2010 [[texte intégral \[archive\]](#)] [lien DOI \[archive\]](#)]
- ↑ Hervé Morin, « [Création d'une cellule "synthétique" \[archive\]](#) » sur *Le Monde.fr*, mai 2010. Mis en ligne le 21 mai 2010
- ↑ [The Elowitz Lab \[archive\]](#) sur caltech.edu
- ↑ [A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. \[archive\]](#) Nature 2000, sur *Pubmed*.
- ↑ [Adam Arkin home page \[archive\]](#)
- ↑ [van Oudenaarden Lab \[archive\]](#)
- ↑ [numéro spécial de PBS Nova sur la vie artificielle \[archive\]](#)
- ↑ <sup>a</sup>, <sup>b</sup>, <sup>c</sup>, <sup>d</sup>, <sup>e</sup>, <sup>f</sup>, <sup>g</sup>, <sup>h</sup> et <sup>i</sup> [Conférence filmée \[archive\]](#) faite pour l'[Université de tous les savoirs](#) et intitulée « Comment et pourquoi faire des formes de vie nouvelle »
- ↑ [Eric Kool \[archive\]](#)
- ↑ [Steven Benner \[archive\]](#)
- ↑ [Carlos Bustamante \[archive\]](#)
- ↑ [Jack Szostak \[archive\]](#)

16. [↑ construction d'un interrupteur génétiquement encodé \[archive\]](#)
17. [↑ registre des pièces biologiques standardisées \[archive\]](#)
18. [↑ intercollegiate Genetically Engineering Machine competition \[archive\]](#) (iGEM)
19. [↑ Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. Ro et al., Nature 440, 940-943 \(13 April 2006\) \[archive\]](#)
20. [↑ groupe de Drew Eddy \[archive\]](#)
21. [↑ par exemple, Refactoring Bacteriophage T7 \[archive\]](#)
22. [↑ voir les projets de cellule de synthèse \[archive\]](#) du laboratoire de [George Church](#)
23. [↑ Y. N. Kaznessis, \(2007\) "Models for Synthetic Biology", BMC Systems Biology, 2007, 1:47 doi:10.1186/1752-0509-1-47 \[1\] \[archive\].](#)
24. [↑ \(New Scientist \[archive\]](#), 12 novembre 2005)
25. [↑ A Synthetic Biohazard Non-proliferation Proposal \[archive\]](#) harvard.edu
26. [↑ OpenWetWare \[archive\]](#)
27. [↑ SYNBIOSAFE \[archive\]](#)

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Biologie\\_synth%C3%A9tique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Biologie_synth%C3%A9tique)

## **La boîte de Pandore de la biologie synthétique**

Vendredi 21 mai 2010, article de Hervé Le Crosnier

Avec ce texte, Hervé Le Crosnier inaugure le blog « Puces savantes », où seront mises en question les technologies qui semblent continuellement s'imposer aux citoyens, sans que les rapports de forces qui les préparent et les transformations qu'elles impliquent dans la société soient toujours exposés ni débattus.

### **Table des matières**

- [Une ambition prométhéenne](#)
- [Pour poursuivre la réflexion](#)

Le journal *Science* a publié, jeudi 20 mai 2010, un article d'une équipe de recherche, emmenée par Craig Venter, revendiquant la création de la première cellule dotée d'un ADN entièrement réalisé par ordinateur [1]. Pour Venter, cela représente « *une étape importante scientifiquement et philosophiquement* ». Si l'on veut bien quitter le mode dithyrambique sur lequel cette annonce est relayée par la presse, cette publication scientifique, et les recherches menées pour parvenir à ce résultat, posent de nombreuses questions qui méritent toute l'attention des citoyens, des décideurs politiques, des associations de la société civile, et doit interroger toutes les communautés scientifiques. Les associations de la société civile, notamment ETC Group, demandent un moratoire sur les techniques employées, dites de « biologie synthétique », et appellent à une réflexion globale sur la génétique extrême.

« *La création de la première cellule vivante dotée d'un génome synthétique dévoilée jeudi représente une avancée dans la compréhension des mécanismes de la vie et ouvre la voie à la fabrication d'organismes artificiels pouvant par exemple produire du carburant propre.* » C'est avec cette introduction pour le moins spectaculaire que débute la dépêche AFP constituant la première annonce en français de cette publication. Cette

manière de transformer des expériences de laboratoire en recettes miracles pour les maux de l'économie et les souffrances de la planète est devenu le mode principal de communication autour de la science. Au détriment à la fois de l'analyse des travaux de recherche, et de la capacité des citoyens et de leurs représentants à évaluer les travaux et à en tirer les conséquences politiques.

En réalité, l'expérience est plus modeste... mais aussi plus inquiétante. Il s'est agi de synthétiser un chromosome dont le code a été écrit par ordinateur, de le construire en s'aidant de levures, de l'introduire ensuite dans une cellule, et de le retrouver après la division de cette cellule. Pour vérifier cela, des « filigranes » ont été introduits par l'équipe de Craig Venter dans le code du chromosome.

La synthèse d'ADN a été réalisée pour la première fois au début des années 1970 par Har Gobin Khorana, et comportait 207 paires de bases. En 2002, Eckard Wimmer indiquait avoir recréé un virus de la polio. On a, depuis, recréé l'ADN du virus de la grippe espagnole de 1918, et amélioré les techniques mises en œuvre. On peut dorénavant commander des brins d'ADN en envoyant leur séquence par courrier électronique. Il existe près de quarante entreprises de synthèse génomique, dont deux en France. Ce qu'apporte l'expérience du J. Craig Venter Institute tient dans l'amélioration des techniques de construction du chromosome et dans la capacité de le retrouver, après la division cellulaire, signe qu'il a pris le contrôle de la cellule. Pour David Baltimore, éminent généticien du Caltech, cité par *The New York Times*, il n'y a pas *création* de la vie, mais une recopie. Un travail technique dont il reconnaît par ailleurs la qualité, mais qui lui semble loin des superlatifs employés par l'équipe de Craig Venter pour « vendre » son expérience.

Car vendre est bien l'objectif de ces recherches en biologie synthétique. Venter a déposé en mai 2007 un brevet aux Etats-Unis (sous le numéro d'application 20070122826) et un brevet international (PTO WO2007047148). Il souhaite ainsi devenir propriétaire des techniques de construction d'un ensemble « minimal » d'ADN susceptible de se répliquer à l'image du vivant. Il revendique de même la propriété des processus de production d'hydrogène et d'éthanol qui pourraient être obtenus par des techniques similaires. Nous sommes loin de la recherche visant à « comprendre la nature » et à expliquer les phénomènes biologiques... mais bien dans la course aux applications, susceptibles de faire frétiller les investisseurs du capital-risque.

A terme, il s'agit de contrôler les retombées économiques ou financières de la bulle spéculative du marché du carbone. Dans cette compétition débridée, l'équipe de Craig Venter est associée à Synthetic Genomics Inc., une entreprise elle aussi dirigée par Craig Venter, appuyée par le gouvernement des Etats-Unis, dont le secrétaire d'Etat à l'énergie, le prix Nobel de physique Steven Chu, est un fervent partisan de la biologie synthétique. Une entreprise en partenariat avec les pétroliers Exxon Mobil et BP, dont on peut admirer actuellement dans le Golfe du Mexique la capacité à mettre en œuvre des techniques sans risque !

### ***Une ambition prométhéenne***

La production d'hydrocarbure par des bactéries pilotées par un ADN artificiel n'est certes pas pour demain. Mais le principe même de telles études, organisées par des objectifs

financiers et agissant comme divertissement médiatique aux problèmes actuels de la planète et de la société, peut être mis en cause.

