

Contenu du site Internet www.biologiedesyntese.fr

1) Introduction

Un nouveau monde s'ouvre à nous : celui de la biologie de synthèse. Elle pourrait apporter des thérapies plus efficaces, des médicaments moins chers, de nouveaux matériaux facilement recyclables, des biocarburants, des bactéries capables de dégrader les substances toxiques de l'environnement.

La biologie de synthèse est un domaine en pleine émergence. C'est l'ingénierie rationnelle de la biologie, son but est de concevoir de nouveaux systèmes biologiques. Elle fera progresser les connaissances du monde du vivant et permettra de développer de nombreuses applications industrielles dans les domaines de la santé, de l'énergie, des matériaux, de l'environnement et de l'agriculture.

La biologie de synthèse compte déjà au nombre de ses succès la mise au point d'un système de diagnostic sensible qui permet le suivi chaque année de 400 000 patients atteints du SIDA ou de l'hépatite et la synthèse d'un puissant médicament anti-malaria, l'artémisine.

1bis) Actualités (sur la même page web)

Projet Synthia

Le 20 mai 2010, après 15 ans de travail de 20 personnes et 40 millions de dollars d'investissements, une équipe de l'institut J.Craig Venter (Etats-Unis) a créé la première bactérie contrôlée par un chromosome synthétique.

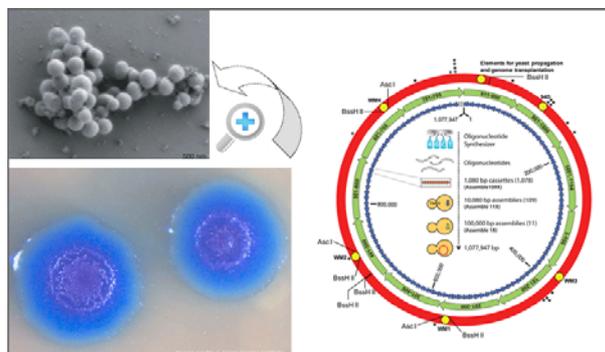
L'équipe a remplacé le génome naturel de la bactérie *Mycoplasma capricolum*, qui peut causer la pneumonie chez la chèvre, par un génome pratiquement identique mais synthétisé en laboratoire. Le génome de cette bactérie consiste en un seul chromosome contenant 1,155 millions de paires de base, il avait été préalablement décrypté et l'information stockée dans des bases de données.

C'est à partir de cette information, contenant la succession des paires de base, que le chromosome artificiel a été synthétisé. Il n'a été que très légèrement modifié par un "filigrane" qui permet de le distinguer du chromosome naturel.

Pour synthétiser le chromosome, on a d'abord réalisé par synthèse chimique plus de 1000 séquences, chacune ayant 1 000 paires de base. Ces fragments ont été assemblés en plusieurs étapes successives ; pour certaines d'entre elles on a fait appel à des techniques de biotechnologie impliquant la bactérie *Escherichia coli* ou à la levure.

Après avoir retiré les enzymes de restriction (protéines qui peuvent couper l'ADN) d'une bactérie *Mycoplasma capricolum* naturelle, les scientifiques lui ont transféré le chromosome artificiel. Il a fallu de multiples essais pour que l'ADN synthétique commence à se répliquer, en même temps que l'ADN naturel disparaissait - probablement détruit par les enzymes de restriction de l'ADN synthétique. De plus, ces cellules modifiées, appelées "Synthia", se sont répliquées et développées. Elles

ont aussi été capables de transcrire leurs gènes en ARN et de traduire ce dernier en protéines. Leurs structure et fonctionnement sont identiques à celles des bactéries naturelles.



Colonies de cellules Synthia (en bas), vues au microscope électronique (en haut) et cartographie de leur génome (à droite).

Cependant, il ne s'agit pas d'une bactérie synthétique mais seulement d'une bactérie contrôlée par un génome synthétique, qui a été assemblé à partir de pièces d'ADN synthétisé, le cytoplasme est celui de la cellule hôte initiale. Cela équivaut à changer le disque dur d'un ordinateur et installer un nouveau système d'exploitation.

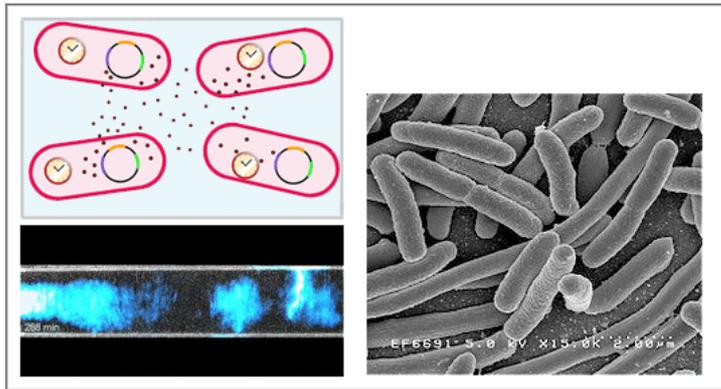
L'étape suivante sera de concevoir un organisme de 2 millions de paires de base, taille qui permet d'envisager des applications en biotechnologies : produire des cellules capables de fabriquer des médicaments, dépolluer les sols ou produire du biocarburant à partir de biomasse non alimentaire.

