

Pour toute utilisation du contenu de ce texte, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, la plateforme « Génétique et Société », l'atelier et la date. Merci.

Biologie synthétique et vie artificielle

Jacques Lefrançois

Quand j'avais 16 ou 17 ans je m'étais laissé aller à donner la réplique à deux témoins de Jéhovah –deux vieilles dames abstraites, un peu jaunes mais acharnées qui avaient alors pris le pli d'assaillir ma porte. Un jour que je voulais écouter l'argumentation et de façon quelque peu irrespectueuse je leur avais dit qu'un savant venait de fabriquer pour la première fois une cellule vivante à partir de ses composants moléculaires et qu'ainsi, le domaine réservé de Dieu venait de rétrécir. Leur stupeur était extrême et nous nous sommes quittés sur leur résolution dubitative d'en apprendre plus... Je ne les ai évidemment jamais revues.

Bien des années plus tard, le 21 mai 2010 le journal Le Monde titrait à son tour : «Un généticien américain crée la première cellule vivante synthétique » –l'article précisait : « Le pionnier du séquençage du génome humain, le biologiste américain Craig Venter, a dévoilé, jeudi 20 mai, la création de la première cellule vivante dotée d'un génome synthétique. Une « *étape importante scientifiquement et philosophiquement* », « dans la compréhension des mécanismes de la vie et qui ouvre la voie à la fabrication d'organismes artificiels » selon les mots du chercheur rapportés par le Monde.

L'article poursuit : "*Il s'agit de la création de la première cellule vivante synthétique, au sens où celle-ci est entièrement dérivée d'un chromosome synthétique*", explique Craig Venter, créateur de l'Institut du même nom et coauteur du premier séquençage du génome humain rendu public en 2000. "*Ce chromosome [élément porteur de l'information génétique contenant un groupe de gènes de l'organisme] a été produit à partir de quatre flacons de substances chimiques et d'un synthétiseur, et tout a commencé avec des informations dans un ordinateur*", poursuit-il.

L'affaire, commencée pour moi des années auparavant par un canular semble ainsi bouclée – mais qu'a fait Craig Venter ?

Lui et son laboratoire ont greffé dans une bactérie réceptrice un chromosome bactérien dont la molécule a été entièrement polymérisée dans une machine à synthétiser l'ADN...

Qu'est ce qu'un chromosome ? C'est une molécule issue de la copie dans une cellule mère par des enzymes de réplication d'un autre chromosome qu'on pourrait dire chromosome père en précisant que chez les bactérie la paternité est clonale et qu'elle est donc ici grammaticale.

Qu'y a-t-il donc d'original dans l'exploit de Venter ? Tout dans sa démarche est presque identique à la définition qui vient d'être donnée à ceci prêt que la copie ne s'est pas réalisée dans une cellule mais dans le tube d'une machine à PCR. La première conséquence est que le chromosome matrice pouvait n'être pas entièrement naturel et qu'en plus des séquences signatures qu'il y a introduites (watermarks en anglais, filigranes), il aurait pu y ajouter des séquences codantes éventuellement étrangères au chromosome naturel. C'est d'ailleurs ce qu'il a fait en introduisant un gène de résistance à un antibiotique qui ne s'y trouvait pas au départ et qui a permis d'identifier et de récupérer les cellules portant le chromosome artificiel avec la certitude que c'était bien lui qui leur permettait de vivre.

Est-ce de la chimie ? Est-ce que le procédé peut s'apparenter à un protocole analogue à ceux qu'on met en œuvre sur la matière inerte ? La polymérase utilisée est une polymérase résistant aux chocs thermiques utilisée en PCR –elle est originaire d'une autre bactérie (par exemple : *Thermus aquaticus*) que celle dont est issu le chromosome d'origine mais elle n'est pas le résultat d'une invention humaine. Une part humaine dans son élaboration n'est pas exclue mais elle se limiterait à quelques modifications ponctuelles correspondant à l'amélioration de ses propriétés –un peu comme l'ajout d'un trou au bord d'une noix de coco servant de récipient aux fins de l'accrocher. Sans cette enzyme dont l'auteur presque exclusif est une espèce bactérienne (*Mycoplasma mycoïdes*) l'appareil de PCR ne fonctionnerait pas.