Car les craintes sont importantes : développement d'armements biologiques ; conséquences pour les employés des laboratoires en contact avec des virus extrêmement pathogènes ; et risques d'un relâchement accidentel dans l'environnement d'organismes de synthèse [2].

La course industrielle, mais aussi les guerres d'ego des chercheurs impliqués, plaident pour une réflexion démocratique globale sur l'opportunité et les conditions d'une telle recherche. Il n'est pas possible d'abandonner la décision aux seuls chercheurs du domaine considéré. Ni de les laisser vendre, sur vendre et faire briller à coup de strass médiatique des promesses dont on peut largement mettre en cause la crédibilité.

Dans cette réflexion, n'oublions jamais les volontés prométhéennes d'une partie de la communauté scientifique, particulièrement au sein des *mavericks* (fous) de la génomique à l'origine de la publication de ce jour. Aux journalistes qui lui demandaient s'il n'avait pas le sentiment de jouer à Dieu, Hamilton O. Smith, prix Nobel, actionnaire de Synthetic Genomic Inc., et l'un des signataires de l'article de *Science*, répond par sa blague favorite : « *Nous ne jouons pas.* » Le code génétique utilisé pour l'expérience publiée aujourd'hui comporte – ce qu'on nous demande évidemment de prendre au second degré – des marques permettant de tracer le chromosome, et, parmi elles, cette citation du philosophe Felix Adler, tirée du livre *American Prometheus*, biographie de l'inventeur de la bombe atomique Oppenheimer : « *Ne regardez pas les choses comme elles sont, mais comme elles pourraient être.* »

Car au fond, c'est bien une logique prométhéenne qui se répand dans la recherche aujourd'hui : une volonté de « réparer la machine-terre », depuis sa structure globale par le « géo-engineering » jusqu'à la nanomatériau, en passant évidemment par la « maîtrise » du vivant [3]. La nature n'est plus le modèle unique et singulier que la science doit interpréter, mais un simple objet que les ingénieurs doivent améliorer... et si possible au nom de la « liberté du chercheur », c'est-à-dire sans que les citoyens puissent s'emparer ni des décisions d'orientation de la recherche, ni de l'évaluation des conséquences tant sur l'environnement naturel que sur les fondements sociaux... ni même des conséquences philosophiques, avec cette quête extrême du pouvoir sur le vivant.

Trop souvent, les chercheurs de ces disciplines duales (qui sont grosses de risques énormes au nom de bénéfices relevant de la promesse) souhaitent régler « entre eux », et avec les entreprises spécialisées de leur secteur, les questions éthiques et de sécurité. C'est ainsi dans le droit fil de la fameuse Conférence d'Asilomar de 1975 sur les biotechnologies que se sont tenues en mai 2006 la conférence « Synthetic Biology 2.0 » à Berkeley, et plus récemment, en avril 2010, une conférence Asilomar 2 sur la géo-ingénierie. Dans tous les cas, on invite des philosophes pour parler de règles éthiques faisant croire à la « responsabilité » des acteurs... pour mieux définir en dehors du regard public, et entre « partenaires » investis dans les mêmes rapports d'argent et de pouvoir, des règles d'auto-régulation que l'on souhaite s'auto-appliquer.

C'est pour cela que de nombreuses associations de la société civile, à la suite de la très influente association ETC Group, ou en France la Fondation Sciences Citoyennes, souhaitent organiser des débats mondiaux pour éviter que ne soit ouverte la boîte de

Pandore. Le Forum mondial Sciences & Démocratie, dont la seconde édition se tiendra à Dakar en février 2011, devrait aborder ces questions essentielles. Car les technologies en jeu forment une épée de Damoclès excessivement tranchante. C'est en octobre 2004 déjà qu'un éditorial de la revue scientifique *Nature* précisait : « *Si les biologistes sont sur le point de synthétiser de nouvelles formes de vie, l'étendue des désastres qui pourraient être provoqués volontairement ou par inadvertance est potentiellement immense.* »

### Pour poursuivre la réflexion

- ETC Group, « [Synthia is Alive ... and Breeding : Panacea or Pandora's Box ?](#) ».
- Nicholas Wade, « [Researchers Say They Created a 'Synthetic Cell'](#) », *The New York Times*, 20 mai 2010.
- « [Synthetic Genomic. Options for governance](#) », J. Craig Venter Institute.
- ETC Group, « [Extreme Genetic Engineering : An Introduction to Synthetic Biology](#) », 16 janvier 2007.
- [Sciences & Démocratie](#), un doculivre (DVD + livre) sur le Forum mondial Sciences & Démocratie.

### Notes

[1] « [Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome](#) », *Science*, 20 mai 2010.

[2] Lire Mateo Cueva, « [Bits, atomes, neurones et gènes font BANG](#) », *Le Monde diplomatique*, octobre 2009.

[3] Lire Mona Chollet, « [Le ciel nous préserve des optimistes](#) », et Philippe Rivière, « [Nous serons tous immortels... en 2100](#) », *Le Monde diplomatique*, respectivement septembre et décembre 2009.

<http://blog.mondediplo.net/2010-05-21-La-boite-de-Pandore-de-la-biologie-synthetique>

### **Vertiges de la biologie synthétique** - Editorial du journal *Le Monde* | 22.05.10 |

Introduire un génome artificiel dans une bactérie pour en prendre les commandes, en réorienter le destin, en modifier à jamais la descendance. C'est l'exploit réalisé par le généticien américain [Craig Venter](#) et son équipe, au terme de quinze ans d'efforts et de 40 millions de dollars d'investissement. On ne saurait trop en souligner la portée, même si les étapes précédentes, à chaque fois largement médiatisées, avaient rendu cette issue moins inattendue.

### **Autres sources**

Edito du Monde [Vertiges de la biologie synthétique](#)

Les faits [Création d'une cellule "synthétique"](#)

Les faits [Un généticien américain crée la première cellule vivante synthétique](#)

En 2007 déjà, Craig Venter avait qualifié de "*pas philosophique important dans l'histoire de notre espèce*" la création par son laboratoire d'un chromosome synthétique. L'homme n'a jamais boudé la publicité et le scandale : c'est lui, pionnier du séquençage de masse

aux [National Institutes](#) of Health, qui avait fait polémique en brevetant des gènes à tour de bras, dans les années 1990. C'est lui encore qui, passé au privé, avait défié la recherche publique dans la course au séquençage du génome humain - il a même poussé la malice jusqu'à choisir son propre patrimoine génétique comme matière première -, avant d'opter pour un finish ex aequo, en 2001, honorable pour les deux camps.

C'est donc lui encore qui donne à la biologie synthétique les moyens de ses ambitions : recréer la vie, façonner l'ADN qui en est le code, pour obtenir ce qu'on pourrait qualifier d'OEGM, des organismes entièrement génétiquement modifiés. Il ne s'agit plus d'introduire un ou plusieurs gènes d'une espèce dans une autre, mais de transplanter des génomes entiers.

Des bactéries pourraient être asservies pour produire de l'énergie, des médicaments, pour absorber du CO<sub>2</sub>... L'agroalimentaire sait déjà utiliser ces microbes. Mais Craig Venter, qui est aussi un entrepreneur, a breveté le procédé, et promet un changement d'échelle. Ce qu'il a fait pour la bactérie, il veut le réaliser pour des organismes plus complexes, comme l'algue.