Synchronisation des régulateurs transcriptionnels d'E. Coli

En janvier 2010, une équipe de scientifiques de l'Université de Californie à San Diego a réussi à synchroniser les horloges moléculaires des bactéries d'une colonie.

Dix ans auparavant, en utilisant des techniques de biologie de synthèse, des chercheurs avaient créé des horloges artificielles dans des bactéries Escherichia coli individuelles. Cette fois-ci, les horloges ont été non seulement construites mais aussi synchronisées dans une colonie de bactéries.

Les bactéries peuvent synchroniser l'expression de certains de leurs gènes par un mécanisme appelé détection du quorum : elles communiquent les unes avec les autres par des messagers chimiques qui les renseignent sur la densité de population de leur espèce ou d'autres espèces, ce qui leur permet parfois d'avoir des comportements symbiotiques. Un des messagers chimiques est l'acyl-homosérine lactone (AHL), petite molécule qui diffuse facilement à travers les membranes cellulaires.



Les bactéries *Escherichia coli* (à droite) ont été modifiées pour disposer d'horloges artificielles synchronisées (en haut à gauche) et pour mettre en évidence leurs oscillations (en bas à gauche).

En utilisant des composants de *Vibrio fischeri*, bactérie luminescente de l'eau marine, et de *Bacillus thuringiensis*, présente dans le sol ou l'eau, les scientifiques ont conçu un système où la molécule d'AHL intervient dans l'expression de deux gènes responsables l'un de la production d'une enzyme qui catalyse la synthèse d'AHL, l'autre de la production d'une autre enzyme qui la dégrade. Ces actions en boucle et antagonistes engendrent des oscillations de la concentration d'AHL. Pour visualiser ces oscillations, on a couplé à ce mécanisme un troisième gène, qui exprime une protéine verte-fluorescente.

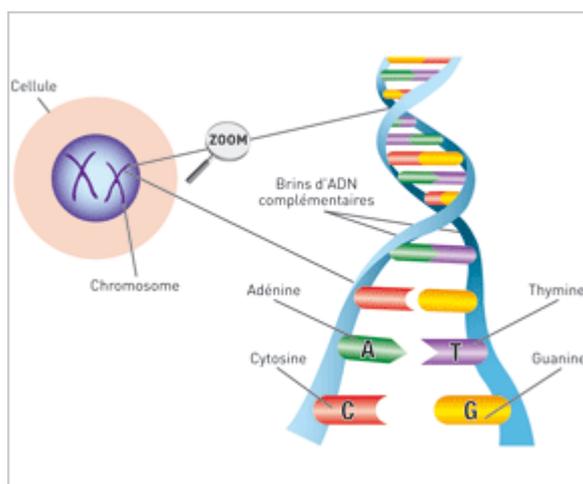
C'est le double rôle de l'AHL - activation des gènes produisant les oscillations et messenger entre les cellules - qui a permis la synchronisation des horloges au sein d'une colonie de bactéries : l'ensemble des ses membres "clignotent" à l'unisson.

Ces recherches permettront de mieux comprendre les cycles veille-sommeil et le rythme de diffusion des hormones dans l'organisme. Elles pourraient trouver des applications dans le traitement des pathologies des troubles du sommeil et des crises d'épilepsie.

Une autre voie possible est le développement d'implants cellulaires capables de produire des hormones comme l'insuline ou d'autres protéines thérapeutiques à des moments précis et à des doses précises. Le patient n'aurait plus à se rappeler qu'il a à prendre tel médicament à telle heure.

2) Notions de base

À la base de tout être vivant se trouve la molécule d'ADN : c'est grâce à elle que les cellules se multiplient, que les organismes se développent et que les caractères génétiques des parents se transmettent aux enfants. La molécule d'ADN est formée de deux brins enroulés en forme d'hélice. Sur chacun des deux brins se succèdent des bases qui se lient entre eux ; ces bases sont de quatre types, complémentaires deux à deux : l'adénine (A) ne se lie qu'avec la thymine (T), la cytosine (C) qu'avec la guanine (G). Ainsi, si un fragment de brin contient la séquence CTAAAGG, la séquence complémentaire sur l'autre brin est GATTTCC.

