

BIOLOGIE

LA PROTÉINE QUI N'EXISTAIT PAS

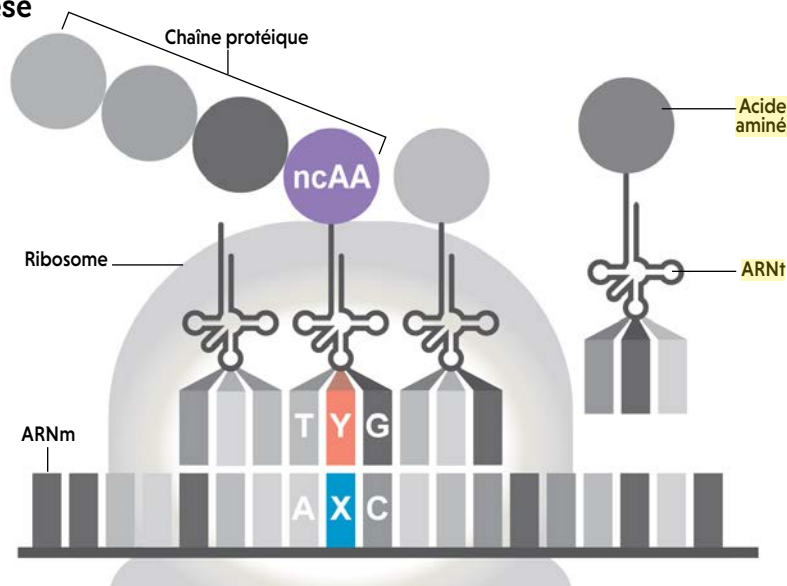
Une bactérie a été modifiée de façon à ce qu'elle intègre une information génétique de synthèse et qu'elle la restitue sous la forme d'une protéine artificielle.

Comment fabriquer une protéine inédite? L'idée n'est pas seulement de modifier une bactérie pour qu'elle ajoute ou supprime des constituants des protéines, les acides aminés dits naturels, dans une chaîne protéique existante. Les biologistes savent le faire depuis longtemps. Non, les chercheurs en biologie de synthèse visent un objectif bien plus ambitieux: modifier une cellule de façon qu'elle insère dans ses protéines, aux endroits souhaités, de nouveaux acides aminés non naturels. C'est ce que viennent de réussir Yorke Zhang, de l'institut de recherche Scripps, en Californie, et ses collègues avec une bactérie *Escherichia coli*.

Depuis plus de trente ans, diverses pistes sont explorées pour y parvenir. Toutes consistent à agir sur le code génétique. Les organismes vivants codent leurs informations héréditaires à l'aide de quatre nucléotides ou bases notés A, T, C et G, qui forment des paires agencées en une longue molécule en double hélice, l'ADN. Les cellules lisent cette séquence et, à chaque triplet de bases ou codon, associent un acide aminé. Avec quatre bases différentes, il existe 64 combinaisons possibles de trois bases. Mais seuls 20 acides aminés interviennent habituellement dans la fabrication des protéines, car certains codons correspondent au même acide aminé (et trois codons ont d'autres fonctions).

Des biologistes ont pu assigner des codons existants à de nouveaux acides aminés. Par exemple, en 2013, l'équipe de George Church, à la faculté de médecine de l'université Harvard, a associé le codon TAG, qui habituellement stoppe la lecture de l'ADN, à un acide aminé non standard. D'autres chercheurs imaginent de nouveaux codons. En 2010, Jason Chin, au Medical Research Council, à Cambridge, au Royaume-Uni, et ses collègues ont produit par mutagenèse une machinerie cellulaire capable de décoder non pas des triplets de bases, mais des quadruplets, et de les traduire en acides aminés non naturels. Ils ont ainsi construit une protéine avec deux acides aminés non naturels.

Yorke Zhang et ses collègues, eux, ont choisi d'introduire directement dans l'ADN une nouvelle paire de bases synthétisées. Dans un premier temps, ils ont montré que la bactérie



Dans la bactérie modifiée, les ribosomes incorporent un nouvel acide aminé (en violet) dans la chaîne protéique lorsqu'ils rencontrent un codon portant la nouvelle base X.

