

CRÉER DE LA VIE EN LABORATOIRE

Science ou Science-Fiction

Philippe Jeanteur
Université de Montpellier
Académie Nationale de Médecine

philippe.jeanteur@yahoo.fr

26 Janvier 2018

PAS DE DISCONTINUITÉ DE NATURE ENTRE MATIÈRE INERTE ET MATIÈRE VIVANTE

- Mêmes lois physiques, mêmes lois chimiques
- Même structure fondamentale des atomes : Protons, neutrons, électrons
- Mais en proportions différentes : Oxygène, Hydrogène, Carbone, Azote, Phosphore. Métaux : Na , K, Ca
- La Chimie du vivant est essentiellement une chimie organique basée sur des composés carbonés et sur l'eau
- C'est surtout une chimie des macromolécules qu'on appelle des polymères

QUELQUES MISES AU POINT INDISPENSABLES

- Fabriquer de la matière biologique est assez facilement accessible : c'est de la science actuelle
- Est-ce pour autant de la matière vivante ?
- Fabriquer de toutes pièces un organisme vivant est une toute autre histoire : c'est encore de la science-fiction
- Et pourtant elle alimente régulièrement des fantasmes médiatiques

QUE TROUVE-T-ON DANS LA MATIERE VIVANTE QUI NOUS ENTOURE ?

- Quatre familles de grosses molécules (polymères) : acides nucléiques, protéines, corps gras, polysaccharides
- Un grand nombre de petites molécules : métabolites, vitamines, hormones, etc... que nous sommes toutes capables de synthétiser ou d'extraire

LE CAS DES ACIDES NUCLEIQUES ET DES PROTEINES EST PARTICULIER

Ce sont des macromolécules de très grande taille qui contiennent de l'information contenue dans la séquence de leurs constituants :

- Acides nucléiques (ADN ou ARN) : Information génétique non fonctionnelle en elle-même mais transmissible
- Protéines: Information fonctionnelle mais non transmissible. Ce sont les OS de la cellule, affectés à une tâche bien spécialisée

COMMENT FABRIQUER DE LA VIE ?

I. La recette naturelle de « grand-mère »

- Prendre de l'hydrogène
- Mettre au four thermonucléaire :
 - thermostat quelques millions de degrés
 - pendant quelques centaines de millions d'années
 - le temps de fabriquer les atomes de base plus complexes
- Laisser refroidir à $<100^{\circ}$ C pour permettre leur assemblage en petites molécules chimiques
- Cuire à feu doux pendant quelques milliards d'années

COMMENT FABRIQUER DE LA VIE ?

II. La recette artificielle « moderne »

- Fabriquer tous les constituants un par un
- Les grouper en sous-ensembles
- Jusqu'à l'assemblage final
- Un objectif complètement hors de portée

LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLEIQUES EST FACILE

- Tout ADN est formé d'un enchainement de seulement 4 lettres (appelées bases ou nucléotides)
- C'est cet enchainement (séquence) qui porte l'information génétique de l'organisme
- Des appareils ultra-performants peuvent synthétiser à la demande n'importe quelle séquence d'ADN, qu'elle existe ou non dans la nature

LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES EST PLUS COMPLEXE

- Pas seulement parce que ce ne sont plus 4 mais 20 lettres (les acides aminés) qu'il s'agit d'accrocher entre elles selon la séquence de la protéine
- Mais surtout parce que la chaîne linéaire qui sort du synthétiseur doit être repliée en 2, 3 voire 4 dimensions pour devenir fonctionnelle
- Ce point est très délicat car, dans la cellule, ce sont des protéines accessoires qui gèrent ce problème

PUISQUE L'INFORMATION DES PROTEINES EST DEJA CONTENUE
DANS L'ADN, NE PEUT-ON SE CONTENTER DE CETTE SYNTHÈSE
QUI SEMBLE FACILE ?

C'EST BIEN CE QUE NOUS SOMMES CAPABLES DE FAIRE
AUJOURD'HUI

MAIS ALORS QUE NOUS MANQUE-T-IL ?

CARACTERISTIQUES DISTINCTIVES DE LA VIE

- **Croissance** : les cristaux aussi en sont capables
- **Naître et mourir** : les étoiles aussi naissent, meurent, vivent en couple, se cannibalisent. Quant à la définition de la mort, elle est de plus en plus floue...
- **Se reproduire identique à elle-même**
- **Evoluer**

QUELLES SONT LES PROPRIETES MINIMUM D'UN ORGANISME VIVANT ?