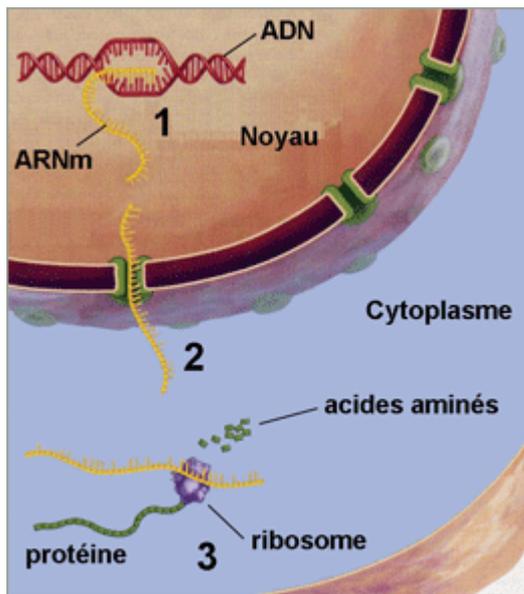


La molécule d'ADN est formée de deux brins enroulés en forme d'hélice sur lesquels se succèdent quatre types de bases complémentaires, liées deux à deux. L'adénine (A) ne se lie qu'avec la thymine (T), la cytosine (C) qu'avec la guanine (G).

Un caractère héréditaire, par exemple la couleur des cheveux, est codé par un gène, qui est un segment bien déterminé de l'ADN. L'ensemble des gènes forme le code génétique, il contient dans le cas de l'être humain 30 000 gènes répartis sur 3 milliards de paires de bases.

Le code génétique joue un rôle important dans la synthèse des protéines. Le gène est copié par un messenger intermédiaire, l'ARN messenger, processus connu sous le nom de transcription. L'ARN migre vers des unités spécifiques appelées ribosomes, où il est traduit en une chaîne d'acides aminés, formant ainsi la protéine correspondante. Par exemple, le gène qui code la couleur des cheveux d'une personne détermine la fabrication de la mélanine, pigment responsable de cette couleur.

Le ribosome lit l'ARN messenger par des séquences de trois paires de bases, chaque séquence est traduite dans un acide aminé (dans le monde du vivant il y en a vingt). Ce dernier est attaché à la chaîne d'acides aminés déjà traduits, de la même façon qu'on attache une perle supplémentaire à un collier de perles. C'est la succession des paires de bases du gène qui détermine l'enchaînement des acides aminés, donc la nature des protéines. Une protéine de taille moyenne contient quelque 300 acides aminés, ce qui signifie qu'on peut fabriquer 20^{300} types de protéines différentes, nombre énorme. Ceci explique pourquoi les protéines, véritables briques élémentaires de l'organisme, ont des fonctions si variées : transport de l'oxygène, contraction musculaire, messenger chimique, structure des tissus. Sans compter l'eau, elles représentent 40 % du poids du corps humain.



Synthèse des protéines : la séquence d'ADN qui correspond à un certain gène est copiée en ARN messager (1). L'ARN messager quitte le noyau et migre dans le cytoplasme où il rencontre un ribosome (2). Le ribosome lit l'ARN messager dans l'ordre de sa séquence et met bout à bout des acides aminés pour former la protéine (3).

Les organismes vivants sont donc constitués d'un certain nombre de composants clés (cellules, gènes, protéines), qui lui permettent de se développer et reproduire. Comprendre comment ces composants interagissent, c'est l'un des buts de la recherche en biologie des dernières décennies, dont un des principaux sujets reste la relation entre l'ADN, l'ARN et les protéines.

L'approche traditionnelle de la recherche biologique a été d'isoler un petit nombre de composants biologiques afin de comprendre leur structure et leur fonction. Mais cette approche réductionniste trouve des limites car les systèmes biologiques sont multi-échelles et multi-niveaux : la plupart des gènes, protéines et autres composants exercent leurs fonctions au sein d'un réseau complexe d'interactions, avec des boucles de rétroaction positives et négatives. En général, une fonction biologique donnée ou une maladie spécifique n'est pas contrôlée complètement par un seul gène et réciproquement, un gène peut déterminer plusieurs fonctions biologiques.