La chimie, pour sa part fabrique massivement ses réactifs. Il lui arrive certes d'utiliser des raccourcis industriels en utilisant des matières premières en partie élaborés par des processus naturels (pétrochimie) mais ses protocoles sont des suites d'opérations spécifiées dans le détail. Au contraste, les opérations chimiques de la biologie font pour leur part massivement appel au génie propre des systèmes biologiques dont les produits sont le résultat d'une histoire qui se perd, comme on dit, « dans la nuit des temps ». Une polymérase a très peu de chances d'être le résultat intégral d'un projet humain. Finalement, le plus « chimique » de l'opération de Craig Venter, c'est le récipient, c'est-à-dire l'outil qui atteste l'artifice.

Ceci étant dit pour faire la part de l'invention humaine dans le détournement des processus biologiques il faut malgré tout préciser que l'ADN est une molécule, que les polymérases utilisées en PCR sont également des molécules et que l'action d'une molécule sur une autre est une réaction chimique. Ce qui n'est pas « chimique » dans le cas qui nous occupe, c'est la position de l'acteur

humain comme auteur principal des objets qu'il manipule. L'événement est certes chimique mais la plus grande partie de ce qui le rend possible n'est pas le résultat d'un procédé...

Il nous faudra revenir sur cet aspect des choses parce qu'après tout ce que j'avance est largement un instantané historique : les premières espèces chimiques de l'histoire de la chimie sont d'abord elles aussi extraites (transformées et purifiées) à partir de la nature –mais elles sont d'abord très simples voire simplifiées : la chimie commence par l'analyse avant de conquérir la synthèse. En biologie, la situation est différente. Ce qu'on extrait et purifie est déjà complexe et l'on est loin de pouvoir le synthétiser : c'est un processus biologique dont l'équivalent chimique serait un casse-tête dont le coût serait monstrueux. C'est ainsi que les antibiotiques sont massivement extraits de milieux de réaction biologiques et que les analyses chimiques de leurs macromolécules n'ont pas conduit à la conception de protocoles chimiques de synthèse. Le procédé encore courant de la maîtrise biologique est massivement le détournement de mécanisme biologiques et en aucun cas leur reconstruction. Ça consiste insérer dans des processus biologiques seulement partiellement connus des étapes qui en modifient le comportement –un peu comme si, sans savoir rien d'un langage informatique on repérait par exemple un morceau de code correspondant à une entrée de données – par exemple des valeurs pour des variables graphiques et qu'on soit ainsi en mesure de faire calculer et afficher des figures au programme compilé sans avoir rien programmé du reste. En biologie, c'est par exemple le cas de la transgénèse dont les effets remarquables ne sont possibles que par l'existence préalable de l'organisme qu'on détourne de son fonctionnement naturel (historiquement hérité) en lui donnant la servitude d'une fonction supplémentaire qui ne présente pas nécessairement d'avantage pour lui. Les organismes végétaux produisant des protéines animales d'intérêt thérapeutique sont par exemple des monstres au sens adaptatif du terme –mais aussi les plans de coton transgéniques capables de résister à des insectes que les paysans indiens cultivent et qui se révèlent, à cause de l'ignorance ou nous sommes des effets complexes de la transformation que nous avons opérée, sensibles de façon dramatique à certains virus. En définitive, ce qui fait la différence entre la chimie et la biologie, c'est le déséquilibre proportionnel de la connaissance explicite et du pouvoir technique : il n'est pas nécessaire de tout savoir dans le détail d'un système biologique pour l'asservir. Pour synthétiser chimiquement, c'est-à-dire de façon inerte une molécule on doit connaître toutes les réactions nécessaires pour spécifier toutes les étapes. Bref l'inerte, ça ne marche pas tout seul –ou alors, c'est une machine qu'on a fabriquée. Donc, jusqu'ici tout notre pouvoir sur les systèmes vivants consistait à les transformer, à en dévier le comportement vers des pistes inédites –en aucun cas à les engendrer et encore moins à les inventer. Au contraste de nos machines inertes les organismes sont des machines qu'on n'a pas fabriquées. L'argument théologique (the watchmaker) de William Paley repose précisément sur ce point : les machines dont