Pourquoi pas pour l'homme, ou à défaut Neandertal, dont le génome vient d'être séquencé ? Il est d'ores et déjà légitime de poser la question et de s'interroger sur ses implications éthiques. Mais il faut rappeler que, entre le génome de la bactérie (un million de bases) et celui d'*Homo* (6 000 fois plus), le saut technique à réaliser laisse encore le temps de la réflexion.

La dernière percée de Craig Venter ne change rien à une menace déjà ancienne, engendrée par la biologie synthétique. Le virus responsable de la variole, dont un génome a été publié en 1994 (par un certain... Craig Venter), est bien plus facile à synthétiser - la séquence ne fait que 186 102 paires de bases. Les implications en termes de bioterrorisme supposent désormais de conserver en permanence des stocks de vaccins.

Faut-il appeler à un moratoire sur ces recherches et se priver de leurs bénéfiques potentiels ? L'échec de la conférence d'Asilomar (Californie), en 1975, qui posait déjà la question, a montré que la science ne pouvait être stoppée. Une vigilance éclairée n'en est que plus nécessaire. Le demiurge américain lui-même a commandité, en 2007, un rapport proposant des pistes de "gouvernance". Cette excellente initiative ne doit pas rester sans lendemain.

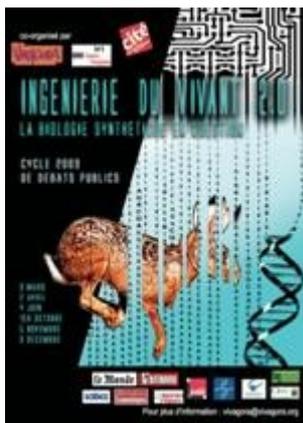
Article paru dans l'édition du 23.05.10

[http://www.lemonde.fr/planete/article/2010/05/22/vertiges-de-la-biologie-synthetique\\_1361477\\_3244.html](http://www.lemonde.fr/planete/article/2010/05/22/vertiges-de-la-biologie-synthetique_1361477_3244.html)

## ***Biologie synthétique - Cycle 2009 VIVAGORA***

### *INGENIERIE DU VIVANT 2.0 : LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE EN QUESTION*

Cycle de débat publics 2009 co-organisé avec la Cité des sciences et de l'industrie et l'Institut de recherche sur l'innovation (IRI) du Centre Pompidou



La biologie synthétique utilise les organismes vivants comme une réserve de composants ou biobriques pouvant être assemblés à la manière de Lego. Elle offre des outils pour créer des virus ou des bactéries artificiels, des organismes vivants inédits. L'objectif est de réaliser des « bio-raffineries miniatures » pour obtenir des produits pharmaceutiques, réparer des tissus, décontaminer des sites pollués, élaborer des biosenseurs, produire de l'énergie (biocarburants).... La biologie synthétique marie l'électronique, l'informatique, la cybernétique et le vivant. Elle confronte nos sociétés à d'importantes questions en matière de sécurité et de contrôle. Elle remet en question nos repères entre le naturel et l'artificiel, entre le vivant et l'inanimé et interroge nos responsabilités dans la génération de nouveaux êtres biologiques

VivAgora s'associe à la Cité des sciences et de l'industrie et à l'Institut de recherche et d'innovation (IRI) du Centre Pompidou pour d'explorer les avancées, perspectives et projets des acteurs de la biologie synthétique. Elle invite le grand public à débattre des enjeux cognitifs, éthiques, sanitaires, sociétaux, soulevés par l'émergence de ces innovations dans le monde vivant.

Les organisateurs proposent ainsi un parcours d'échanges et d'interaction pour aider les parties prenantes concernées (entreprises, investisseurs, chercheurs, administrations...) à s'appropriier le sujet, comprendre les implications, et contribuer à des politiques durables et éthiques

- ▶ [Téléchargez la présentation complète du cycle Biologie Synthétique](#)
- ▶ [Voir le programme complet du cycle](#)
- ▶ [Voir le flyer du programme](#)

[Parcourez la ville de la biologie synthétique, une carte construite au cours des débats pour regrouper enjeux et dimensions de la biologie synthétique dans un même espace.](#)

Le grand Témoin de ce cycle est **Gérard Lambert**, Docteur en médecine et journaliste scientifique



#### **[ation d'organismes vivants de synthèse : Etat](#)**

Tous les documents et illustrations sont à consulter sur le site : <http://www.vivagora.org/spip.php?rubrique70>

#### **Génome - Génomique - Gène ...**

Un **gène moléculaire** est un **segment d'ADN** dont la **fonction** est d'être copié en ARN. La copie d'un segment de l'un des brins de l'ADN en ARN s'appelle la **transcription**. L'ensemble des gènes moléculaires forme le **génom**.

Certains ARN sont **traduits** en protéines.

Les gènes moléculaires qui sont copiés en ARN puis traduits (selon le dictionnaire du **code génétique**) en protéines forment le **protéome**. On parle des gènes moléculaires

des protéines. On dit que la cellule **exprime** le gène moléculaire d'une protéine lorsque le gène est transcrit puis traduit en une protéine.

On notera que la fonction de l'ADN est **passive**. L'ADN est *transcrit*. C'est la cellule qui synthétise la molécule, à partir du gène moléculaire, on dit que « **la cellule EXPRIME le gène moléculaire** ». Le sens usuel d'« expressions » est « un mot ou une suite de mots présentant un sens qui dépasse le sens littéral ». On désigne peut-être par là le fait que la fonction du gène moléculaire va au-delà de l'ARN et englobe aussi celle de l'ARN qui peut à son tour servir de modèle (au peptides). On peut aussi dire, utilise, fait fonctionner..., ce qui fait moins appel à un pouvoir imaginaire.... On a aussi pris l'habitude de dire qu'« **un gène CODE pour une protéine** ». Mais il faut bien comprendre que si la présence d'une protéine nécessite un gène moléculaire, l'inverse n'est pas vrai. On peut aussi dire que tout l'ADN n'est pas "CODANT". Il serait préférable de dire qu'**un gène moléculaire "est associé" à une molécule**. En fait, au sens expliqué ici, le gène moléculaire n'a qu'une fonction: servir de modèle; toutes les autres fonctions dérivées sont imaginaires...car indirectes. Le gène moléculaire est un **modèle matériel** et non au sens propre une unité fonctionnelle (au sens d'une fonction globale car toute molécule a une fonction locale - voir plus haut).

La **génétique** est la science des gènes (moléculaires et héréditaires).  
La **génomique** est la science des gènes moléculaires.

Le **matériel génétique** est l'ensemble des molécules qui participent de la fonction des gènes moléculaires. Il comprend l'ADN, les ARN et, d'une façon dérivée, les protéines.

L'**information génétique STABLE** est l'information contenue dans les gènes moléculaires.

Comme la seule fonction de l'ADN connue précisément est la **transcription**, l'information génétique est la l'information contenue dans l'ADN et copiée (transcrite) en ARN: c'est donc la séquence de l'ADN ou de l'ARN. Par extension on peut aussi dire que l'information génétique comprend la séquence des protéines traduites à partir des ARN.

L'**information génétique** est la **séquence** de l'ADN ou de l'ARN ou encore des protéines. La seule information génétique STABLE est celle de l'ADN.

L'**information génétique** est une **information linéaire**.

C'est la **séquence** (suite des monomères) des molécules polymériques (ADN, ARN, protéines).

On peut modifier les gènes moléculaires de certains organismes, par **transgénèse**, pour leur faire produire des molécules qu'ils ne produiraient pas ordinairement. On peut ainsi ajouter de nouveaux gènes moléculaires ou remplacer des gènes moléculaires déficients. Mais il est évident que la cellule n'utilise pas toujours ces gènes moléculaires étrangers, surtout si l'on ajoute à un organisme un gène moléculaire qui vient d'un autre organisme très éloigné. La plupart du temps la cellule est incapable d'EXPRIMER un gène moléculaire étranger.

