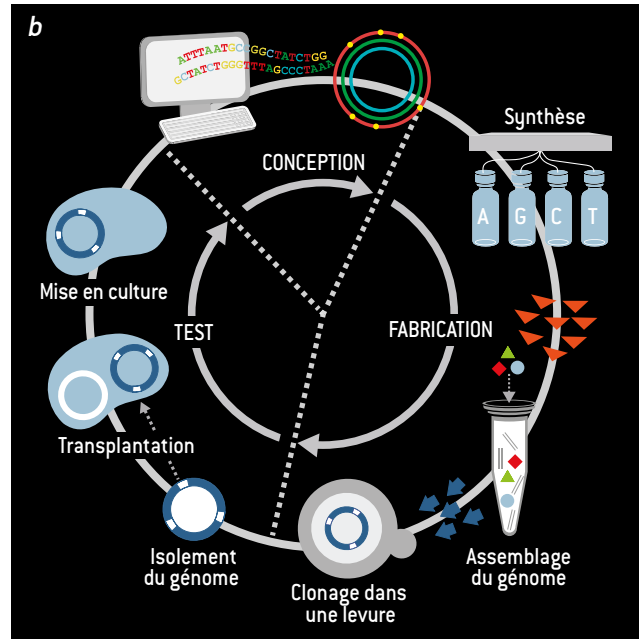
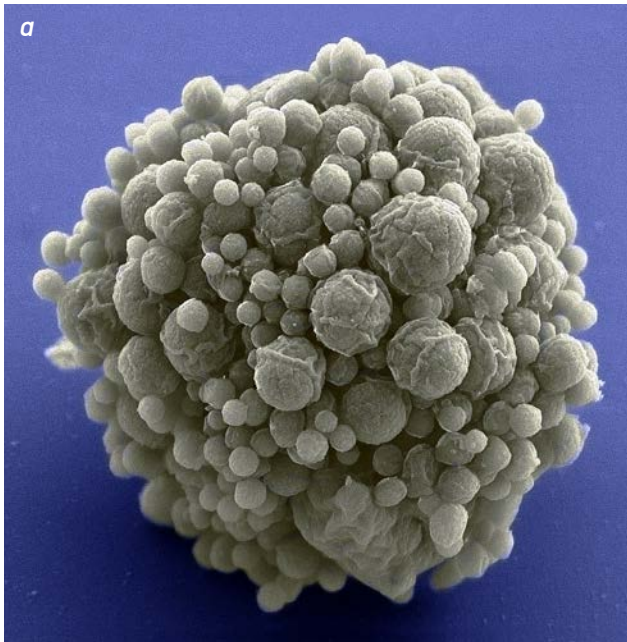


Actualités

Biologie

Le génome réduit à sa plus simple expression

En éliminant progressivement des gènes, une équipe de biologistes a produit une cellule viable avec un génome artificiel formé de 473 gènes seulement – dont un tiers ont une fonction inconnue !



Un amas de cellules artificielles au génome minimal (a) a été obtenu par un processus circulaire d'essais et d'erreurs (b). Un génome est conçu à l'aide d'un ordinateur, puis assemblé à partir de nucléotides. Il est ensuite transplanté dans une cellule de bactérie dont on retire le génome d'origine. Une mise en culture permet de s'assurer que la cellule est viable et se réplique.

La nature a produit des génomes de toutes tailles. Par exemple, celui du blé compte plus de 120 000 gènes, celui de l'homme environ 20 000, quelques centaines ou milliers pour les bactéries... D'où une question qui interpelle les généticiens depuis longtemps : combien de gènes sont nécessaires pour produire une cellule viable et capable de se répliquer ? L'équipe de Craig Venter, cofondateur de l'institut qui porte son nom, à La Jolla en Californie, répond en partie à cette énigme. Elle a réalisé une telle cellule avec seulement 473 gènes.

