

SCIENCES

Recréer la vie

Les grandes avancées de la génomique ont conduit à l'émergence d'une nouvelle discipline: la biologie synthétique qui vise à concevoir des micro-organismes capables de produire des médicaments, de détecter des polluants, d'éliminer des cellules cancéreuses. Cette science en pleine expansion vise même à recréer de toutes pièces un organisme vivant complet en laboratoire.

PAULINE GRAVEL

A lors qu'au Québec, les recherches en biologie synthétique sont encore marginales, le Royaume-Uni et les États-Unis ont fait de ce secteur de recherche une priorité nationale. Dans le but d'en savoir plus sur les facteurs ayant contribué à l'essor que connaît cette discipline au Royaume-Uni, un atelier international sur la biologie synthétique intitulé «Nouveaux horizons de la recherche à l'industrie» s'est tenu cette semaine à l'Université Concordia. Cet atelier a permis à des chercheurs et des représentants des organismes de financement britanniques et canadiens d'échanger sur le développement de ce secteur de pointe qui requiert la participation d'experts de disciplines aussi diverses que la microbiologie, la biochimie, la biologie moléculaire, la génomique, la bio-informatique et surtout le génie, dont on applique la logique et l'approche fondée sur le design.

«Les ingénieurs travaillent avec la matière vivante comme ils le faisaient avec la matière inerte. Ils appliquent le processus traditionnel de l'ingénierie qui prévoit le design, la construction, le test et l'évaluation. Pour eux, une cellule est l'équivalent du châssis d'un ordinateur, les gènes des interrupteurs ou des résistances qu'on attache à la plaque d'un circuit électronique. Cette façon de faire est désormais possible grâce à nos connaissances actuelles en biologie», précise Vincent Martin, chercheur en biologie synthétique à l'Université Concordia.

«La biologie synthétique est un peu ce que le génie électrique est à la physique. La biologie visait à découvrir et à mieux comprendre la fonction des gènes et des cellules. Maintenant que les scientifiques en ont compris les mécanismes de base, ils désirent les utiliser pour créer des organismes dotés de propriétés émergentes», pour résoudre des problèmes concrets rencontrés en médecine, en environnement, en agriculture, fait valoir Sébastien Rodrigue, spécialiste de la biologie synthétique à l'Université de Sherbrooke.

Une infinité de possibilités

L'une des premières grandes réussites de la biologie synthétique est celle de Jay Keasling, de l'Université Berkeley en Californie, qui a mis au point un procédé biologique de synthèse de l'artémisinine, une molécule normalement extraite de l'armoise annuelle (*Artemisia annua*), et qui sert à la fabrication du médicament le plus efficace à ce jour contre la malaria. Pour ce faire, le chercheur a introduit dans une levure la séquence de gènes qui, dans cette plante d'origine chinoise, sont responsables de la synthèse de l'artémisinine. «Simplement en fournissant les quelques nutriments dont a besoin une cellule pour croître, la levure dotée des gènes de l'armoise annuelle est capable de synthétiser la molécule qui nous intéresse», explique Manon Couture, professeure de biochimie à l'Université Laval.

Depuis avril 2013, la compagnie pharmaceutique Sanofi utilise ce procédé dans lequel une levure fabrique en laboratoire la précieuse molécule, qui est transformée chimiquement en artésunate, le prin-

cipe actif du médicament. En ayant recours à ce procédé de biosynthèse, on contrôle beaucoup mieux la production de la molécule que lorsqu'on doit l'extraire de la plante, ce qui permettra de stabiliser le prix et l'approvisionnement, car ceux-ci fluctuaient énormément en fonction de l'abondance des récoltes.

«Les applications les plus intéressantes de la biologie synthétique concernent des molécules ayant des structures complexes dont la synthèse chimique serait trop dispendieuse», fait valoir M^{me} Couture.

