

CRÉATIVITÉ SCIENTIFIQUE : CLONES, HYBRIDES, CYBRIDES, BIOLOGIE DE SYNTHÈSE
la « conquête sur l'inconnu » (Ch. Nicolle)

« Il m'a semblé que l'esprit de découverte était un fait de la vie, un phénomène naturel » (Ch. Nicolle, *Biologie de l'invention*, 1932).

Intr.

Début 2008 : la synthèse complète d'un génome bactérien est annoncée dans *Science* par l'équipe de Craig Venter et Hamilton Smith; onze étudiants franciliens remportent le premier prix du concours iGEM (international Genetically Engineered Machine competition), organisé par le MIT (Massachusetts Institute of Technology, Boston, nov 2007), pour leur invention d'un modèle d'organisme "multicellulaire bactérien". Après l'ingénierie génétique des années 1970, voici l'avènement de l'ingénierie biologique (*biological engineering*).

« We have synthesized a 582970 base pair *Mycoplasma genitalium* genome. This synthetic genome, named *M. genitalium* JCVI-1.0, contains all the genes of wild-type *M. Genitalium* G37 except MG408, which was disrupted by an antibiotic marker to block pathogenicity ... The methods described here will be generally useful for constructing large DNA molecules from chemically synthesized pieces and also from combinations of natural and synthetic DNA segments » (Gibson DG, Benders GA, ... Venter JC, Hutchison CA, Smith HO, 'Complete chemical synthesis, assembly and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome', online *Science Express* 21 Feb 08; *Science*, 29 Feb 2008, 319: 1215-1220).

1. La synthèse comme programme de recherche

Synthèse de l'urée, 1828 (Wöhler). De Lavoisier à Berthelot: naissance de la chimie de synthèse au 19e siècle. Implications ontologiques et épistémologiques : (1) la nature n'est pas saturée (il y a des possibles non actualisés, le naturel inclut le possible), (2) l'investigation scientifique porte sur les possibles, (3) la science est créatrice (techniquement, artistiquement), elle invente des êtres nouveaux. Certaines pratiques biotechnologiques sont très anciennes (art des fermentations: vin, fromage), la bioingénierie naît au 20e siècle. La construction par Paul Berg en 1972 d'une molécule d'ADN hybride, ou 'recombinée', marque le début de l'ingénierie génétique (Debru, 2003, ch. 3). Avec le déchiffrement des génomes, le programme analytique atteint sa limite. Il est relayé au tournant du 21e siècle par une jeune et turbulente biologie systémique (holiste) et/ou constructiviste. Le laboratoire de Brenner réussit en 1984 la synthèse d'un gène codant pour une protéine, et invente en 1989 un système d'information génétique artificiellement étendu (AEGIS: six lettres au lieu de quatre) qui montre à quoi la vie pourrait ressembler, ailleurs...

« La synthèse, procédant en vertu d'une loi génératrice, reproduit non-seulement les substances naturelles, mais aussi une infinité d'autres substances qui n'auraient jamais existé dans la nature. [...] Le domaine où la synthèse exerce sa puissance créatrice est donc en quelque sorte plus grand que celui de la nature actuellement réalisée. » « La chimie crée son objet. Cette faculté créatrice, semblable à celle de l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques » (Berthelot, 1864, p. 18-19 et 1876, p. 275).

« La chimie supramoléculaire présente de multiples connotations; notamment, comme analyse des relations entre molécules, elle forme en quelque sorte une sociologie moléculaire. Les interactions moléculaires y définissent le lien interspécifique, l'action et la réaction, bref, le comportement des individus et des populations moléculaires... » (Lehn, 1980, p. 41).

« L'homme recrée la nature. Avec l'invention technique il va plus loin et introduit dans le monde des êtres qui ne s'y trouvaient pas. [...] L'imagination a transformé le monde. On a pu dire que sans elle nous serions encore des primates dans la forêt. René Boirel écrit: 'L'invention est l'une des caractéristiques principales de la vie' » (Leclercq, 1959, p. 1).

« possibility is more fundamental than existence » (Ghiselin, 1997, p. 301).

« ce que nous enseigne l'histoire de la connaissance est l'accroissement du champ du possible et la décroissance corrélative du champ de l'impossible » (Debru, 2003, p. 77).