Ce résultat est une étape importante de la biologie de synthèse, domaine scientifique dont l'un des objectifs est de construire de nouveaux systèmes biologiques pour mieux comprendre

les mécanismes du vivant. Pour Craig Venter et son équipe, la quête du génome minimal a commencé en 1995, lorsqu'ils ont séquencé le génome de *Mycoplasma genitalium*, une bactérie vivant dans le conduit urinaire humain et ne présentant que 517 gènes. C'est l'un des plus petits génomes connus pour un organisme capable de s'autorépliquer (un virus peut présenter encore moins de gènes, mais il doit infecter une cellule afin d'en détourner les fonctions et se répliquer).

En 2010, l'équipe de Craig Venter a synthétisé une réplique du génome de *Mycoplasma mycoides* (un parasite des ruminants qui a l'avantage de se répliquer plus vite que *M. genitalium*) et l'a substituée au matériel génétique d'une cellule d'une autre espèce

de mycoplasme. L'expérience a démontré la possibilité de synthétiser chimiquement à grande échelle de l'ADN et de l'injecter dans une cellule pour produire un organisme viable. Les chercheurs se sont ensuite servis de ce génome de synthèse pour déterminer les gènes indispensables ou superflus à la vie de la cellule.

Les biologistes ont d'abord sélectionné et inactivé eux-mêmes les gènes qui leur semblaient inutiles, à partir des connaissances du fonctionnement d'une cellule, mais l'approche était inefficace. Ils ont alors changé de stratégie et procédé par tâtonnement. Le génome de *M. mycoides* a été coupé en plusieurs éléments, qui pouvaient être assemblés tous ou en partie. En testant alors la viabilité de la cellule munie du génome

recombiné, les chercheurs ont éliminé, par essais successifs, les gènes non indispensables.

Le résultat final est une cellule de synthèse, nommée JCVI-syn3.0, comprenant 473 gènes. Parmi eux, 41 % participent à la régulation de l'expression du génome, 18 % à la structure et aux fonctions de la membrane, 17 % au métabolisme et 7 % à la préservation de l'information génétique. Certains gènes n'ont été ainsi classés que grâce à l'étude de leur structure, car leur rôle précis dans la cellule n'a pu être identifié, et, par ailleurs, la fonction de 79 gènes est totalement inconnue. Au total, 149 gènes ont un rôle non identifié, ce qui représente près d'un tiers du matériel génétique ! Les chercheurs s'attendaient à trouver des gènes dont le rôle serait inconnu,

Médecine

Comment Zika s'attaque aux neurones

Alors que l'épidémie du virus Zika se poursuit sur le continent sud-américain et aux Caraïbes, le nombre de manifestations neurologiques associées au virus s'est multiplié. Des chercheurs ont précisé comment le virus s'en prend au système nerveux. Le point avec Annie Lannuzel, professeure de neurologie au centre hospitalo-universitaire de Pointe-à-Pitre, en Guadeloupe, et chercheuse Inserm à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris.

mais pas plus de 10%... Pour Jack Szostak, biochimiste à l'université Harvard, «le plus intéressant dans ce résultat est qu'il montre ce que nous ne savons pas».

La performance de l'équipe de Craig Venter indique qu'il y a encore beaucoup à découvrir sur les fonctions indispensables à la vie. Par ailleurs, dépouillée de toute complexité inutile, la cellule JCVI-syn3.0 pourra servir de base à de nombreux travaux fondamentaux. Par exemple, les biochimistes l'utiliseront comme plateforme pour y étudier des fonctions précises qu'ils ajouteront une à une.

Cependant, il ne faut pas voir en JCVI-syn3.0 la cellule minimale universelle. À partir d'une autre bactérie que *M. mycoides*, le génome minimal aurait pu être très différent. François Képès, de l'Institut de biologie systémique et synthétique de Genopole, à Evry, souligne que «certains principes quasi universels pourraient émerger d'une telle approche. Pour cela, il faudrait non pas fabriquer un génome viable, mais toute une série, afin de tester par comparaison certaines hypothèses sur ce qui rend un génome fonctionnel, ce qui le rend stable, etc.»