30

C'EST, À TOUT LE MOINS, LE NOMBRE D'ACIDES AMINÉS DE SYNTHÈSE QUI ONT ÉTÉ INCORPORÉS DANS DES PROTÉINES DURANT LEUR FABRICATION PAR DES ORGANISMES VIVANTS VIA LA TECHNIQUE DE RÉASSIGNATION DE CODONS. ON CONNAÎT PLUS DE 1 000 ACIDES AMINÉS, DONT SEULEMENT 20 INTERVIENNENT DANS LES PROTÉINES NATURELLES.

semi-synthétique ainsi produite vivait bien et que l'incorporation était stable. Il fallait ensuite que l'information ajoutée soit transmise correctement dans la chaîne de production des protéines: la nouvelle paire de bases doit être transcrite au sein de l'ARN messager (ARNm), l'intermédiaire entre l'ADN et la machinerie de lecture (les ribosomes). Dans les ribosomes, des ARN de transfert (ARNt) spécifiques doivent alors être recrutés, capables de reconnaître les nouveaux codons de l'ARNm et de leur associer des acides aminés non naturels; pour cela, une enzyme spécifique doit reconnaître le bon ARNt et y fixer le bon acide aminé. Pas à pas, les biologistes ont levé ces obstacles. Grâce à leurs bactéries, ils ont ainsi réussi à incorporer dans une protéine connue – une protéine fluorescente verte – un acide aminé non naturel.

Pourquoi introduire de nouveaux acides aminés dans les protéines? Pour les doter de nouvelles fonctions. Les biologistes du domaine imaginent déjà de multiples applications dans la recherche de médicaments, la fabrication de matériaux ou l'agriculture. Certes, la production de protéines artificielles n'en est qu'à ses balbutiements, mais il est à parier qu'elle aboutira un jour. Serons-nous alors prêts à encadrer ces nouvelles pratiques en connaissance de cause? ■

M.-N. C.

Y. Zhang et al., *Nature*, vol. 551, pp. 644-647, 2017

EN BREF

LES JEUNES ANNEAUX DE SATURNE

On pensait que les anneaux s'étaient formés très tôt autour de Saturne, il y a près de 4,5 milliards d'années, lors de la destruction d'une lune saturnienne. Selon cette hypothèse, l'anneau B, le plus grand, aurait une masse totale comparable à celle de la lune Mimas. Or Luciano Iess, de l'université de Rome-Sapienza, a montré grâce aux données de la sonde Cassini que l'anneau est plus léger. D'après les modèles, les anneaux n'auraient donc que quelques centaines de millions d'années. Résultat que confortent d'autres observations de Cassini.

50^e NOMBRE PREMIER DE MERSENNE

Les nombres premiers sont les entiers divisibles uniquement par 1 et par eux-mêmes. Certains de ces nombres sont de la forme $2^p - 1$, où p est lui-même un nombre premier. Ce sont les « nombres premiers de Mersenne ». Un projet informatique collaboratif, *Gimps*, les traque depuis 1996. Le 50^e nombre premier de Mersenne, $2^{77\ 232\ 917} - 1$, a été découvert en décembre 2017 par un ingénieur américain, Jonathan Pace. Ce nombre s'écrit avec 23 249 425 chiffres !

TEST URINAIRE POUR LA TUBERCULOSE

Avec près de 10 millions de nouveaux cas annuels dans le monde, la tuberculose est un grave problème de santé publique. Sa gestion efficace exige un bon dépistage, qui pourrait être considérablement facilité grâce aux travaux de l'équipe d'Alessandra Luchini, à l'université George Mason, aux États-Unis : ces chercheurs ont développé un test urinaire qui détecte en moins de 12 heures un antigène spécifique de la maladie. Qui plus est, ce test simple à mettre en œuvre détermine aussi la gravité de l'infection.