« The 1990s was a festival of information about molecules [anatomy]. We were due for a move back to physiology. Systems biology is usually now taken to mean that in order to understand the behavior of a biological ensemble, one needs to study the whole, rather than its isolated parts » (Brent, 2004, p. 1211).

« Synthesis offers opportunities for achieving these goals that observation and analysis do not. The use of synthesis in a way that complement analysis will be a main theme... » (Benner & Sismour, 2005, p. 533).

Berthelot Marcelin, *Leçons sur les méthodes générales de synthèse en chimie organique professées en 1864 au Collège de France par M. Berthelot*, Paris: Gauthier-Villars, 1864. La synthèse chimique, Paris: Germer, Baillière & Cie, 1876.

Lehn Jean-Marie, *Leçon inaugurale, Chaire de chimie des interactions moléculaires*, Paris: Collège de France, 1980.

Leclercq René, *La création scientifique. Complément au Guide théorique et pratique de la recherche expérimentale*, Paris: Gauthier-Villars, 1959.

Debru Claude, avec la collaboration de Pascal Nouvel, *Le possible et les biotechnologies*, Paris: PUF, 2003.

Cello J et al, 'Generation of an infectious virus in the absence of natural template'. *Science*, 2002, 297: 1016-1018.

Brent Roger, 'A partnership between biology and engineering', *Nature Biotechnology*, 2004, 22 (10): 1211-1214.

Benner Steven A & Sismour A. Michael, 'Synthetic biology', *Nature Reviews / Genetics*, 2005, 6: 533-543.

2. Clones, chimères, hybrides, cybrides

Agriculture et élevage emploient des techniques de croisement entre espèces ou variétés différentes (mulet, bardot). La biologie du développement, et la mise au point des méthodes de la procréation médicalement assistée, ont depuis une trentaine d'années suscité des discussions autour d'une série de problèmes qu'un rapport britannique explicite (HFEA 2007). La fusion de cellules humaines et animales est largement utilisée dans la recherche, elle a été l'une des techniques utilisées pour la cartographie du génome humain. La création d'un hybride par fécondation d'un oeuf de hamster par spermatozoïde humain est un test classique de la fertilité masculine (le développement est arrêté après la première division de l'oeuf fécondé). La production d'hormone de croissance humaine par une souris implique le transfert d'un gène humain à l'embryon murin. Les animaux chimériques résultant de l'ajout à un embryon animal de cellules souches humaines permet de tester la pluripotence de celles-ci. Les cybrides, obtenus par transfert d'un noyau dans le cytoplasme d'une cellule embryonnaire d'espèce différente, ont aidé à comprendre le rôle du génome mitochondrial; ils ont aussi permis des essais de clonage d'espèces en voie de disparition. Après une large consultation publique au printemps 2007, l'Autorité britannique a donné permission de créer des cybrides humains pour la recherche, "avec précaution et sous surveillance". Cette technique a été éprouvée en Chine, en utilisant des ovocytes de lapine. Les pays qui interdisent la création d'embryons humains pour la recherche n'ont pas à se poser la question des cybrides.

« There is a strong increase in agreement with creating embryos which contain mostly human and a small amount of animal genetic material in research if it may help to understand some diseases, for example Parkinson's and Motor neurone disease (61% agree compared to 35% who agree with scientists creating an embryo which contains mostly human with a small amount of animal genetic material purely for research) » (HFEA, 2007, Appendix F, Fig 5, S13).).

« If gametes can be termed 'artificial', might children born of these gametes likewise be seen as artificial in some sense? Can a stem cell be a parent? » (Newsom & Smajdor, 2006, p. 186).

« The transplantation of adult human neural stem cells into prenatal non-humans offers an avenue for studying human neural cell development without direct use of human embryos. However, such experiments raise significant ethical concerns about mixing human and non-human materials in ways that could result in the development of human-nonhuman chimeras. This paper examines four arguments against such research, the moral taboo, species integrity, 'unnaturalness', and human dignity arguments, and finds the last plausible. It argues that the transfer of human (brain or retinal) stem cells to nonhuman embryos would not result in the development of human-nonhuman chimeras that denigrate human dignity, provided such stem cells are dissociated. The article provides guidelines that set ethical boundaries for conducting such research that are consonant with the requirements of human dignity » (Karpowicz, Cohen, van der Kooy, 2005, p. 107).