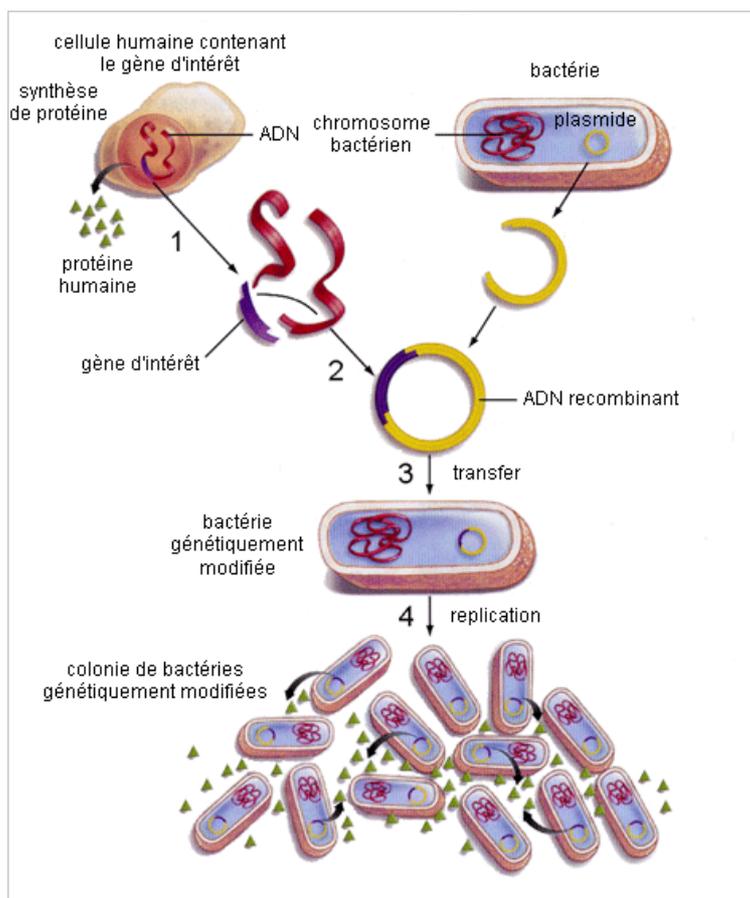
C'est pour comprendre les systèmes biologiques de plus en plus complexes dans leur globalité qu'une nouvelle discipline, appelée biologie des systèmes, a vu le jour. Celle-ci bénéficie des progrès réalisés dans les techniques d'investigation de la biologie moléculaire mais aussi de la modélisation mathématique et de la simulation par ordinateur.

3) Biotechnologie

Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont développé un ensemble de techniques appelées biotechnologies, qui permettent de manipuler et réorganiser les gènes des divers organismes vivants (bactéries, plantes, animaux), principalement dans le but de fabriquer des médicaments.

Par exemple, l'hormone de croissance sécrétée par l'hypophyse joue un rôle crucial dans la croissance et le développement de l'enfant ; sa déficience conduit au nanisme. Initialement, la maladie était soignée par des injections d'hormones extraites des corps de personnes décédées, ce qui rendait ce traitement très cher et risquait de transmettre des maladies.

Grâce aux biotechnologies, le gène codant l'hormone de croissance a été identifié, isolé, puis inséré dans le code génétique de la bactérie *Escherichia coli*. Celle-ci peut se multiplier rapidement et produire cette hormone en grande quantité et sans aucun risque.



Biotechnologie : le gène d'intérêt est isolé à partir du génome humain (1) puis inséré dans le plasmide d'une bactérie (2). Le plasmide modifié est alors transféré dans la bactérie (3), qui se multiplie rapidement en colonie, laquelle produit la protéine humaine d'intérêt en grandes quantités (4).

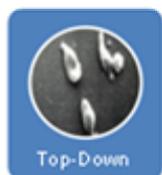
Par des techniques semblables, les biologistes ont fabriqué l'insuline, nécessaire dans le traitement du diabète, le médicament leukine, utilisé dans le traitement du cancer et des infections virales, le vaccin de l'hépatite B et bien d'autres médicaments.

4) Biologie de synthèse

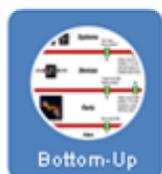
Les méthodes spécifiques aux biotechnologies "classiques" sont artisanales : on extrait un gène spécifique du patrimoine génétique d'un organisme naturel et on le transfère dans un autre organisme, qui peut produire la protéine associée à ce gène avec une vitesse et un rendement supérieur.

C'est en combinant les concepts de la biologie des systèmes, dont le but est de comprendre les systèmes biologiques complexes dans leur globalité, avec les biotechnologies, qui ont des objectifs technologiques, que la biologie de synthèse a vu le jour. Cette dernière vise non seulement la synthèse directe d'un gène par des techniques chimiques, de génie génétique ou spécifiques aux nanotechnologies, mais aussi l'utilisation des méthodes issues des sciences d'ingénieur comme l'informatique ou l'automatique pour concevoir de façon rationnelle de nouveaux systèmes biologiques.

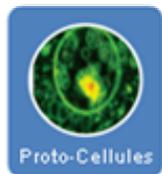
Plusieurs stratégies existent :



L'approche dite "top-down" consiste à modifier un système biologique naturel pour obtenir un système plus simple, plus facile à comprendre et à manipuler. On peut par exemple prendre une bactérie, lui retirer une bonne partie de ses gènes, en ne gardant que le minimum nécessaire à sa survie en conditions de laboratoire, comme c'est le cas du projet "Mycoplasma laboratorium" de l'Institut J. Craig Venter. Un autre exemple est le projet "Synthia", porté par le même laboratoire, où l'ADN naturel de la bactérie a été entièrement remplacé par un ADN synthétique.