On peut aussi injecter dans une cellule des ARN qui parfois sont traduits. Mais comme leur durée d'utilisation est très limitée (voir 1ères S) la cellule n'est pas vraiment transformée.

Tout l'ADN n'a pas de fonction connue et n'est donc pas organisé en gènes moléculaires. Pour l'homme, le protéome constitue 1,2% de l'ADN et moins de 10% de l'ADN a une fonction connue (voir cours de 1ère S).

Une page d'[analyse des expériences de F. Griffith \(1928\)](#)

On peut en retirer d'une part la très grande qualité du travail de Griffith et l'excellence de sa publication; d'autre part l'exploitation plus controversée qui a été faite de certaines de ses hypothèses, et de l'importance grandissante de la biologie moléculaire dans les années qui suivirent sans aucun doute à relier à la prospérité de l'institut Rockefeller aux Etats-Unis.

### 3.4 Le matériel génétique est au centre des théories de l'hérédité

#### 3.4.1 - Allèles, génotype et phénotype sont des notions héréditaires associées aux chromosomes (donc aux eucaryotes)

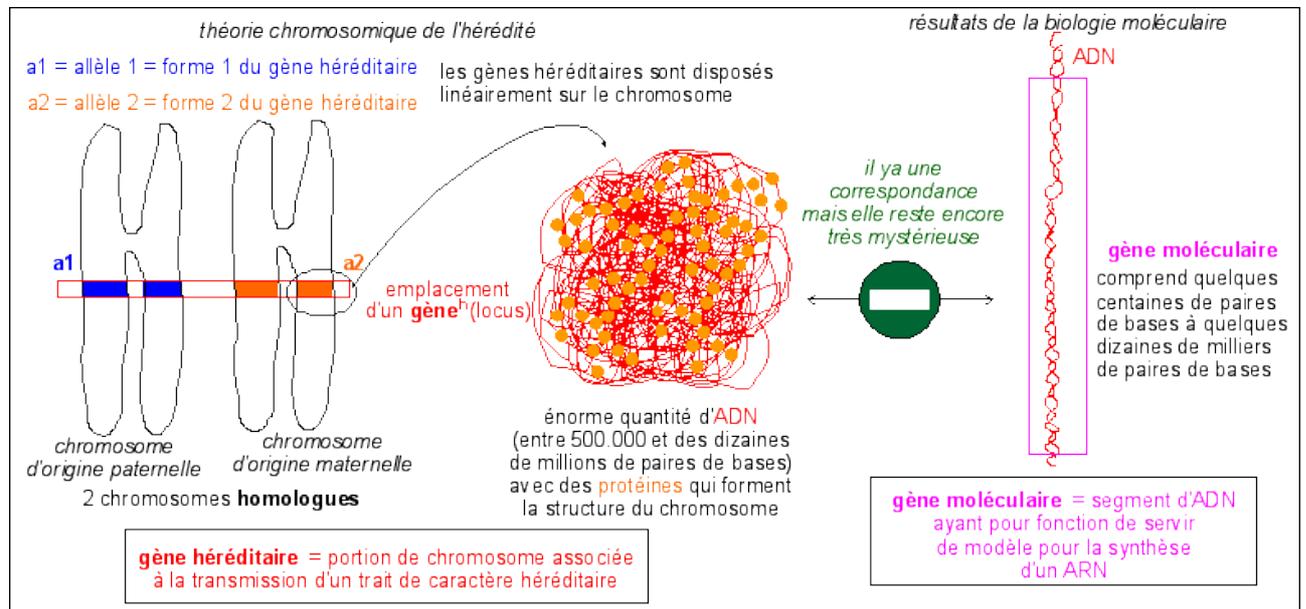
Les notions d'**allèles**, de génotype et de phénotype ne sont pas des notions de la biologie moléculaire mais des notions héréditaires; les termes ont été utilisés pour la première fois semble-t-il en 1902 par Bateson - voir cours de Terminale S, spécialité SVT. Les allèles sont des traits de caractères reliés à un seul gène héréditaire. Un **gène héréditaire** est une particule héréditaire (**unité mutable** appartenant à un groupe de liaison ou **chromosome**). Un **allèle** c'est une **portion de chromatide**.

	définition HISTORIQUE claire
gène héréditaire	Un <b>gène héréditaire</b> est une portion de chromosome associée à la transmission d'un caractère héréditaire (uniquement chez les eucaryotes)
allèle	Un <b>allèle</b> est la forme d'un <b>gène héréditaire</b> .
génotype	L'ensemble des <b>formes d'un gène héréditaire</b> constitue le <b>génotype de ce gène héréditaire</b> .
phénotype	Le <b>phénotype d'un gène héréditaire</b> c'est la forme visible de ce gène, c'est-à-dire les <u>caractères visibles</u> associés à la possession de ce gène héréditaire.

Pour cette partie je recommande chaudement l'étude de la transmission de caractères héréditaires à l'aide de la théorie chromosomique de l'hérédité, ce qui est accessible à un élève de seconde. Allèles dominants et récessifs, regroupement des caractères qui sont transmis ensemble et qui correspondent à un chromosome qui est ainsi assimilable au groupe de liaison des généticiens. Enfin, plus délicate mais accessible la notion de disposition linéaire des gènes sur le chromosome, ce qui nécessite la notion de recombinaison intrachromosomique dont la fréquence dépend de la distance génétique. Ceci n'implique absolument pas que l'on parle de crossing-over et de méiose. On laisserait alors la partie de biologie moléculaire pour la terminale afin d'y montrer les

incompatibilités posées actuellement entre une théorie chromosomique aux applications très limitées et une biologie moléculaire en perte de vitesse.

## Gène moléculaire et gène héréditaire NE SONT PAS DES NOTIONS SUPERPOSABLES



Les progrès de la biologie moléculaire ayant été fait sur des procaryotes il a été facile d'imaginer que l'ADN circulaire de la bactérie qui comporte des gènes moléculaires linéairement alignés était le reflet de l'alignement des gènes héréditaires sur le chromosome eucaryote. Mais c'est aller un peu vite. Il y a à entre 10 et 1.000 ordres de grandeur entre la taille d'un gène moléculaire et celle d'un gène héréditaire. C'est pourquoi il est important de laisser la place à des théories qui essayent de structurer le chromosome autrement qu'avec une seule gigantesque molécule où les gènes moléculaires seraient alignés.

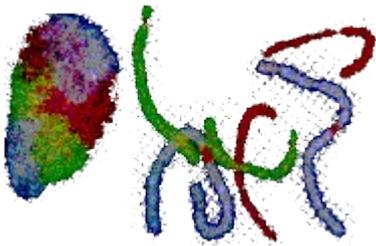
Il y a clairement une incapacité de la biologie moléculaire à définir quand la variation dans la séquence d'ADN, par mutation par exemple, cesse d'autoriser à parler de variation d'un même gène moléculaire ou d'apparition d'un nouveau gène puisque la fonction de l'ADN est passive (l'ADN est transcrit).

Dans le cadre de la théorie chromosomique de l'hérédité, un **allèle** désigne un **trait de caractère héréditaire**. On exprime par le terme d'allèle la variations des traits de caractères reliés à un même gène héréditaire. On ne peut relier ce trait de caractère à une gène moléculaire qu'en supposant une liaison unique et causale entre l'ADN et le trait de caractère.