- Délimitation par une membrane lipidique
- Métabolisme lui permettant de respirer, de croître, de se reproduire et d'évoluer
- Présence de molécules spécifiques de la matière vivante et porteuses d'information :
 - Acides nucléiques
 - Protéines

LE CAS DES VIRUS (I)

Le virus « minimum », capable d'infecter une cellule contient au moins :

- Une molécule d'ADN ou d'ARN qui constitue son génome
- Celle-ci est recouverte d'un « emballage » protéique qui va à la fois la protéger et lui permettre de pénétrer dans sa cible

LE CAS DES VIRUS (II)

- Un virus est incapable de reproduction autonome en dehors de sa cellule-cible
- Il n'a donc pas tous les attributs d'un organisme vivant

CE QU'À FAIT LE GROUPE DE VENTER

- Point de départ : la plus petite bactérie connue : un mycoplasme
- Définition d'un génome minimum (uniquement les gènes indispensables)
- Synthèse de celui-ci : JCVI-syn 3.0
- Introduction dans une cellule dépourvue de son propre génome
- Obtention d'une descendance

CONCLUSION

- On sait synthétiser artificiellement le génome c'est-à-dire l'information nécessaire à la construction d'un organisme simple (virus ou bactérie)
- Mais pour se réaliser, cette construction doit être confiée à un autre organisme vivant (cellule)
- On est donc loin d'avoir synthétisé un organisme vivant avec tous ses attributs

Fabriquer de la matière biologique c'est de la science

Fabriquer un organisme vivant : c'est de la science-fiction

LES EVOLUTIONS (PROGRES ?) A VENIR

Des horizons immenses mais plus réalistes s'ouvrent déjà en restant au niveau du génome :

- Synthèse de grands génomes
- Modification/Création d'organismes nouveaux
- Nouveaux codes génétiques

SYNTHESE DE GRANDS GENOMES

- Génome humain : le projet HGP-write (G. Church, Harvard)
 - Synthèse complète d'un génome humain d'ici 10 ans
 - Un intérêt controversé
- Reconstitution d'espèces disparues : mammoth
 - La séquence complète de l'ADN de mammoth n'est pas connue
 - Remplacement de séquences d'éléphant par des morceaux de séquence de mammoth (G. Church, Harvard)
 - Gestation par une éléphante
- Immense champ de possibilités chez les plantes avec moins de réserves éthiques

MODIFICATION DE GENOMES EXISTANTS

- Tout repose sur la technologie CRISPR-Cas9 qui permet de modifier, insérer, supprimer, remplacer, n'importe quelle séquence d'ADN
- Et ouvre la voie à la thérapie génique germinale
- Et à la création d'animaux humanisés

THERAPIE GENIQUE GERMINALE (I)

Devant une maladie génétique héréditaire, la thérapie génique somatique guérit le malade

Alors que la thérapie génique germinale pourrait éradiquer le gène malade et donc guérir la descendance

THERAPIE GENIQUE GERMINALE (II)

- Longtemps totalement proscrite car techniquement irréaliste
- La situation est en train de changer radicalement et très vite
- Grâce à la « révolution CRISPR-Cas9 »

SEULES DEUX SITUATIONS SERAIENT JUSTICIABLES DE LA THERAPIE GERMINALE

Celles qui ne peuvent en aucun cas produire de descendant sain ou porteur sain, c'est-à-dire :

- Une affection récessive pour laquelle les deux parents seraient homozygotes malades (mais auraient-ils alors la capacité d'être parents ?)
- Une maladie dominante pour laquelle l'un des parents serait homozygote malade
- Ce sont des cas très rares

Pour tous les autres cas, la solution a priori pourrait être le Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI)

EST-CE POUR AUTANT LA PANACEE ?

- Chacune de ces étapes connaît une fraction significative d'échecs
 - Le nombre d'ovocytes obtenus au départ est limité (5 à 10)
 - Tous ne vont pas commencer leur développement dans le tube
 - Au mieux un ou un petit nombre d'entre eux passeront le test du DPI
 - Une fraction seulement sera implantable
 - Tous les embryons implantés ne vont pas se développer
- Le succès final (un bébé sain) est faible
- La demande de thérapie germinale reste donc significative

OU EN EST-ON AVEC CRISPR-Cas9 ?

- 2015

1^{ère} Correction d'un gène pathogène sur des embryons humains anormaux (3PN) non réimplantables (Chine)

- 2017

1^{ère} Correction d'un gène pathogène sur des embryons humains normaux (2PN) réimplantables mais non réimplantés (Chine et USA)

LES DERIVES POSSIBLES

Les glissements progressifs du fantasme

- Homme augmenté
- Transhumanisme
- Immortalité

CREATION D'ANIMAUX HUMANISES :

Pourquoi ?

- Pour la production d'organes humains (cœur) en vue de greffes :
- Et répondre ainsi à une demande médicale très loin d'être satisfaite
- Le cochon semble particulièrement indiqué :
 - Par sa taille proche de celle de l'homme
 - Par sa gestation relativement courte (4 mois)
 - Par sa relative proximité immunologique avec l'homme

CREATION D'ANIMAUX HUMANISES :

Comment?

- Prendre un embryon de cochon d'un jour
- Grâce à CRISPR-Cas9, substituer une région d'ADN de cochon impliquée dans la production du cœur (par exemple) par la région correspondante de l'ADN humain
- Implanter cet embryon chez une truie.
- 9 mois après (4 mois de gestation + 5 mois de croissance)
- Le cœur du porc adulte serait prêt à être greffé chez l'homme

QUE DIT LA LOI ?