La démarche opposée, dite "bottom-up", consiste à définir des briques élémentaires ayant des fonctions bien définies puis à les assembler pour fabriquer des systèmes biologiques sur mesure, comme dans un jeu de lego. Cette stratégie est adoptée dans le cadre du concours de biologie de synthèse iGEM, hébergé par le MIT, auquel participent chaque année un millier d'étudiants.



On peut aller encore plus loin et réaliser des "proto-cellules", vésicules dotées d'une paroi semblable aux membranes des cellules vivantes, qui peuvent absorber sélectivement de petites molécules et les transformer à l'intérieur, grâce à une machinerie cellulaire simple. Les proto-cellules peuvent réaliser diverses fonctions, par exemple détecter et signaler une anomalie de santé, avant l'apparition des symptômes. En particulier, des proto-cellules lancées dans le système digestif et éliminées naturellement peuvent être utilisées comme méthode non-invasive de diagnostic.

Ces démarches sont complémentaires et ont pour but de faire progresser la connaissance du monde du vivant et de l'évolution de la vie, mais ont aussi de nombreuses applications industrielles. La situation actuelle de la biologie de synthèse est semblable à celle de la chimie de synthèse au XIXe siècle. Cette dernière a permis la synthèse de la quinine, de l'aspirine ou des peintures et, au XXe siècle, de nombreux médicaments, fibres synthétiques et matières plastiques. La biologie de

synthèse cherche à exploiter la diversité naturelle et les systèmes biologiques pour produire les médicaments, les biocarburants et les matériaux de demain.

En attendant, plusieurs applications ont été déjà vu le jour :

5) Réalisations



Médicaments

L'artémisinine est un des médicaments efficaces contre les stades avancés de la malaria. Elle est extraite d'une plante utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise, appelée armoise annuelle, coûteuse car son rendement est faible. On peut la fabriquer par des techniques de chimie de synthèse mais le processus reste très laborieux et difficile à industrialiser, en partie à cause de la forme géométrique asymétrique de la molécule.

Utilisant des techniques de biologie de synthèse, on a créé une souche de levure qui produit l'acide artemisinique, précurseur de ce médicament. Son coût est ainsi divisé par deux, la pureté et la disponibilité du produit se trouvent nettement améliorées.



Diagnostique

Des patients atteints du SIDA ou de l'hépatite sont suivis grâce à un outil de diagnostic très performant, qui peut mettre en évidence avec une grande sensibilité des molécules d'acide ribonucléique (ARN) spécifiques à certains virus. L'outil est capable de détecter des concentrations très faibles d'ARN dans une solution à analyser, allant jusqu'à huit molécules.

Pour détecter l'ARN, il faut d'abord le fixer sur un substrat, ensuite lui accrocher un réseau de molécules marquées, visibles en ultraviolet, qui joue le rôle de détecteur. Les composants clés réalisant ces liens sont des sondes de capture formées de deux parties : l'une constituée d'une séquence de nucléotides naturels (adénine, thymine cytosine, guanine) complémentaire à un fragment d'ARN, l'autre constituée de nucléotides artificiels qui élargissent le code génétique, et d'une séquence de nucléotides artificiels positionnée sur le substrat ou sur le détecteur.

Les nucléotides naturels ne peuvent s'apparier qu'avec d'autres nucléotides naturels, les nucléotides artificiels qu'avec d'autres nucléotides artificiels, ce qui rend le système particulièrement sensible.



Biocarburants

Les algues bleues-vertes produisent de faibles quantités d'hydrocarbures. Les gènes responsables de ce processus ont été identifiés et introduits dans le patrimoine génétique de la bactérie *Escherichia coli*. Par des techniques de biologie de synthèse, le métabolisme de la bactérie a été modifié afin de produire des hydrocarbures qui pourront être utilisés comme biocarburants.



Bio matériaux

L'isoprène, utilisé dans la fabrication du caoutchouc, est produit naturellement en faibles quantités par presque tous les êtres vivants (y compris les humains, les plantes et les bactéries). Le gène codant l'enzyme responsable de sa synthèse n'a été identifié que chez des plantes comme l'arbre à caoutchouc, capable de synthétiser le caoutchouc naturel, ressource relativement peu abondante. Des

techniques de biologie de synthèse ont permis de construire un nouveau gène codant cette enzyme, qui de plus, est optimisé pour fonctionner dans un micro-organisme bien choisi. Le but est d'ouvrir une voie biochimique à la fabrication du caoutchouc synthétique, qui est aujourd'hui produit exclusivement à partir du pétrole.