Ces notions d'allèle, de génotype et de phénotype ne sont pas valables pour les procaryotes mais uniquement pour les eucaryotes qui ont des chromosomes. Pour un organisme qui possède un nombre pair de chromosomes (on dit "**diploïde**") hérités pour moitié d'un organisme paternel et pour moitié d'un organisme maternel, les allèles sont les formes différentes de chaque portion de chromosome ou gène héréditaire portés par des chromosomes homologues. Les chromosomes homologues portant alors les mêmes gènes héréditaires aux mêmes emplacements (c'est toujours la théorie chromosomique de l'hérédité mais cela n'est ABSOLUMENT PAS UN RÉSULTAT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE. On ne voit pas de gène moléculaire sur un chromosome. Les sondes

fluorescentes (FISH) ne peuvent pas localiser des gènes moléculaires comme cela est parfois écrit dans les manuels scolaires. Ils se fixent uniquement sur des séquences répétitives d'ADN. On n'est pas au même niveau de compréhension du chromosome. Le gène héréditaire comprend des millions de paires de bases et est probablement relié à de très nombreux segments d'ADN (circulaires ?) et donc de très nombreuses protéines et donc de très nombreux gènes moléculaires. Mais la liaison est loin d'être claire et il est tout à fait probable qu'il n'y ait pas de disposition linéaire des gènes au niveau d'un ADN déroulé identique à celle de l'ADN condensé chromosomique.

*Le noyau contient les chromosomes déroulés ou l'ADN et les protéines nucléaires se condensent en chromosomes lors de la division cellulaire*



On a utilisé des **colorants fluorescents spécifiques de chacun des chromosomes** chez une petite "biche" femelle d'Asie (le Muntjac) qui possède **6 chromosomes** (les cellules sont des fibroblastes).

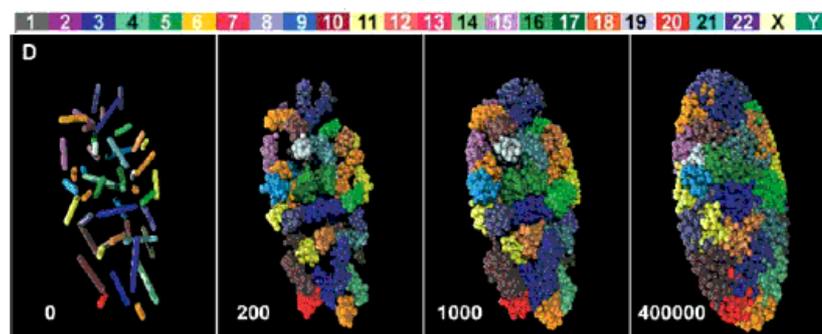
Le noyau de gauche est **au repos** et on distingue les **territoires** de chaque chromosome, bien séparés; il faut donc comprendre le matériel génétique comme une forme dans un espace propre et non seulement comme une molécule chimique.

Le passage de la forme déroulée à la forme filamenteuse (chromosome) peut s'expliquer par un modèle mathématique où les chromosomes sont les singularités associées à la catastrophe mitotique (voir René Thom).

*(d'après la couverture de Chromosome Research, vol 6, n°3, avril 1998, modifiée et reproduite sans autorisation avec un résolution si faible qu'elle empêche toute utilisation autre que pédagogique...)*

Un article en anglais accessible sur le net librement (licence **Creative Commons Attribution**) est à l'adresse [http://biology.plosjournals.org/archive/1545-7885/3/5/pdf/10.1371\\_journal.pbio.0030157-S.pdf](http://biology.plosjournals.org/archive/1545-7885/3/5/pdf/10.1371_journal.pbio.0030157-S.pdf).

en voici un extrait d'image (Fig. 1-D - réf: 10.1371/journal.pbio.0030157.g001) particulièrement accrocheur:



Des résultats complémentaires ont été obtenus sur des fibroblastes humains (ce sont des cellules conjonctives qui interviennent dans la réparation des tissus endommagés, la cohérence et la liaison des tissus entre eux)

Le positionnement des 46 chromosomes (dans un état de décondensation croissant de la gauche vers la droite) d'un fibroblaste humain en reconstitution 3D simulant les résultats obtenus par microscopie (voir l'article pour des précisions) J'aime beaucoup la légende ajoutée par *La Recherche* (brève du n°388, juillet-août 2005, 15) **Paysage nucléaire**, qui rappelle le **paysage épigénétique** de Waddington (voir [page annexe](#)).

Références de l'article: *Three-Dimensional Maps of All Chromosomes in Human Male Fibroblast Nuclei and Prometaphase Rosettes*

Andreas Bolzer, Gregor Kreth, Irina Solovei, Daniela Koehler, Kaan Saracoglu, Christine Fauth, Stefan Müller, Roland Eils, Christoph Cremer, Michael R. Speicher, Thomas Cremer

[PLoS Biology](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030157) Vol. 3, No. 5, e157 DOI: 10.1371/journal.pbio.0030157

*S'il ne tenait qu'à moi je garderais la notion d'allèle pour la terminale mais le programme et les ouvrages scolaires ne cessent de l'employer depuis même le collège (voir le [programme de seconde](#) et les documents d'accompagnement du [programme de troisième](#))!!!!*

À chaque fois que vous lirez **allèle** (dans vos manuels scolaires, dans un article de journal, dans un exercice scolaire...) vous comprendrez que l'on veut souvent parler de la *séquence d'un gène moléculaire*. Cette définition est fautive. Vous auriez intérêt à garder celle donnée au collège de "**portion de chromatide**" qui est incomplète mais exacte car elle fait bien référence au chromosome des eucaryotes. Et utiliser le terme de génotype moléculaire à la place d' "allèle moléculaire", ce qui ne veut vraiment rien dire.

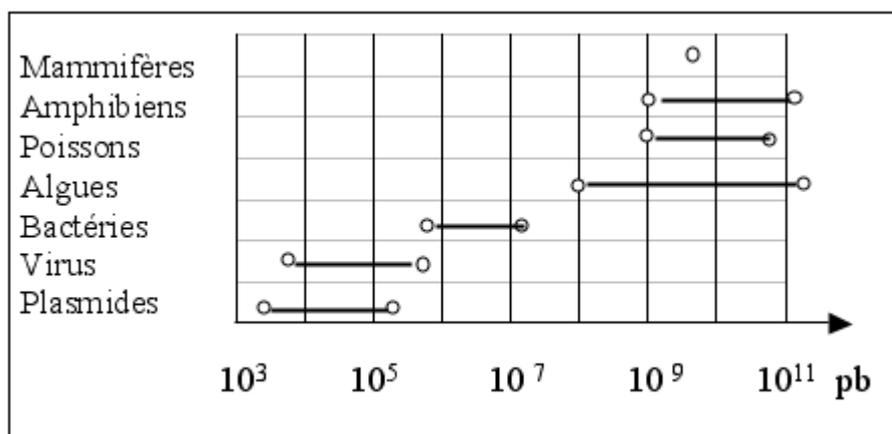
	définition HISTORIQUE claire	sens analogique	sens analogique étendu
gène	Un <b>gène héréditaire</b> est une portion de chromosome associée à la transmission d'un caractère héréditaire (uniquement chez les eucaryotes)	Un <b>gène moléculaire</b> est un segment d'ADN transcrit en ARN et éventuellement en protéine (aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes)	
allèle	Un <b>allèle</b> est la forme d'un <b>gène héréditaire</b> .	 AUCUN sens analogique légitime (ne pas employer "allèle" pour désigner une séquence d'un gène moléculaire)	
génotype	L'ensemble des <b>formes d'un gène héréditaire</b> constitue le <b>génotype d'un gène héréditaire</b> .	Par ANALOGIE <u>les séquences d'un gène moléculaire</u> constituent le <b>génotype de ce gène moléculaire</b> .	Le <b>génotype moléculaire d'une cellule</b> désigne PAR EXTENSION <b>toutes les séquences de tous ses gènes moléculaires</b> .
phénotype	Le <b>phénotype d'un gène héréditaire</b> c'est la forme visible de ce gène, c'est-à-dire les caractères visibles associés à la possession de ce gène.	Le <b>phénotype moléculaire d'un gène</b> désigne PAR ANALOGIE la forme visible de ce gène moléculaire au niveau de la cellule, c'est-à-dire l'ensemble des produits (ARN et peptides) résultants de sa transcription et éventuellement de sa traduction.	PAR EXTENSION le <b>phénotype moléculaire d'une cellule</b> désigne l'ensemble de tous les produits de tous ses gènes moléculaires.