- Pour l'instant, rien. Le cas n'était pas prévu.
- La modification d'embryons humains par introduction de cellules-souche animales est pour l'instant interdite
- Mais ici il s'agit de l'inverse : modification d'embryons de porc par l'introduction de cellules-souche humaines

UNE RECOMMANDATION

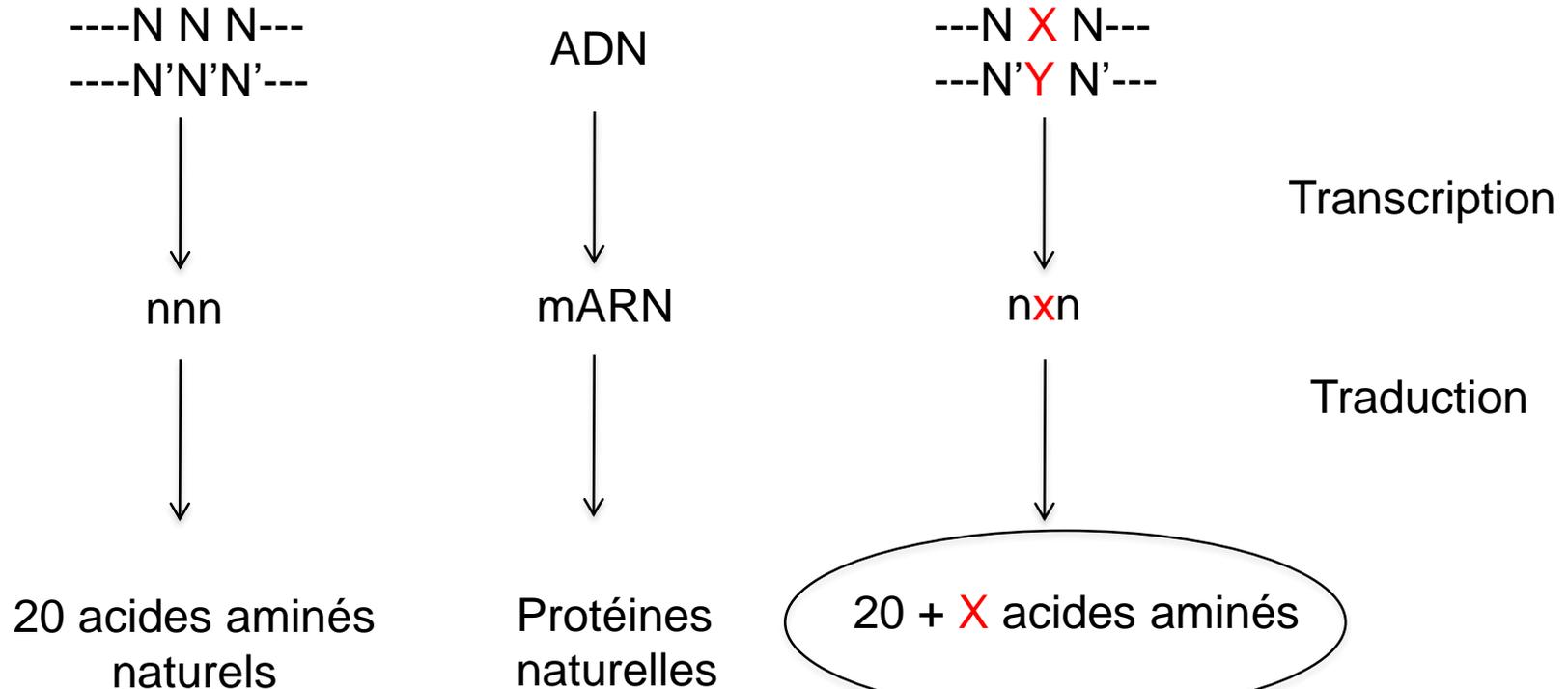
NE BALANCE PAS TON PORC

(Il peut encore servir)

NOUVEAUX CODES GENETIQUES : UNE NOUVELLE AVENUE DE RECHERCHE S'OUVRE

- Enrichir le code génétique de nouvelles possibilités
- Pour introduire de nouveaux acides aminés dans les protéines
- Et créer ainsi une matière vivante entièrement nouvelle

UN NOUVEAU CODE GENETIQUE ?



Création de protéines ne pouvant exister dans la nature

QUID DE LA PENSEE : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ?

- Février 96 : DeepBlue (IBM) bat Kasparov aux échecs
- Février 2015 : DeepMind (Google) apprend à jouer tout seul à 49 jeux classiques
- 2016 AlphaGo (Google) bat le champion de Go
- Décennie 2010 : Voitures sans chauffeur (Google Car et Tesla)

CONCLUSION GENERALE

De tout ce qui a été évoqué, seule la fabrication synthétique d'un être vivant relève de la science-fiction

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Ce diaporama sera disponible sur le site UTT ou en
me le demandant par mail

philippe.jeanteur@yahoo.fr