

L'ADN DES MUTANTS

Deux nouvelles lettres dans l'alphabet de la vie

C'est une étape majeure de la biologie: une équipe américaine est parvenue à enrichir le code de quatre bases azotées - **A, T, C, G** qui, depuis des milliards d'années, régit la transmission de la vie. Elle a créé des bactéries mutantes dotées de deux nouvelles lettres et les a répliquées sur plusieurs générations. Des applications en médecine et dans l'énergie sont envisagées.

Le code de la vie transmis par l'ADN tient depuis des milliards d'années en quatre lettres, quatre bases azotées, les fameuses : **A, T, C, G**.

Une équipe américaine vient d'ajouter deux nouvelles lettres à cet alphabet fondamental, et elle est parvenue à les faire répliquer au sein de plusieurs générations de bactéries, une performance longtemps considérée comme irréalisable. La revue Nature met en ligne, l'étude qui marque une étape majeure pour la xénobiologie, discipline qui ambitionne de mettre au point des formes de vie étrangères à celles connues sur Terre des mutants afin d'émanciper le vivant de ses substrats naturels. Pour mesurer la portée de ces travaux, rappelons que l'alphabet biologique fonctionne par paires: dans l'ADN, AT(adénine et thymine) et CG (cytosine et guanine), bases complémentaires, constituent les barreaux de la double hélice. Précisons que dans

l'ARN, autre molécule porteuse d'informations génétiques, la base T est remplacée par U (pour uracile). La suite de ces lettres (AATTCGTAGC, par exemple) constitue des gènes qui commandent la fabrication de protéines, «carburant» nécessaire au fonctionnement des organismes vivants. L'équipe du Scripps Research Institute de La Jolla, en Californie, est donc parvenue à intégrer dans le génome d'une bactérie *Escherichia coli* une nouvelle paire de bases nucléiques -d5SICS et dNaM - dont la présence a été tolérée par la machinerie de réplication du micro-organisme.

Les tentatives d'intégration de nouvelles paires de bases s'étaient multipliées ces dernières années. Mais leur réplication avait eu lieu seulement *in vitro*. La percée de Floyd Romesberg et de ses collègues a consisté à faire accepter par un organisme façonné par l'évolution des éléments inédits par rapport à la biologie classique. Une prouesse en plusieurs étapes. Les travaux ont d'abord consisté à modifier la bactérie *E. coli* afin qu'elle incorpore dans son enveloppe des sortes de portes sélectives, provenant d'une algue. Cette opération avait pour but de «nourrir» la bactérie avec des éléments nécessaires à la réplication de la nouvelle paire de bases. Autre défi: faire accepter ces intruses par la mécanique génétique, prompte à s'enrayer. Pari réussi. Dans un article de commentaire publié dans *Nature*, Ross Thyer et Jared Ellefson (université du Texas, Austin) décrivent ce qui pourrait suivre : faire en sorte que ces

bases soient définitivement adoptées par l'organisme qui les réplique ; démontrer qu'elles peuvent être transcrites en ARN, pour coder des messages génétiques pris en charge par l'organisme d'accueil. Ce ne serait là qu'un avant-goût d'une biologie renouvelée, dotée d'un répertoire plus étendu de paires de bases, et d'un lexique de protéines infiniment plus riche. Les applications, hypothétiques, pourraient concerner la médecine, l'énergie, etc., Font miroiter les chercheurs.

Cap symbolique historique Pour Steven Benner (Foundation for Applied Molecular Evolution, Gainesville, Floride), un enjeu essentiel concerne la capacité de l'organisme hôte à fabriquer lui-même les constituants du nouvel alphabet, et non plus à être nourri de l'extérieur: «Nous pensons que cela constituera un exemple technologiquement utile de biologie artificielle.»

D'autres équipes considèrent au contraire que l'obtention de lignées «para-naturelles» est une garantie de sécurité, ces OGM ne pouvant trouver de nutriments

hors des laboratoires.«Nos nouvelles bases ne peuvent pénétrer dans

la cellule que si l'on active la protéine membranaire venue de l'algue, souligne Denis Malyshev, premier auteur de l'étude publiée dans Nature. Sans ce transporteur, mais

aussi quand on ne fournira plus les nouvelles bases, la cellule reviendra aux bases ATGC, et d5SICS et dNaM disparaîtront de son génome.» De quoi assurer selon lui le «contrôle du système». Il s'agit là d'un élément-clé de l'acceptation de la xénobiologie.

Un Français, Philippe Marlière, avait lui-même annoncé en 2011 être parvenu avec une équipe internationale à faire évoluer E.coli dans un milieu enrichi en chlorouracile, qui avait fini par se substituer partiellement à la base T. Mais cette intégration était réversible. Pour lui, lestravaux de Denis Malyshev et ses collègues constituent le franchissement d'un «cap symbolique historique.

Il ne s'agit que de quelques générations dans une bactérie, mais le Rubicon est franchi».Il estime cette avancée «dix fois plus significative» que l'annonce récente de l'expression d'un chromosome synthétique dans une levure. P Hervé Morin

Six bases dans l'hélice d'ADN

- 4bases naturelles

(G,C,A,T)

- 2bases artificielles

(d5SICS,dNaM)

Salutations chaleureuses pour tous les professeur(e)s et un signe particulier pour celles et ceux des sciences naturelles.