On notera que l'on ne peut pas parler du phénotype moléculaire ou du génotype moléculaire d'un ORGANISME pluricellulaire. Ces notions sont expliquées dans une [page annexe pour les 1ère S.](#)

Extrait d'un cours de seconde du site suivant : <http://pst.chez-alice.fr/2c1.htm>

## Les génomes

Comme le matériel génétique est universellement (ou presque) de l'ADN, le métabolisme cellulaire l'est également et on peut en proposer un schéma simplifié (voir page suivante). Chaque étape de ce métabolisme (au moins 500 réactions) est assurée par une ou plusieurs enzymes dont chaque chaîne polypeptidique est codée par un gène. Quelle est donc la taille du génome d'une cellule qui assure toutes ces fonctions ainsi que la synthèse de protéines de structure, la transmission de signaux, etc. Cette taille du génome peut s'exprimer en nucléotides ou en nombre de gènes présents, de toute façon elle est extrêmement variable selon les organismes. Les virus contiennent de 3500 à  $8 \times 10^5$  bases, les bactéries plus de 1Mb, (*Escherichia coli* = 4,7 Mb), les eucaryotes de  $10^9$  à  $3 \times 10^{11}$  Mb (levure = 1,3 Mb, drosophile = 165 Mb).



**Figure 1-17. Taille de différents génomes**

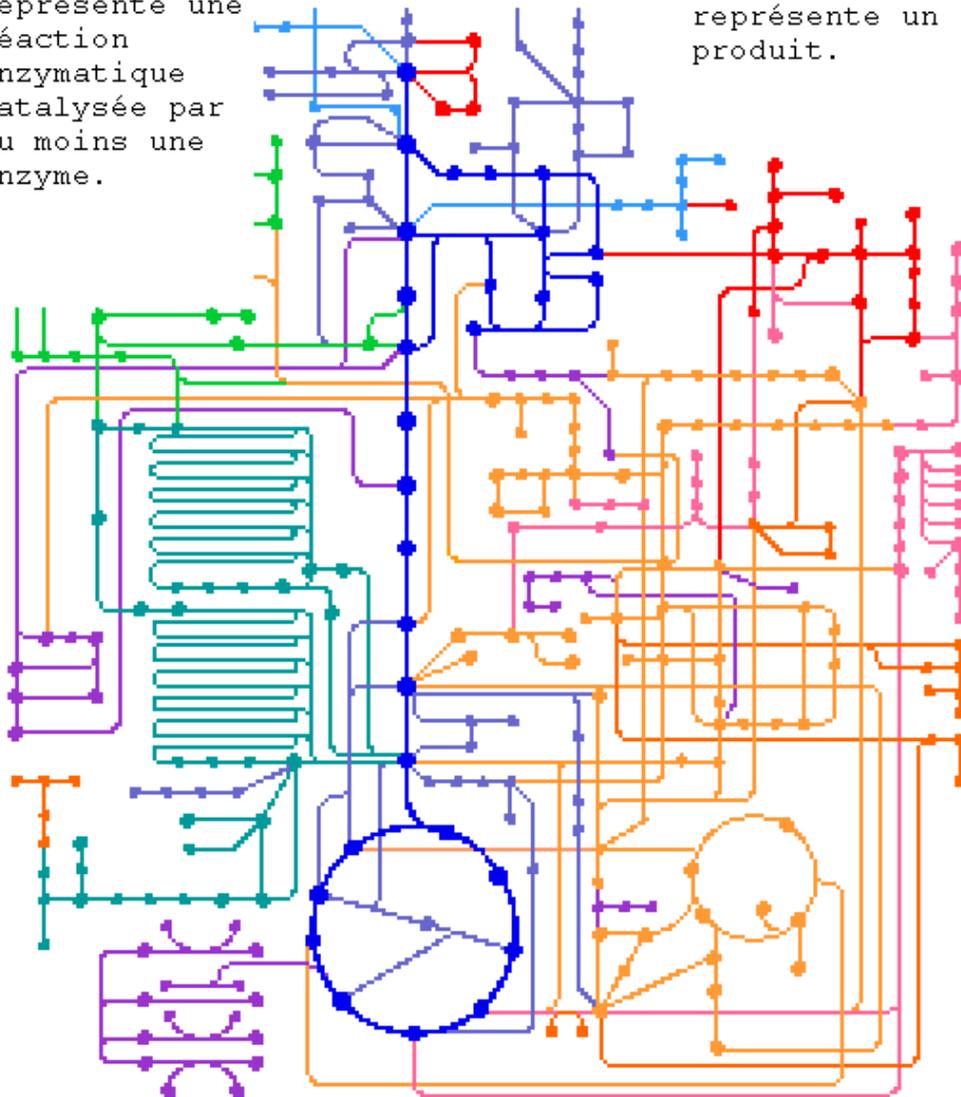
L'ordre de grandeur d'un gène est un millier de paires de nucléotides (on dit aussi de bases) chez les bactéries ou les virus. Certains gènes d'eucaryotes peuvent dépasser 1.000.000 bases. Afin de simplifier les notations, on a créé les termes de kilobase : 1kb = 1.000 bases, et de mégabase : 1Mb = 1.000.000 bases

Dans une cellule bactérienne il y a de 2 000 à 3 000 gènes, chez l'homme on estime le nombre de gènes de 30 000 à 70 000. Ces gènes contrôlent la synthèse d'autant de polypeptides assurant le métabolisme et/ou participant à la structure de la cellule ou à d'autres fonctions (voir tableau page suivante). On peut constater que certes le nombre de gènes augmente avec la complexité de l'organisme mais la quantité globale d'ADN augmente dans des proportions beaucoup plus importantes. La raison de la différence doit se trouver dans la structure des différents génomes.

## Les voies métaboliques de la cellule

Chaque flèche représente une réaction enzymatique catalysée par au moins une enzyme.

Chaque point représente un produit.



