



energie atomique • énergies alternatives



Heurisko USA

Le 28 juillet 2011,

## COMMUNIQUE DE PRESSE

### A, C, G, ? - Évolution chimique d'un génome bactérien

Une équipe internationale composée de chercheurs de l'*Institut für Biologie* (Freie Universität, Berlin), du CEA (IG/Genoscope – Évry), du CNRS, de l'Université d'Évry, de la *Katholieke Universiteit* (Leuven) et de la société Heurisko (États-Unis) a, pour la première fois, réussi à concevoir une bactérie viable dans laquelle une des quatre bases de l'ADN a été remplacée par un composé analogue synthétique. A terme, la bactérie ainsi obtenue présenterait l'avantage de dépendre de ce composé, absent dans la nature, et ne pourrait ni entrer en compétition, ni échanger de matériel génétique avec les organismes sauvages.

Ce résultat fait l'objet d'une publication intitulée *Chemical evolution of a bacterium's genome* dans la revue *Angewandte Chemie International Edition* du 25 juillet 2011.

L'information génétique de tous les êtres vivants est stockée dans leur ADN qui est composé d'un enchaînement de bases constituant une sorte « d'alphabet du vivant ». Ces bases, au nombre de quatre, sont plus connues sous les lettres A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine). Le projet, coordonné par Rupert Mutzel (Institut für Biologie, Berlin) et Philippe Marlière (Heurisko USA Inc.) et mené expérimentalement par des chercheurs du CEA et de l'Université de Louvain, visait à totalement remplacer, au sein du génome de bactéries appartenant à l'espèce *Escherichia coli* K12, la thymine par le composé 5-chloro-uracile, toxique à forte dose pour les êtres vivants.

Les chercheurs ont mis en œuvre une technologie originale, développée par Ph. Marlière et R. Mutzel, qui permet l'évolution dirigée d'organismes dans des conditions strictement contrôlées. Il s'agit d'un dispositif de culture automatisée de cellules (cf. photo ci-contre) dans lequel de larges populations de bactéries sont cultivées, de façon prolongée, en présence d'un composé chimique toxique à des concentrations sub-létales<sup>1</sup>. Ces conditions de cultures entraînent alors la sélection de variants génétiques tolérant des concentrations plus élevées de ce composé toxique. En réponse à l'apparition de ces variants dans la population cellulaire, le dispositif automatisé adapte la composition du milieu de culture pour imposer une pression de sélection constante.



Dispositif de culture automatisée de cellules, Genoscope. ©C.Dupont/CEA

Ce protocole d'évolution en culture continue, réalisé au Genoscope, a été appliqué à des bactéries appartenant à l'espèce *Escherichia coli* K12 incapables de synthétiser la base naturelle thymine et donc dépendantes de son apport par le milieu de culture. Après environ 1000 générations cellulaires sous ce régime de culture, en présence de 5-chloro-uracile et de thymine en quantité toujours minimale, des descendants de la souche originelle ont été obtenus, capables de croître en la seule présence du composé 5-chloro-uracile. L'analyse de l'ADN de ces bactéries démontre le

<sup>1</sup> Sub-létale : inférieure à la concentration provoquant la mort

remplacement quasi-total de la base T par le 5-chloro-uracile, ainsi que la présence de nombreuses mutations. Les chercheurs vont maintenant s'intéresser à la contribution respective de ces mutations pour l'adaptation des bactéries à l'utilisation d'une base halogénée.

Ce changement radical dans la composition chimique d'un organisme vivant présente un grand intérêt pour la recherche fondamentale. De plus, comme l'explique Ph. Marlière, « ces travaux constituent une avancée importante de la xénobiologie, une branche émergente de la biologie synthétique ». Cette discipline récente des sciences de la vie a pour objectif la conception d'organismes non naturels dotés de capacités métaboliques optimisées pour l'élaboration de modes alternatifs de synthèse. Ces derniers devraient permettre la production de composés chimiques d'intérêt, notamment dans le domaine de l'énergie. Dans cette perspective, les organismes synthétiques, comme ceux sélectionnés ici, présenteraient l'avantage de dépendre, pour la constitution de leur matériel génétique et leur prolifération, uniquement de composés absents dans les milieux naturels. A terme, ils ne pourront ainsi ni entrer en compétition, ni échanger de matériel génétique avec les organismes sauvages et sont voués à disparaître en absence du xénobiotique dont ils dépendent.



Cellules bactériennes d'E. Coli dépendante d'un apport en un des 4 composants universel de l'ADN, la thymine. ©IG/CEA



Les cellules après adaptation à un dérivé non naturel de la thymine (Chloro-uracile). ©IG/CEA

---

#### Référence :

*Chemical Evolution of a Bacterium's Genome*

Philippe Marlière, Julien Patrouix, Volker Döring, Piet Herdewijn, Sabine Tricot,

Stéphane Cruveiller, Madeleine Bouzon, and Rupert Mutzel. *Angew. Chem. Int. ed.* 2011 Jul 25;50(31):7109-14.

doi: 10.1002/anie.201100535

---

#### Référence des équipes :

Dr. P. Marlière, Heurisko USA Inc., Delaware (USA)

J. Patrouix, Dr. V. Döring, S. Tricot, Dr. S. Cruveiller, Dr. M. Bouzon, CEA, DSV, IG, Genoscope, Evry (France)

Prof. Dr. P. Herdewijn, Katholieke Universiteit Leuven, Rega Institute for Medical Research Laboratory of Medicinal Chemistry, Leuven (Belgium)

S. Tricot, Dr. S. Cruveiller, CNRS, UMR Génomique Métabolique and Université Evry Val d'Essonne (France)

Prof. Dr. R. Mutzel, Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie, Freie Universität Berlin (Allemagne)

---

#### Contact presse :

Coline Verneau – 01 64 50 14 88 – [coline.verneau@cea.fr](mailto:coline.verneau@cea.fr)

---