« Consider work by Yilin Cao and colleagues (1997), in which researchers evaluated whether a polymer template could be used to grow cartilage in the shape of a 3-year-old child's auricle. In order to provide a hospitable environment for the cartilage to form, the template was inserted under the skin on the back of a mouse. Pictures from this experiment showed a small mouse in a Petri dish with what appears to be a fully formed human ear on its back. These pictures have been used by anti-biotechnology organizations to elicit negative aesthetic reactions... » (Streffer, 2005, p. 351).

« Any child who knows that her genetic parents were two men, or one man and two women, would know she is different. But knowing about this difference need not harm her - unless, of course, we tell her the difference is deviant » (Johnston, 2007, p. 30).

HFEA (Human Fertilisation & Embryology Authority), *Hybrids and Chimeras. A report on the findings of the consultation*, UK, Oct 2007.

Human Tissue and Embryos (Draft) Bill, UK Department of Health, 2007 (online).

'Regulating Reprogenetics', Essays by Furger F & Fukuyama F, Fosset JW, Fleck LM, Robertson JA, Johnston J, *Hastings Center Report*, 2007, 37 (4): 16-31.

Karpowicz P, Cohen CB, van der Kooy D, 'Developing non-human chimeras in human stem cell research: ethical issues and boundaries', *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 2005, 15 (2): 107-134.

Newson AJ & Smajdor AC, 'Artificial gametes: new paths to parenthood?', *J Med Ethics*, 2005, 31: 184-186.

Streffer Robert, 'At the edge of humanity: human stem cells, chimeras, and moral status', *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 2005, 15 (4): 347-370.

3. Le biologie de synthèse (synthetic biology)

Premiers congrès mondiaux: MIT Boston 2004, Berkeley 2006, Zurich 2007; le prochain à Hong Kong, oct 2008. Une discipline émergente aux pouvoirs divins (Morton), ou le simple prolongement du génie génétique en génie biologique (Szybalski) ? « Life is what we make it » (Nature, 2005). Diversité des approches (ingénieurs vs. théoriciens). Objectifs en vue: simplifier, standardiser, routiniser des montages biologiques (interrupteurs, calculateurs); construire des organismes (bactéries, levures) producteurs de carburants (biofuel, éthanol), ou sécréteurs de médicaments (contre le paludisme), ou fabricants de nouveaux matériaux (caoutchouc, textiles), ou détecteurs de polluants (arsenic), ou chasseurs de cellules malades (cancer, HIV), ou capables de dégrader des contaminants dans le sol (pesticides). Risques et soucis: protéger la collectivité contre toute dissémination (accidentelle ou intentionnelle) d'organismes pathogènes, éviter la privatisation des nouvelles formes de vie (brevets), définir une politique de recherche lisible et démocratiquement débattue à l'échelle de la planète.

« We want to demonstrate what the heck life is by constructing it » (Steen Rasmussen, in: Holmes, 2005).

« When asked by interviewers [Daily Telegraph, May 27, 2006] if they are playing God, Venter's Colleague Hamilton Smith gives a characteristically hubristic response: 'We don't play' » (ETCgroup, 2007, p. 15).

« A group of MIT engineers wanted to model the biological world. But, damn, some of nature's designs were complicated! So they started rebuilding from the ground up - and gave birth to synthetic biology » (Oliver Morton, 'Life, reinvented', WIREd magazine, Issue 13.01, Jan 2005, online).

« The recent and ongoing interest in synthetic biology is being driven by at least four different groups : biologists, chemists, 're-writers' and engineers » (Endy, 2005).

« Using BioBrick* standard biological parts [BB*], a synthetic biologist or biological engineer can already, to some extent, program living organisms in the same way a computer scientist can program a computer. The DNA sequence information and other characteristics of BB* are made available to the public free of charge currently via MIT's Registry of Standard Biological Parts. Any individual or organization is welcome to design, improve, and contribute BB* to the Registry. For example, in the summer of 2007, over 600 students and instructors at 60+ universities around the world are making, sharing and using BB* as part of the iGEM competition » (the BioBricks Foundation, online bbf.openwetware.org).