Phyllum	Espèce.	Estimation du nombre de gènes	Longueur du génome en Mbp
Bactéries	<b><i>Mycoplasma genitalium</i>*</b>	473	0,58
	<i>Helicobacter pylori</i> *	1 590	1,67
	<i>Hemophilus influenza</i> *	1 760	1,83
	<i>Bacillus subtilis</i> *	3 700	4,20
	<i>Escherichia coli</i> *	4 100	4,70
Archéobactéries	<i>Methanococcus jannaschi</i> *	1 735	1,6

Champignons	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> *	6 183	13
Arthropodes	<i>Drosophila melanogaster</i> *	12 000	165
Nématodes	<i>Caenorhabditis elegans</i> *	14 000	100
Mammifères	<i>Mus musculus</i> **	70 000	3 300
	<i>Homo sapiens</i> *	30 000-60 000	3 300
Plantes	<i>Nicotiana tabacum</i>	43 000	4 500
	<i>Arabidopsis thaliana</i> **	16 000-33 000	70-145

\* espèce dont le génome est complètement séquencée (2002)

\*\* espèce dont le génome est en cours de séquençage (2002)

**Tableau 1-1. Taille des génomes et nombre de gènes.**

Source de ce remarquable travail :

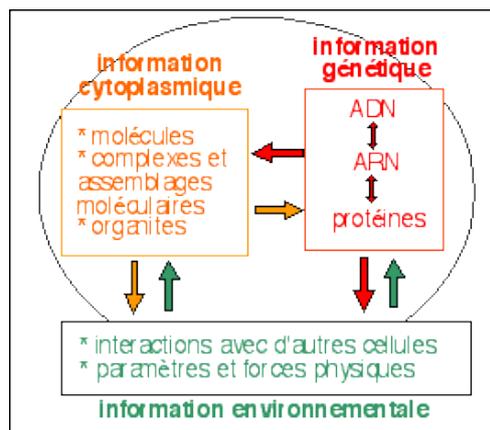
[http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot\\_05001/introduction/genomes.html](http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/introduction/genomes.html)

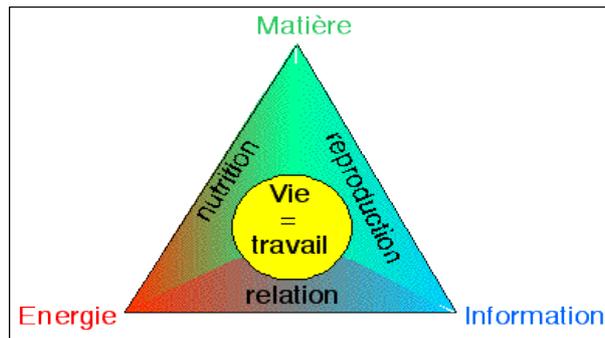
## Interactions nucléo-cytoplasmiques

L'activité cellulaire (le fonctionnement de la cellule) ce sont des **mouvements** (des échanges et des transformations):

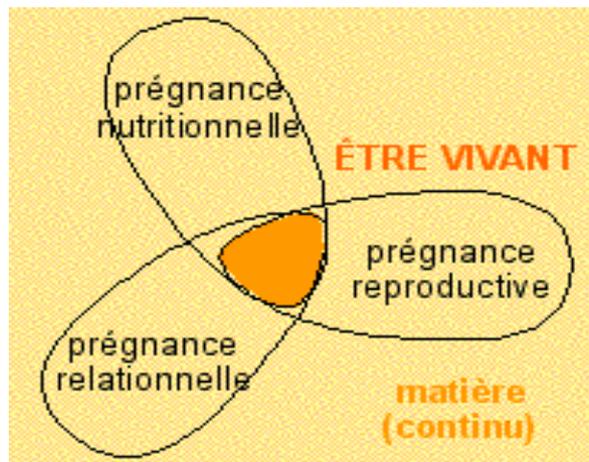
- mouvements (échanges et transformation) de **matière** (pour se nourrir, pour croître...)
- mouvements (échanges et transformation) d'**information** (pour connaître le milieu extérieur et pour communiquer avec d'autres cellules ou organismes)
- mouvements (échanges et transformation) d'**énergie** (pour se maintenir en vie.)

Trois informations et non une seule :





**la vie reste un mystère**



L'**information génétique**, contenue dans l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), conserve la séquence des ARN (acides ribonucléiques) et l'ordre dans lequel la cellule doit assembler les aa qui composent les protéines. L'information génétique est conservée, dupliquée, manipulée et exprimée par la cellule. Elle est aussi modifiée par l'environnement et par le cytoplasme.

L'**information cytoplasmique** contrôle l'ensemble des activités de la cellule (métabolisme, mouvement, ...) et conserve la mémoire cellulaire. L'information cytoplasmique est la personnalité cellulaire.

L'**information environnementale** est en permanence reçue et envoyée par la cellule qui réagit à son environnement et communique avec lui. L'information extérieure permet à la cellule de coordonner sa propre activité avec celle des cellules voisines.

Extrait d'un cours de seconde du site suivant : <http://pst.chez-alice.fr/2c1.htm>

**Le Transport Nucléo-cytoplasmique** - Biologie Cellulaire et Moléculaire des Eucaryotes. UE LV 326. Isabelle Guillet-Deniau. Institut Cochin - 2007. Document diapositives à consulter ...[www.edu.upmc.fr](http://www.edu.upmc.fr) - Source : [www.edu.upmc.fr/sdv/docs\\_sdvbmc/Licence/.../Cours2.pdf](http://www.edu.upmc.fr/sdv/docs_sdvbmc/Licence/.../Cours2.pdf)

**Métabolisme** (du grec *métabolé* = changement) désigne l'ensemble des mouvements du vivant.

Extrait d'un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre

Le **métabolisme** est l'ensemble des transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent de manière ininterrompue dans la [cellule](#) ou l'organisme vivant. C'est un processus ordonné, qui fait intervenir des processus de dégradation ([catabolisme](#)) et de synthèse organique ([anabolisme](#)). Couramment, le métabolisme est l'ensemble des dépenses énergétiques d'une personne. On peut y distinguer le [métabolisme de base](#) et le métabolisme en activité.

L'*anabolisme* est le métabolisme qui permet à la cellule de synthétiser les substances indispensables à sa vie et à sa fonction. Cette synthèse s'effectue à partir des matériaux que la cellule a absorbés du milieu extérieur et de l'énergie dégagée par le catabolisme ou provenant de l'extérieur (cas de la [photosynthèse](#)).

La **métabonomique** mesure l'empreinte des perturbations biochimiques causées par les maladies, les médicaments ou des produits toxiques. Introduite dans les années 1980, la métabonomique (Nicholson *et al.* 1990)<sup>[[Quoi ?](#)]</sup> n'a commencé à jouer un rôle important en [Recherche & Développement](#) dans l'industrie pharmaceutique que récemment. Cette technologie, complémentaire de la [génomique](#) et de la [protéomique](#), permet par exemple de caractériser les modèles animaux de diverses pathologies afin d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques. La particularité de la métabonomique est l'analyse simultanée d'un très grand nombre de métabolites (petites molécules issues du métabolisme) dans les milieux biologiques tels que l'urine, le plasma... Des outils de screening (exploration large et systématique) métabolique tels que la Résonance Magnétique Nucléaire et la Spectrométrie de Masse sont utilisés afin d'identifier des marqueurs (ou des séries de marqueurs = profils métaboliques) de toxicité, dans le but de déceler, tôt dans le cycle de développement, les médicaments candidats qui présenteront des effets indésirables. Idéalement, les biomarqueurs identifiés en phase préclinique seront non-invasifs et utilisables en phase clinique pour suivre le déclenchement, la progression et la guérison d'une pathologie. Afin d'identifier de nouveaux métabolites marqueurs de toxicité, il est également nécessaire de connaître les variations dites « normales » du pool métabolique (effet du cycle diurne, du stress, du régime alimentaire, de la perte de poids, etc.). Il est ainsi possible de découvrir les perturbations métaboliques qui sont spécifiques de la pathologie étudiée.

Article complet sur le site : <http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tabolisme>

### ***Le métabolisme c'est la dynamique de la vie.***

Pour les biochimistes, qui étudient le vivant avec les outils et les concepts de la chimie, la vie est un ensemble de réactions chimiques. Le métabolisme désigne alors les synthèses ou les dégradations de molécules chimiques qui ont lieu dans une cellule. Les synthèses forment l'[anabolisme](#), et les dégradations forment le [catabolisme](#).