Biorémediation

Des bactéries comme *Rhodococcus Sp.* ou *Pseudomonas putida* peuvent assimiler en petite quantité des dérivés du pétrole ou les dégrader en substances moins toxiques. Cependant, elles préfèrent se nourrir des sources traditionnelles de carbone comme le glucose. Par des techniques de biologie de synthèse, on peut éteindre certains de leurs gènes non essentiels afin de modifier leur métabolisme : en bloquant l'assimilation de sucres, les bactéries sont obligées de ne consommer et dégrader que les produits toxiques.



Détecteurs

Des millions de personnes dans le monde sont empoisonnées à l'arsenic à cause de l'eau qu'ils boivent. Les techniques classiques de détection, fondées sur la fluorescence, sont coûteuses, fastidieuses et nécessitent l'envoi d'échantillons d'eau aux laboratoires.

Par la biologie de synthèse, on a modifié la bactérie *Echerichia coli* pour la transformer en détecteur d'arsenic. La bactérie dispose naturellement d'un système de détoxification qui s'active en présence d'arsenic et de la capacité de dégrader le lactose en acide lactique. Le gène responsable du système de détoxification a été isolé, puis couplé au gène impliqué dans le processus de dégradation du lactose. Ainsi, en présence d'arsenic, la bactérie modifiée produit de l'acide lactique, ce qui augmente l'acidité du milieu qui peut être détectée par un simple test de pH réalisé avec du papier tournesol.

Pour parvenir à réaliser ces applications, la biologie de synthèse doit disposer d'outils puissants.

6) Technologies clés



Le séquençage de l'ADN consiste à lire l'ordre dans lequel se succèdent les quatre paires de base adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T), qui composent l'ADN, dans le but d'identifier les positions et les fonctions des gènes.

La molécule d'ADN est trop grande pour être séquencée en une seule étape. A l'aide d'ultrasons ou par d'autres procédés mécaniques, on la découpe donc de façon aléatoire en parties plus petites, donc plus faciles à lire. Comme au départ on dispose de plusieurs molécules d'ADN, on obtient une multitude de fragments de taille variable, certains ayant des séquences communes. Quand chaque fragment a été lu, les informations sont introduites dans un ordinateur et des puissants algorithmes reconstituent la séquence complète de l'ADN.

Cette technologie est également utilisée pour vérifier qu'une molécule d'ADN réalisée par synthèse a été fabriquée correctement.



La synthèse de l'ADN permet de fabriquer "sur mesure" des molécules d'ADN quelque soit l'ordre des paires de base, qu'elles correspondent à des organismes vivants ou que les séquences n'aient pas d'équivalent dans la nature. La difficulté de cette synthèse augmente avec la taille de l'ADN.

Première étape : on synthétise, par des techniques de chimie organique, des séquences courtes d'une centaine ou d'un millier de paires de base. Ensuite on les assemble, via des enzymes spécifiques, pour former des séquences plus grandes, de taille d'une dizaine de milliers de paires de base. Enfin, l'assemblage final de l'ADN synthétique est réalisé par des techniques de biologie moléculaire impliquant des bactéries. La vitesse de synthèse de l'ADN est limitée par cette dernière étape et d'importants efforts de recherche sont déployés pour l'automatiser.



Produire rapidement et à un coût raisonnable de grandes quantités de fragments d'ADN, réaliser et manipuler des proto-cellules, faire de la microfluidique un outil privilégié de la biologie de synthèse. À l'échelle du micron, les liquides comme l'eau ont un comportement très différent de l'échelle macroscopique quotidienne : comme leur inertie est faible, on peut contrôler avec précision leur mélange et leur circulation pour traiter des séquences d'ADN ou les proto-cellules. De plus, en travaillant avec de faibles quantités de liquide, on limite la consommation des réactifs, ce qui rend les manipulations moins chères.

Particulièrement utile est le laboratoire sur puce, une plaque de verre ou matière plastique avec des microcanaux dans lesquels circulent les liquides et qui réalisent plusieurs opérations complexes (transport, mélange, chauffage, lecture des résultats). En d'autres termes, c'est un dispositif qui "rétrécit" le laboratoire à une puce de

quelques cm², permettant ainsi d'intégrer plusieurs opérations du processus de synthèse de l'ADN ou de la proto-cellule.



Une fois synthétisé, l'ADN doit être "inséré" dans un châssis biologique pour trouver un environnement favorable à son fonctionnement et traduire les gènes en protéines. Si on fait un parallèle avec l'informatique, l'ADN synthétique joue le rôle de logiciel, et le châssis celui du matériel.