L'équipe de Vincent Martin de l'Université Concordia tente de recréer en laboratoire les voies de biosynthèse des opiacés, une famille de molécules à laquelle appartient la morphine et la codéine, qui sont extraites du pavot. «On

importe un extrait purifié de la plante qui nous coûte très cher. Et on dépend entièrement des quelques pays qui cultivent cette plante. Il y a quelques années, le seul producteur de ces médicaments au Canada, la compagnie Sandoz, était en rupture de stock. Avec un bioprocédé simple de production de ces molécules consistant à fournir du sucre, une source de carbone abordable, à des levures contenant les gènes du pavot qui synthétisent ces molécules, on pourrait ainsi assurer un approvisionnement constant», fait valoir Vincent Martin.

Dans son labo, on s'applique également à mettre au point des bioprocédés qui pourraient remplacer les processus traditionnels de pétrochimie. Comme matière de base, on a choisi du sucre, en l'occurrence la cellulose et l'hémicellulose dont sont constituées les parties non consommées des plantes agricoles. Puis, on soumet ces sucres à une fermentation alcoolique, semblable à celle utilisée pour la préparation du vin et de la bière. Cette fois, on s'efforce de convertir les sucres non pas en éthanol, mais en molécules identiques à celles qu'on retrouve dans un extrait de pétrole, et ce, simplement en insérant dans les levures des gènes qui réarrangeront les atomes de carbone des sucres de façon à former des monomères, à partir desquels on peut produire des plastiques, des caoutchoucs synthétiques, des lubrifiants, voire des cosmétiques. «Il nous faut trouver dans la littérature scientifique des enzymes — soit les gènes qui les synthétisent — qui peuvent relier des groupes d'atomes de carbone entre eux afin de construire des voies de synthèse artificielle qui nous donneront les structures que l'on recherche», explique M. Martin.

Des scientifiques britanniques et états-uniens ont pour leur part le projet de recréer de façon synthétique chez les céréales la symbiose naturelle qui existe entre les légumineuses et certains micro-organismes qui possèdent le programme génétique leur permettant de capter l'azote présent dans l'air. La réalisation d'un tel projet permettrait de remédier au déficit en azote des sols de l'hémisphère sud sans avoir recours à des fertilisants, qui sont dispendieux et polluants, et dont la fabrication est coûteuse en énergie.

Recréer la vie

D'autres scientifiques se penchent sur des aspects plus fondamentaux de la biologie synthétique. Certains visent à



Une équipe de l'Université Concordia tente de recréer en laboratoire les voies de biosynthèse des opiacés.



FRANÇOIS LAFRANCE, UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

recréer la vie, c'est-à-dire à synthétiser de façon artificielle des séquences d'ADN de la taille du génome d'un organisme. Pour l'instant, l'exercice est purement expérimental, mais il a été réussi en 2010 par l'équipe de Craig Venter, ce biochimiste et généticien américain, qui a été le premier à séquencer le génome humain et à créer une bactérie dotée du génome d'une autre bactérie ayant été synthétisée en laboratoire.

«Aujourd'hui, il est facile de synthétiser de l'ADN en laboratoire. Plusieurs compagnies le font à des coûts de plus en plus raisonnables. Cela permet à des chercheurs d'assembler à leur guise diverses voies de biosynthèse dans le but de créer de nouvelles molécules. Les scientifiques peuvent même synthétiser de nouveaux gènes qui n'existent pas dans la nature et les introduire dans un micro-organisme», indique M^{me} Couture avant de rappeler que l'ADN est constitué de quatre bases azotées qui se répètent et se succèdent dans un ordre particulier. «Nous n'avons qu'à écrire à l'ordinateur l'ordre des bases que l'on désire voir apparaître dans un micro-organisme», indique M^{me} Couture.

À l'Université de Sherbrooke, Sébastien Rodrigue cherche à comprendre tous les rouages du génome d'un micro-organisme dans le but de créer une cellule autonome qui serait «une plateforme programmable à laquelle on pourrait donner des instructions précises» pour la réalisation d'une fonction particulière.

«Même quand on connaît la fonction des circuits géniques

qu'on veut exploiter en laboratoire pour produire une molécule d'intérêt, très souvent ils ne fonctionnent pas une fois sortis de leur milieu naturel, et ce, probablement parce qu'il y a tout plein d'interactions qu'on ne comprend pas, notamment entre ce circuit génique et la bactérie qui va l'accueillir».