Pour un biologiste il est préférable de relier le métabolisme aux fonctions globales du vivant et dire qu'il existe un métabolisme de relation, un métabolisme de nutrition et un métabolisme de reproduction.

#### Remarque philosophique:

C'est le métabolisme qui donne sa forme au vivant. Ce qui revient à dire que les dynamiques (de nutrition, de reproduction et de relation) maintiennent la forme du vivant (ce sont les prégnances de René Thom que l'on peut assimiler aux fonctions globales du vivant). La matière (au sens d'Aristote) est un continu qui prend forme (ce qui conduit à

une saillance dans le vocabulaire thomien) grâce aux dynamiques qui l'informent. Pour simplifier on pourrait dire que les dynamiques correspondent à peu près à l'énergie. L'interaction matière-énergie étant qualifiée d'information (informer = donner une forme). (Voir compléments sur la [page des 4 causes d'Aristote en SVT](#))

Extrait d'un remarquable cours de seconde du site suivant : <http://pst.chez-alice.fr/2c1.htm>

## **Mycoplasmes** – D'après un article de Wikipédia

Les **mycoplasmes** (le **genre** ***Mycoplasma***) sont des **bactéries** appartenant à la **famille** des ***Mycoplasmataceae***, à l'**ordre** des ***Mycoplasmatales*** et à la **classe** des ***Mollicutes***. Le genre contient plus de 100 **espèces**. Les mycoplasmes sont les plus petits organismes connus capables de se multiplier en dehors d'une cellule vivante et donc doués d'une vie indépendante.

Selon les espèces, le génome a une taille comprise entre 0,6 et 1,35 Mpb (méga-**paires de bases**), et un faible **coefficient de Chargaff** (contenu en **G+C**, de 18 à 40 mol%). Ils sont exigeants en **cholestérol** pour la croissance. Sur milieu gélosé, les colonies sont petites (visibles seulement au microscope à faible grossissement) et ont un aspect typique en œuf sur le plat.

Les **mycoplasmes** sont des **commensaux** de l'homme et des animaux et possèdent un intérêt en **médecine humaine** et **vétérinaire**. L'habitat des *Mycoplasma* est la surface muqueuse du **tractus respiratoire** ou **génital**, les **yeux**, les **glandes mammaires**, les **articulations** des **animaux** ou de l'**Homme**.

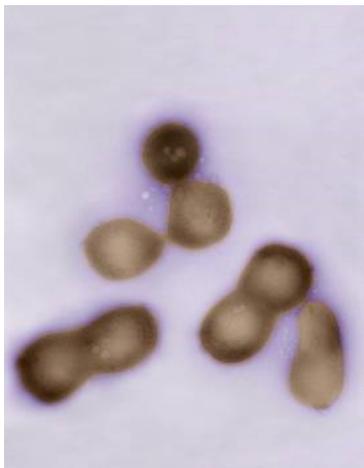
Quelques **espèces** :

- Certaines espèces sont des commensaux fréquents tels que ***mycoplasma salivarium*** et ***mycoplasma orale*** dans la cavité buccale.
- ***Mycoplasma hominis*** est responsable d'**infections génitales** (**urétrite**, **cervicite**, **vaginite**, **salpingite**, **problèmes de stérilité**), mais il y a aussi de nombreux **porteurs sains**. C'est une **infection sexuellement transmissible**.
- ***Mycoplasma genitalium*** est une bactérie parasite du tractus génital et respiratoire des **primates** et peut provoquer des infections génitales.
- ***Mycoplasma pneumoniae*** provoque des **infections respiratoires aiguës** plus fréquentes chez l'enfant à partir de 5 ans et l'adulte jeune. Dans la majorité des cas, ces infections se traduisent par de simples **trachéobronchites**.
- ***Mycoplasma mycoides*** subsp. ***mycoides*** (type small colony) est l'agent de la péripneumonie ou pleuropneumonie des bovidés (**péripneumonie contagieuse bovine PPCB**). C'est une **pathologie respiratoire** grave affectant les **bovins domestiques**, les **buffles**, **yacks** et **zébous**. Cette maladie est devenue la première **pathologie bovine** en **Afrique** par les conséquences économiques qu'elle entraîne.

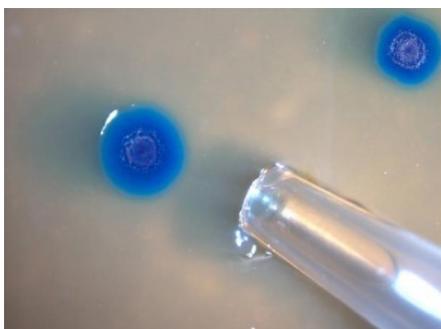
- [Mycoplasma agalactiae](#) est l'agent de l'agalaxie des chèvres et des moutons.
- [Mycoplasma bovis](#) est pathogène des [bovins](#) (responsable de mammites et avortements chez l'adulte, de [pneumonie](#) et d'[arthrites](#) chez les veaux et les jeunes bovins).
- [Mycoplasma gallisepticum](#) provoque des maladies respiratoires chez les [oiseaux](#) ([poule](#), [dindon](#)).

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Mycoplasma>

### **Photos de mycoplasmes**



Ci-dessus - Photo des cellules de **Mycoplasma mycoides** vues au microscope électronique. Elles sont minuscules et leur génome ne contient que 1,08 million de paires de bases. Mais cet ADN est le plus grand édifice moléculaire fabriqué en laboratoire. © Tom Deerinck/Mark Ellisman/**National Center for Microscopy and Imaging Research (University of California at San Diego)**. Source [Des bactéries vivent avec un génome fabriqué de main d'homme ! Futura Sciences](#) - 21 mai 2010.



Ci-dessus - Photo des colonies de *Mycoplasma mycoides* transformées. Les bactéries parviennent à se multiplier après la transplantation du génome. Source : © [Craig Venter Institute](#)

## ***Mycoplasma Genitallium: An Emerging Sexually Transmitted Infection***

Monday, July 09, 2007 - Nancy L. Brown, PhD

Great! Just what we need another [sexually transmitted infection](#) to worry about. A report entitled "[Mycoplasma genitalium among young adults in the United States: An emerging sexually transmitted infection](#)," was recently published in the [American Journal of Public Health](#) (2007; 97(6): 1118-1125). The article reports research from the University of Washington that tested 1,714 women and 1,218 men ages 18 to 27 who took part in the Wave III of the [National Longitudinal Study of Adolescent Health](#). They found mycoplasma genitalium in 1 percent of the participants, gonorrhea in 0.3 percent, and chlamydia in 4.2 percent.

Mycoplasma genitalium can cause inflammation of the urethra in men and inflammation of the cervix and uterine lining in women, possibly leading to infertility. Most cases are asymptomatic and none of the infected participants had any unusual discharge. There are no commercial tests to test for this infection, in spite of the fact that it was first identified in the 1980's.

Source : [http://www.healthline.com/blogs/teen\\_health/2007/07/mycoplasma-genitallium-emerging.html](http://www.healthline.com/blogs/teen_health/2007/07/mycoplasma-genitallium-emerging.html)

### **Traduction, définitions et compléments en français :**

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

Adresse : 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : [jacques.hallard@wanadoo.fr](mailto:jacques.hallard@wanadoo.fr)

Fichier : ISIS Biologie Génétique ***Synthetic Life? Not By a Long Shot*** French version.2

---