Aujourd'hui, on utilise plusieurs châssis naturels, organismes vivants dont on a extrait l'ADN d'origine : la bactérie *Escherichia coli*, hôte de nos intestins ; la levure, responsable de la fabrication de la bière et du pain, ou le bacille inoffensif *B. subtilis*, qui se trouve en abondance dans le sol. Pour un fonctionnement normal, il faut que l'ADN inoculé ne soit pas trop différent de celui du châssis, ce qui limite la versatilité de ces solutions.

C'est pourquoi on cherche à utiliser des systèmes artificiels appelés cellules minimales, qui ne disposent que d'un minimum de composants chimiques leur permettant de fonctionner comme un système biologique. Elles sont plus faciles à contrôler, mais les construire pose de grands défis scientifiques.



Les modèles mathématiques et les outils informatiques sont nécessaires non seulement pour traiter le grand volume d'informations engendré par les opérations de séquençage (le génome humain compte 3 milliards de paires de base) mais aussi modéliser et simuler les interactions complexes entre les composants des organismes vivants, et concevoir et prédire le comportement des systèmes biologiques avant de les réaliser.

Une des spécificités de la biologie de synthèse est qu'elle fait appel à des techniques utilisées dans les sciences de l'ingénieur : on définit d'abord les spécifications (les caractéristiques du système), on passe ensuite à la conception en assemblant des composants standardisés, répertoriés dans les bases de données informatisées. Les étapes suivantes sont la modélisation (nécessaire pour vérifier le fonctionnement de l'ensemble), l'implémentation (réalisation concrète) et les tests de validation (pour vérifier que les spécifications ont été atteintes). Ces cinq étapes peuvent être répétées plusieurs fois et nécessiter la redéfinition des spécifications ou la modification des composants existants ou l'introduction d'autres composants. La conception et la simulation demandent des ressources de calcul particulièrement d'importantes.



C'est une spécificité de la biologie de synthèse. En électronique, pour fabriquer une radio, on assemble différents blocs fonctionnels (circuit d'accord, amplificateurs, oscillateurs, modulateurs) ayant des spécifications bien définies, puis chacun d'entre eux est construit à partir de composants standardisés comme transistors, résistance et condensateurs. La standardisation permet à des constructeurs différents de produire

des composants compatibles. En outre, un étage fonctionnel testé et validé devient à son tour un composant standardisé et peut être utilisé par la suite. De la même façon, on peut concevoir en biologie synthétique des dispositifs et systèmes biologiques standardisés et modulables. Les séquences d'ADN constituent les composants de base, une chaîne de production de protéines est un bloc fonctionnel et ainsi de suite.



Pour éviter la contamination des organismes naturels avec le matériel génétique des organismes issus de la biologie de synthèse, on isole physiquement ces derniers dans des structures de confinement. Il existe néanmoins deux autres méthodes : le confinement trophique, qui consiste à réaliser des organismes synthétiques qui dépendent d'un nutriment que seul le laboratoire peut lui fournir, et le confinement sémantique, qui vise à réaliser des organismes synthétiques dont le codage génétique ou le support de l'information génétique sont différents de ceux des organismes naturels, ce qui empêche ainsi toute interférence. Les confinements trophique et sémantique font actuellement l'objet de beaucoup de recherches.

Dotée de ces puissants outils, la biologie de synthèse ouvrira la voie à des applications médicales et industrielles inouïes, tout comme les nanotechnologies ont conduit à de nombreuses applications dans les domaines de l'électronique ou des matériaux.

7) Applications de demain



Plusieurs médicaments utilisés actuellement sont extraits de plantes ou agissent suivant des principes thérapeutiques spécifiques à certaines plantes médicinales. On pourrait les fabriquer par synthèse ou les améliorer afin de réduire les effets secondaires. Cela peut impliquer une modification du génome de la plante afin de renforcer ses propriétés thérapeutiques et de l'incorporer dans un processus chimique de synthèse. La biologie de synthèse permettrait également de mettre au point des thérapies personnalisées : les médicaments pourraient être réalisés sur mesure, en fonction du génome de chaque patient ou pourraient s'adapter à son organisme.

On traite mieux une infection si on la détecte rapidement, à un stade précoce, avant que les symptômes pathologiques n'apparaissent. On pourrait réaliser par biologie de synthèse des détecteurs d'infections : lorsque la bactérie pathogène pénètre dans l'organisme, elle déclenche une chaîne de réactions biochimiques produisant une protéine fluorescente, visible en éclairage ultraviolet. Ce système pourrait être utilisé pour détecter des bactéries responsables d'infections urinaires ou le staphylocoque doré, réputé avoir développé des résistances aux antibiotiques.