nous ne pouvons pas être les auteurs doivent bien en avoir un autre. Suivez mon regard... On connaît la « réfutation » de Richard Dawkins : si tous les objets dont la complexité ne peut pas s'expliquer par une combinaison aléatoire d'événements doivent avoir été produits par un objet d'une complexité supérieure alors cet objet lui-même doit avoir un concepteur. Le point crucial c'est précisément le hasard, la possibilité que la complexité organisée se forme par hasard : la finalité, l'intentionnalité du processus n'est pas dans les événements, elle est dans l'ordre qui les enchaîne comme des opérations ordonnées par un but qu'elles réalisent. Chaque étape complète un projet dont la réalisation est en cours et qui préexiste : ça sait ou ça va. Dans ce cas, la construction des objets (inertes ou vivants), c'est l'accomplissement d'un programme : l'ordre n'est pas seulement issu d'un ordre supérieur, c'est-à-dire plus ordonné encore –il est issu d'un ordre représenté. Il est représenté dans la succession des opérations comme la description d'un projet qui est la clé de leur ordre de déroulement. En temps ordinaire, nous n'avons pas à nous soucier d'un tel algorithme de production de la vie parce que toute poule vient d'un œuf et toute cellule d'une autre cellule. Le programme qui les fait exister n'est pas un algorithme de production c'est un programme de fonctionnement : il n'explique pas l'apparition du vivant mais sa conservation. Tout chromosome bactérien est la copie d'un autre chromosome (la copie de son message) mais il n'est pas le programme de son invention – si l'on veut, il n'est pas l'auteur du message qui le décrit –bien plus : le message qui le décrit ne décrit pas les événements ni leur emboîtement conduisant à l'existence d'un objet correspondant à cette description. Si l'on réfléchit en revanche à l'ordre des événements qui conduisent de la matière inerte à la matière vivante il faut envisager de ne plus se satisfaire d'expliquer le vivant par le vivant mais chercher un chemin (scénario) qui décrive l'apparition d'un système auto répliatif, c'est-à-dire auto-conservateur à par tir de structures qui n'en possèdent pas les propriétés.

Nous ne cherchons pas le programme qui copie le chromosome mais le programme qui l'écrit la première fois sans modèle. Ce programme se réduirait à une création s'il se réduisait à une seule opération. On voit d'ailleurs apparaître le paradoxe inverse de celui de Dawkins (le créateur du créateur) : si le programme se réduit à une seule opération il peut très bien s'être écrit au hasard –il cesse d'être improbable. Finalement l'existence du miracle ne suppose pas nécessairement l'existence de dieu...

En ce qui concerne l'existence du chromosome, il est clair qu'il n'est pas le résultat d'une création (l'algorithme d'une seule opération) –nous sommes contemporains de sa production : nous voyons fluctuer les chromosomes bactériens. Nous les voyons s'écrire... Ce que ça nous dit, c'est que la nature travaille comme le biologiste (peut-être plus modestement mais elle n'est pas pressée) : elle procède par petites modifications qui ne sont possibles que sur la base de l'existence préalable de ce qu'elle modifie. Elle ne construit pas dans le détail à chaque génération les systèmes vivants,

elle ne refait pas sans arrêt l'histoire: elle les reproduit , c'est-à-dire les recopie comme nous utilisons les structures vivantes pour les détourner. Nous voyons s'écrire les chromosomes et nous voyons que dans ce processus le chromosome est à la fois la page et l'écriture –mais séparées par le temps. Un chromosome présent en cours d'écriture (c'est-à-dire dans son histoire) c'est l'écriture d'une extension du message sur le dos du livre qui contient le message précédent. L'histoire du vivant, ce n'est pas une invention qui bégaie, ce sont des inventions indépendantes mais complémentaires qui s'accumulent. La nature ne remanie pas tout le livre à chaque génération, pas plus que Craig Venter n'invente le chromosome de *Mycoplasma mycoides*. Il le modifie, ce qui suppose qu'il existait. Il est tout à fait indicatif qu'une partie importante de son programme de biologie synthétique soit la recherche d'un génome minimal : loin de construire un génome, il le dépouille pour le réduire à l'os de ce qu'il ne peut édifier. Sur cette seule base peut être reconstruit quelque chose dont la nouveauté ne devrait rien à la nature, c'est-à-dire à l'histoire de l'espèce –et dont accessoirement il pourrait se revendiquer l'auteur.

Dawkins évoque un horloger aveugle (*blind watchmaker*) : l'histoire de l'espèce écrit l'espèce sans en avoir le plan –à l'aveugle donc, c'est-à-dire en modifiant le message sans le relire. La complexité aléatoire, ça demande du temps et une acquisition irréversible : la reproduction...