« Artemisinin, a sesquiterpene lactone endoperoxyde extracted from *Artemisia annua* L, is highly effective against multi-drug-resistant *Plasmodium*, but is in short supply and unaffordable to most malaria sufferers. Although total synthesis of artemisinin is difficult and costly, the semi-synthesis of artemisinin or .. artemisinic acid, its immediate precursor, could be a cost-effective, environmentally friendly, high quality and reliable source of artemisinin. Here we report the engineering of *Saccharomyces cerevisiae* to produce high titres of artemisinic acid... » (Ro, ... Keasling, 2006).

« There are a small number of projects that try to reduce the genome size of bacteria to a bare minimum (the top-down approach to synthetic organisms). In particular, two organisms have been addressed: *E. coli* and *B. subtilis*. And there is at least one minimal genome project that follows the reverse (bottom up) approach, which is to start with a bacterium that already appears to be stripped down to a bare minimum » (European Commission, 2005, p. 24).

« Fully synthetic or artificial organisms are still science fiction. In terms of artificialness, most examples are still in the range of level 3, where design principles are introduced, but still at a rather basic level, aimed at individual components and pathways » « Synthetic biology represents a shift ... from molecular biology to modular biology. The introduction of the modular approach in biology implies fundamental changes in the type of questions that are supposed to be asked in biology, how these are structured and the answers probed for. Therefore, we can speak of a paradigm shift » (de Vriend, 2006, p. 33, 64).

« Synthetic biology aims to design and build new biological parts and systems or to modify existing ones to carry out novel tasks. It is an emerging research area, described by one researcher as 'moving from reading the genetic code to writing it'. Prospects include new therapeutics, environmental biosensors and novel methods to produce food, drugs, chemicals or energy » (UK POSTnote, 2008).

Holmes Bob, 'Alive! The race to create life from scratch', *The New Scientist*, 12 Feb 2005.

Endy Drew, 'Foundations for engineering biology', *Nature*, 2005, 438: 449-453.

Ro Day-Kyun, ... Keasling Jay D, 'Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast', *Nature*, Apr 2006, 440: 940-943.

European Commission, *Synthetic Biology. Applying Engineering to Biology*, Report of a NEST High-Level Expert Group, Brussels: Directorate-General for Research, EUR 21796, 2005.

de Vriend Huib, *Constructing Life. Early social reflections on the emergent field of synthetic biology*, The Hague: Rathenau Institute, Working Document n° 97, Dec 2006.

Tucker Jonathan B & Zilinskas Raymond A, 'The promise and perils of synthetic biology', *The New Atlantis*, 2006, 12: 25-45.

ETC Group, *Extreme Genetic Engineering. An Introduction to Synthetic Biology*, Canada, Jan 2007, www.etcgroup.org

IDEA League, 'Synthetics: the Ethics of Synthetic Biology', Summerschool, August 2007, The Netherlands.

Selgelid Michael J, 'A tale of two studies. Ethics, bioterrorism and the censorship of science', *Hastings Center Report*, 2007, 37 (3): 35-43.

Serrano Luis, 'Editorial. Synthetic biology: promises and challenges', *Molecular Systems Biology*, EMBO and Nature Publishing Group, 2007, 3: 158.

UK Parliamentary Office of Science and Technology, POSTnote: 'Synthetic Biology', Jan 2008, n° 298.

Concl.

À l'enthousiasme des promoteurs de la biologie de synthèse répond la virulence de ses détracteurs (qui évoquent le danger de bioterrorisme), et la prudence des institutions soucieuses de bonne gouvernance (programme européen SYNBIOSAFE). Certains pensent qu'il faudrait réunir un 'Asilomar 2' (Tucker & Zilinskas), d'autres penchent pour un dispositif d'accompagnement vigilant (ONG) ou d'encadrement (institutionnel, légal). La réflexion sur les enjeux psychosociaux et éthiques (synthétique!) est beaucoup plus avancée que la réflexion proprement philosophique : comment situer dans notre ontologie le vivant artificiel, ou de synthèse?

« At present, synthetic biology's myriad implications can be glimpsed only dimly. The field clearly has the potential to bring about epochal changes in medicine, agriculture, industry, ethics, and politics, and a few decades from now it may have a profound influence on the definition of life, including what it means to be human. [...] Practitioners and policy analysts should begin a wide ranging debate about how best to guide synthetic biology in a safe and socially useful direction without smothering it in the cradle. » (Tucker & Zilinskas, 2006).