JCVI-syn3.0 a un cycle de répllication de trois heures et requiert un milieu de croissance riche et coûteux. Ce n'est pas économiquement intéressant, mais Craig Venter espère exploiter le potentiel de la biologie de synthèse afin de créer des fonctionnalités cellulaires sur mesure et produire des composants destinés au secteur pharmaceutique ou chimique. Dès lors, plus que jamais, une réflexion éthique est nécessaire pour encadrer l'usage de tels outils.

Sean Baillly

Science, vol. 351, p. 1414, 2016

Quelles manifestations neurologiques ont été associées au virus ?

Annie Lannuzel : L'infection par le virus Zika peut provoquer des syndromes de Guillain-Barré – une atteinte du nerf périphérique –, détectés notamment lors de l'épidémie de Polynésie française entre octobre 2013 et mai 2014, où le nombre de cas a été multiplié par 20. Les 42 cas ont *a posteriori* été rattachés au virus Zika, car des anticorps contre le virus ont été retrouvés chez tous. Plus récemment, des atteintes du système nerveux central ont été décrites sur des cas isolés : une myélite (inflammation de la moelle épinière avec déficit moteur des quatre membres) survenue mi-janvier chez une jeune femme de 15 ans, et une encéphalite chez un patient de 81 ans. Dans les deux cas, le virus était présent dans le liquide céphalorachidien, ce qui n'est pas le cas avec Guillain-Barré, qui survient au décours de l'infection.

Et chez les fœtus et les nouveau-nés ?

A. L. : Le lien entre microcéphalie et infection par le virus Zika est maintenant établi : le virus a été détecté dans le tissu cérébral de fœtus après avortement, ainsi que dans le liquide amniotique. On observe aussi, chez les femmes enceintes infectées, une augmentation des anomalies

échographiques. Le risque de microcéphalie est estimé à 1% et semble plus élevé lorsque l'infection est contractée durant le premier trimestre de grossesse.

Pourquoi ne s'aperçoit-on que maintenant de ces complications ?

A. L. : Zika est un flavivirus, comme le virus de la dengue, transmis par le même moustique et entraînant parfois des myélites ou des encéphalites. Pourquoi n'a-t-on pas découvert ces



Annie Lannuzel, professeure au CHU de Pointe-à-Pitre

pathologies dans des épidémies de Zika antérieures, notamment celle qui a sévi sur l'île de Yap (Micronésie) en 2007 ? Soit les manifestations n'existaient pas, puis le virus s'est transformé, soit elles n'ont pas été repérées. Nous n'avons pas encore les moyens de répondre.

Comment le virus agit-il sur les neurones ?

A. L. : En mars, une étude coordonnée par Guo-li Ming, de l'université Johns Hopkins, a donné des éléments de réponse,

notamment concernant la microcéphalie. Les biologistes ont montré *in vitro* que des précurseurs de neurones peuvent être infectés par le virus. Zika s'y réplique, entrave la progression du cycle cellulaire et diminue la croissance de ces précurseurs, voire entraîne leur mort cellulaire. Il altère aussi l'expression de gènes, dont certains sont impliqués dans la transcription de l'ADN en ARN. Les neurones matures sont en revanche moins sensibles au virus. Hormis chez le fœtus, on n'a pas d'indication sur sa capacité à envahir le système nerveux. L'action du virus peut être directe, par infection des neurones ou des cellules gliales, ou liée à l'inflammation qu'il entraîne. Cela reste à étudier.

Qu'impliquent ces découvertes sur Zika ?

A. L. : Dans notre démarche diagnostique au quotidien, nous avons intégré la composante Zika. Devant tout tableau neurologique évocateur, nous recherchons la présence du virus ou de ses anticorps. Le diagnostic d'infection par Zika doit cependant être amélioré. Il reste aussi beaucoup à apprendre sur les manifestations neurologiques dues à Zika ou à d'autres virus. En effet, dans de nombreuses situations cliniques, l'agent infectieux reste inconnu.

Marie-Neige Cordonnier