Si l'on se dit que l'algorithme constructif du vivant ne doit pas avoir à tout recommencer sans cesse (la vie ne serait qu'une fluctuation sans lendemain de la matière inerte), il faut que l'écriture présente se fasse sur le dos du livre : tel est le miracle de la reproduction des organismes et son pouvoir de mémoire que chaque écriture ainsi saisie devient le livre, c'est-à-dire quelque chose qu'il ne sera pas nécessaire de réécrire (au sens de réinventer) parce qu'il sera suffisant de le recopier. C'est ce qu'a fait Craig Venter, il a recopié.

Une fois la reproduction acquise la vie cesse d'être un mystère : c'est juste quelque chose qu'on ignore mais dont on peut tout apprendre avec le temps, l'expérience et la manipulation. Il n'y a plus d'ignorance de principe –une part de dieu que nous ne pourrions réduire... Le mystère des intentions d'un demiurge –il n'y a plus d'intentions. C'est la reproduction qui réconcilie le hasard et l'improbabilité.

Le scénario de l'algorithme constructif des premières structures minimales auto conservatives, c'est ce qu'essaie de reconstituer l'évolution pré-biotique. La nature des molécules impliquées est de peu d'importance pourvu qu'elles aient les propriétés attendues : la boucle de reproduction acquise, le temps peut écrire le livre...

Il y a une conclusion à tirer de l'exploit de Venter : c'est qu'il existe une continuité de l'inerte au vivant –si l'on veut, le vivant, c'est du mort qui se reproduit. L'ADN nu du chromosome synthétisé (c'est-à-dire reproduit à la machine) n'est pas vivant, c'est-à-dire qu'il n'est pas issu d'une répllication

autonome –mais introduit dans une cellule, il le devient parce qu’il devient capable de réplication. La vie est bien une relation entre molécules. Ça ne dit rien sur Dieu –ni positivement ni négativement – si ce n’est qu’il doit se tenir en dehors de ces questions.

La vie ne peut faire l’objet d’une création ou plutôt, c’est une hypothèse inutile –mais elle peut-être un accident reproductible. Reste qu’elle est un fait qu’il serait bien impossible de réinventer non à cause de l’improbabilité de la structure minimale mais à cause de la longueur de l’histoire et de l’indépendance de ses événements. Le biologiste ne peut envisager de fabriquer des structures vivantes sans s’inspirer de la vie dont il n’est pas l’auteur et dont le génie immense n’a pas de mérite –il reste condamné à en détourner le principe. La vie a au-moins une fois travaillé comme le biologiste synthétique et l’écho s’en prolonge au long de son histoire c’est la raison pour laquelle il ne peut qu’en copier le principe.

Reste que pour évaluer le travail de Venter il faut remarquer que l’opération de substitution des génomes qui pourrait illustrer la démarche d’une synthèse du vivant à partir de pièces détachées n’est effectuée que par la sélection antibiotique des cellules portant le nouveau génome, c’est-à-dire par l’invocation rétrospective de la pièce détachée réceptrice. Cette pièce détachée est une fiction : en fait, ce qui est utilisé c’est un organisme vivant au sein duquel la substitution s’effectue et l’on ne sait rien de ce qui s’y passe, on ne connaît que le résultat. Il faudrait pouvoir s’assurer de l’absence du chromosome d’origine avant l’introduction du second pour que ça corresponde réellement au scénario invoqué. Ça démontre en fait que le chromosome est un organe essentiel, ce dont on se doutait. L’opération de simplification de la cellule qui en ferait une pièce détachée pour une algèbre du vivant (un cytoplasme+un chromosome = une cellule) est manquante –mais l’opération mentale est convaincante.

“The successful completion of this research is important because it is one of the key proof of principles in synthetic genomics that will allow us to realize the ultimate goal of creating a synthetic organism,” said J. Craig Venter, Ph.D., president and chairman, JCVI. “We are committed to this research as we believe that synthetic genomics holds great promise in helping to solve issues like climate change and in developing new sources of energy.”

Methods and techniques

The JCVI team devised several key steps to enable the genome transplantation. First, an antibiotic selectable marker gene was added to the *M. mycoides* LC chromosome to allow for selection of living cells containing the transplanted chromosome. Then the team purified the DNA or chromosome from *M. mycoides* LC so that it was free from proteins (called naked DNA). This *M. mycoides* LC chromosome was then transplanted into the *M. capricolum* cells. After several rounds of cell division, the recipient *M. capricolum* chromosome disappeared having been replaced by the donor *M. mycoides* LC chromosome, and the *M. capricolum* cells took on all the phenotypic characteristics of *M. mycoides* LC cells.