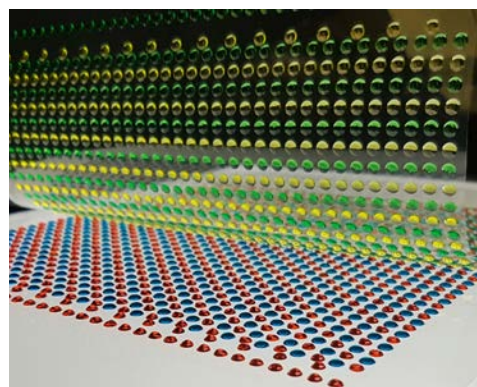
TECHNOLOGIE

ÉLECTRICITÉ BIO-INSPIRÉE

L'anguille *Eletrophorus electricus* peut générer une tension de 600 volts et un courant de 1 ampère. Thomas Schroeder, de l'université du Michigan, aux États-Unis, et ses collègues se sont inspirés des cellules de cet animal pour mettre au point un assemblage d'hydrogels générateur d'électricité.

Dans les cellules de l'anguille nommées électrocytes, la production d'électricité est assurée par la circulation asymétrique d'ions entre les milieux intra et extracellulaires. Pour créer une décharge, un stimulus nerveux commande l'ouverture de canaux membranaires spécifiques : des ions Na^+ pénètrent d'un côté des cellules pendant que des ions K^+ sont relargués dans le milieu extracellulaire. Il se constitue une distribution hétérogène de charges qui se traduit par une différence de potentiel électrique entre les deux membranes opposées de chaque électrocyte. Mis en réseaux par milliers, les électrocytes génèrent globalement un choc électrique capable d'étourdir des prédateurs ou des proies.

Afin d'imiter ce mécanisme, Thomas Schroeder et ses collègues ont utilisé quatre types d'hydrogels : un premier est très concentré en ions Na^+ et Cl^- , un deuxième ne l'est que très faiblement, le troisième ne laisse circuler que les cations (ions chargés positivement), et



Inspirés des cellules de l'anguille électrique, des hydrogels placés sur des films transparents génèrent de l'électricité.

le quatrième, à l'inverse, ne laisse passer que les anions (chargés négativement).

En mettant en contact ces hydrogels d'une façon appropriée, les chercheurs ont reproduit la structure et le comportement des électrocytes. Et en accolant leurs électrocytes artificiels, ils ont généré une tension globale de 110 volts. Ils espèrent utiliser cette source d'énergie souple et biocompatible pour des implants médicaux. Quelques difficultés restent néanmoins à surmonter : la recharge du dispositif, comme pour une batterie, et la densité énergétique, qui est 10 000 fois plus faible que chez l'anguille. ■

MARTIN TIANO

T. B. H. Schroeder et al., *Nature*, vol. 552, pp. 214-218, 2017

ARCHÉOLOGIE

UN RÉSEAU DE FORTS EN SYRIE

La mission géoarchéologique franco-syrienne des « Marges arides de Syrie du Nord » a prospecté entre 1995 et 2002, ainsi qu'en 2010, une zone d'environ 7000 kilomètres carrés à l'est de Hama, bordée à l'ouest des régions très peuplées du Croissant fertile, et à l'est des steppes arides où vivent des nomades. En exploitant ses résultats et des photographies aériennes ou satellitaires prises depuis 1960, Marie-Odile Roussel, du laboratoire Archéorient (CNRS-université Lyon 2), et trois collègues viennent de décrire un réseau défensif d'une étendue exceptionnelle et datant du II^e millénaire avant notre ère (de 2000 à 1550).

Ce réseau est constitué de près d'une soixantaine de forteresses, fortins et tours qui longent en arc la steppe de Syrie centrale sur une distance nord-sud d'environ 150 kilomètres. Ces



La muraille nord d'une des forteresses du réseau, le site de Qal'at al-Rahiyya, vue vers l'est.

places fortes étaient composées de gros blocs de basalte non taillés, avec parfois des murs de plusieurs mètres d'épaisseur et de hauteur. Souvent édifiés sur des reliefs, ces forts étaient espacés de moins d'une vingtaine de kilomètres, pour assurer la continuité du contact visuel. ■

MAURICE MASHAAL

M.-O. Roussel et al., *Paléorient*, vol. 43(2), pp. 115-163, 2017