«Au lieu de transférer tout de go les gènes d'une plante qui nous intéressent dans un micro-organisme, puis faire des modifications à tâtons, en espérant qu'un jour on tombe sur la modification magique qui fera que ça fonctionne», Sébastien Rodrigue privilégie une approche beaucoup plus rationnelle. «Pour ma part, je pense qu'il nous faut d'abord comprendre comment la cellule fonctionne, car cela nous permettra de prévoir ou du moins d'avoir une certaine idée de ce qui devrait fonctionner ou pas. [...] On comprend les grands principes du fonctionnement d'une cellule, mais on est très loin de connaître en détail tous les mécanismes moléculaires qui contribuent au fonctionnement d'une cellule. On n'a aucune idée de la fonction d'environ un tiers des gènes, et ce, même dans les organismes les plus simples.»

Actuellement, M. Rodrigue cherche à dépouiller la bactérie *Mesoplasma florum*, présente sur les plantes et les insectes, de tous les gènes qui ne sont pas nécessaires à sa survie en laboratoire dans le but d'obtenir un organisme très simple dont il sera plus facile de comprendre le fonctionnement. «Les génomes ont évolué pendant très longtemps pour que les organismes vivants arrivent à réaliser leur fonction adéquatement dans la nature. Mais dans

les conditions où on voudrait les utiliser, en laboratoire pour la très grande majorité des applications, ils comportent beaucoup de gènes qui ne sont pas adaptés à cet environnement-là», explique le chercheur.

«On sait que l'on pourra retirer facilement 300 gènes à *Mesoplasma florum*, qui en contient 700, parce qu'on a pu les enlever un par un sans affecter sa survie. Toutefois, personne n'a encore enlevé la combinaison des 300 gènes d'un coup», précise le scientifique qui tente d'éliminer des groupes de plusieurs dizaines de gènes à la fois. «Le choix des blocs est aléatoire, comme procède l'évolution. On crée des événements aléatoires de délétion dans le génome, et ensuite, on laisse pousser les cellules. Celles qui continuent à pousser normalement nous disent que cette délétion est possible.» Une fois qu'il détiendra sa bactérie simplifiée, M. Rodrigue déterminera la fonction de chacun des gènes résiduels.

Avec cette connaissance, «on pourra alors agencer les gènes de façon plus logique. L'évolution essaie de trouver des solutions qui fonctionnent, mais qui ne sont pas nécessairement logiques. On pourra regrouper en modules les gènes qui travaillent à une même fonction. Ces gènes sont souvent dispersés à travers le génome. Si on peut les ramener tous ensemble dans un segment précis du génome, on saurait exactement où intervenir si on devait faire des modifications. En comprenant les mécanismes de fonctionnement du génome et les règles qui le régissent, on sera mieux armé pour écrire la séquence du génome d'un nouvel organisme que l'on aimerait

créer», explique-t-il.

M. Rodrigue rêve de créer une bactérie que l'on injecterait dans le corps humain, où elle détecterait les cellules cancéreuses, appellerait les cellules du système immunitaire à cet endroit, et se suiciderait une fois sa mission accomplie. Manon Couture imagine pour sa part la conception d'un biosenseur qui détecterait un polluant dans l'environnement et qui nous signalerait le lieu de sa présence. «On pourrait introduire dans une bactérie un morceau d'ADN qui s'activerait en présence du polluant qu'on désire détecter et éliminer, et qui synthétiserait alors une protéine fluorescente ou colorée afin qu'on puisse la repérer facilement sur le terrain.»

Sous l'œil des bioéthiciens

«L'évolution de la biologie synthétique est étroitement encadrée par des bioéthiciens», fait savoir Vincent Martin. «Si cette technologie devait être utilisée à des fins malicieuses, ce pourrait être très dangereux. C'est pourquoi les biologistes de synthèse sont toujours accompagnés dans leurs travaux de bioéthiciens et de juristes, compte tenu de tous les brevets que ces chercheurs déposent. Les acteurs de la biologie synthétique sont conscients des fautes qui ont été commises dans le développement des OGM et ils ne veulent pas répéter les mêmes erreurs. Tous les projets financés par Génome Québec et Génome Canada sont révisés par un groupe d'experts qui en analysent les aspects éthiques, légaux, sociaux et économiques.»