

suffisant pour guider l'enzyme Cas9 jusqu'à n'importe quelle séquence d'ADN visée *in vitro*. De plus, l'enzyme s'est ensuite révélée plus efficace dans les cellules eucaryotes avec l'ARN guide unique plutôt qu'avec la combinaison des deux ARN du système CRISPR bactérien d'origine. Une chirurgie précise et universelle des génomes pouvait commencer. Cela faisait suite à une longue histoire pour modifier d'une manière de plus en plus contrôlée le génome des organismes.

Modifier l'ADN est le seul moyen de changer durablement une cellule ou un

organisme. Bien avant que le rôle de l'ADN en tant que support de l'information génétique n'ait été établi en 1944, l'homme a fait des croisements au sein d'espèces animales et végétales pour sélectionner les traits héréditaires qui l'intéressaient, et donc les génomes qui en étaient responsables. Cette sélection reposait sur l'apparition aléatoire, au fil des générations, de rares mutations dans l'ADN.

Mais à partir des années 1920, on a découvert des moyens de produire des mutations. Le généticien américain

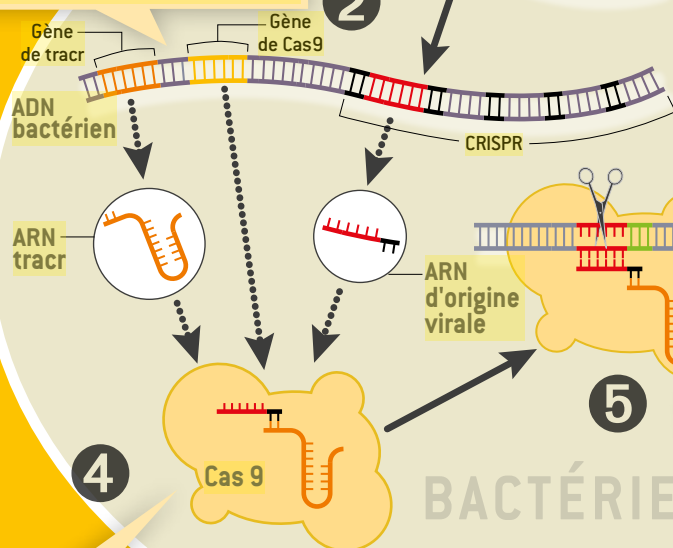
Hermann Muller a montré que l'exposition aux rayons X accélère l'apparition de mutations chez la mouche, ce qui lui vaudra le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1946. Puis des produits chimiques s'attaquant à l'ADN se sont révélés eux aussi mutagènes. Plus récemment, on utilise aussi des virus capables de s'intégrer dans le génome de manière aléatoire. Actuellement, toutes les plantes agricoles sélectionnées par les semenciers sont encore issues d'une mutagenèse chimique. Les mutants obtenus demeurent aléatoires, et leur tri

COMMENT LE SYSTÈME CRISPR-CAS9 PROTÈGE LA BACTÉRIE

Grâce au système CRISPR-Cas9, de nombreuses bactéries sont capables de reconnaître un virus qui les a déjà infectées et de contrer son attaque. Sorte de bibliothèque, CRISPR est une région du génome bactérien où, lors d'une attaque virale, la bactérie engrange des séquences de l'ADN viral. Quand une nouvelle attaque a lieu, l'enzyme Cas9, guidée par deux ARN, reconnaît le nouvel ADN viral introduit et le rend inopérant en le coupant.

Acquisition

Reconnues à l'aide de petits motifs adjacents – les séquences PAM –, des séquences de l'ADN viral sont insérées dans la région CRISPR du génome bactérien.



Maturation de Cas9

En cas d'attaque virale, la région CRISPR et une région adjacente sont activées. L'enzyme Cas9 et un petit ARN, tracr, sont produits, ainsi qu'un ARN pour chaque séquence virale enregistrée dans CRISPR. Cas9 forme un complexe avec tracr et chaque ARN viral.

Reconnaissance

L'enzyme Cas9 reconnaît la séquence PAM sur l'ADN étranger puis, grâce à ses deux ARN guides, une séquence plus longue qu'il coupe à une distance précise de PAM (trois nucléotides).

Infection

Un virus (bactériophage) injecte son ADN dans la bactérie.

Destruction

Détruit, l'ADN viral ne peut plus servir à produire les protéines nécessaires à la réplication du virus.

Nouvelle infection

Un virus déjà rencontré injecte son ADN dans la bactérie.