L'ingénierie tissulaire permet de réparer les tissus abîmés. Les grands brûlés reçoivent des transplants de peau fabriquée par des techniques de croissance artificielle. Des fractures délicates sont réparées en insérant des matériaux qui servent d'échafaudage à la reconstruction de l'os : les cellules osseuses adhèrent à l'échafaudage, s'y fixent, se développent et le remplacent progressivement. Des cartilages peuvent également être reconstitués par ces méthodes. Mais les techniques actuelles ne permettent pas de bien contrôler la forme exacte de la croissance. Grâce à la biologie de synthèse, on pourrait fabriquer des échafaudages "intelligents", capables de mieux guider la croissance du tissu, et même étendre ces techniques d'ingénierie tissulaire à la reconstruction d'organes.



Le bioéthanol est utilisé comme carburant pour les véhicules ou comme additif à l'essence pour réduire les émissions nocives. C'est un alcool issu de la fermentation des sucres contenus dans la matière végétale. Ce processus a lieu grâce à certaines bactéries naturelles, mais son rendement reste relativement modeste. La biologie de synthèse permettra d'améliorer la fermentation et d'utiliser comme matière première des plantes modifiées génétiquement, qui produiront tout au long de l'année.

Une autre voie consiste à développer des bactéries ou des champignons pouvant synthétiser des alcools plus lourds, donc plus énergétiques, comme le butanol. Ces nouveaux microorganismes, réalisés par biologie de synthèse, pourraient survivre dans le butanol, ce qui n'est pas le cas des bactéries naturelles comme *Escherichia coli* ou des champignons comme la levure. Enfin, les mêmes techniques seront appliquées afin de produire à partir d'huiles végétales du biodiesel, carburant moins polluant que le diesel classique.

En même temps, on continuera à améliorer les microorganismes capables de synthétiser directement l'hydrogène par photosynthèse, ce qui éviterait d'utiliser les sucres ou la cellulose comme matières premières, donc de préserver les cultures agricoles alimentaires.



On peut synthétiser déjà de la soie d'araignée, matériau très léger et très résistant. Par des techniques de biotechnologie classique, le gène de l'araignée produisant la soie a été isolé, puis introduit dans le génome d'une chèvre. Les cellules sécrétant du lait produisent aussi de la soie, il suffit alors de le récolter et d'en extraire ce matériau. La biologie de synthèse peut en principe fabriquer des séquences d'ADN n'existant pas dans la nature, ce qui ouvre la voie à l'élaboration des nouveaux matériaux de demain, plus performants, moins chers, plus écologiques.

La coquille des mollusques est un matériau composite par excellence : de petites plaques de substances minérales comme le calcaire sont emprisonnées dans une maille élastique de protéines, ce qui donne à la coquille des propriétés de dureté et de résistance exceptionnelles. On espère alors synthétiser les gènes responsables de ces structures pour pouvoir produire ces matériaux à des dimensions plus grandes et à plus grande échelle.

Les polymères et les matières plastiques sont des matériaux très utilisés aujourd'hui. Ils sont produits à partir du pétrole et, en général, ne sont pas biodégradables. Les techniques de biologie de synthèse permettront de fabriquer de nouvelles matières plastiques à partir des végétaux, qui pourraient en outre être biodégradables.



Sur le modèle du biocapteur qui détecte l'arsenic dans l'eau potable, on développera d'autres dispositifs capables de détecter des substances toxiques (dioxine, dérivés chlorurés), des métaux lourds (cadmium, mercure) ou d'explosifs (TNT) dans l'environnement. Ultérieurement, on couplera le biodétecteur avec des bactéries génétiquement modifiées capables d'assimiler ou de dégrader ces produits toxiques, pour dépolluer les sols.

Les émissions de dioxyde de carbone sont les principaux responsables du réchauffement climatique. La biologie de synthèse pourrait développer des systèmes de photosynthèse artificielle, capable d'assimiler avec un très bon rendement le dioxyde de carbone et de le convertir en matière végétale.



Le développement de nouvelles technologies géniques en agriculture est étroitement lié au développement de nouvelles sources écologiques d'énergie. La biologie de synthèse permettra de réaliser de nouvelles plantes, qui serviront de matière première dans la production de biocarburants. Celles-ci auront un rendement de culture bien plus important et pourront être transformées plus efficacement en carburant.

La culture de ces plantes pourrait être optimisée pour s'adapter aux conditions difficiles et complexes de l'environnement, dans la perspective d'un changement climatique, notamment dans les pays les plus peuplés en voie de développement.

Enfin, les pesticides traditionnels chimiques pourront être remplacés par d'autres substances biologiques, dont l'action sera bien plus spécifique et qui, après avoir rempli leur fonction, se dégraderont dans le sol.

Comme toute nouvelle technologie, la biologie de synthèse soulève optimisme et enthousiasme, mais aussi inquiétude et méfiance.

8) Innovation responsable



Un des objectifs de la biologie de synthèse est la création de formes de vie nouvelles, ce qui soulève naturellement des questions éthiques sur la responsabilité de l'homme à fabriquer la vie artificiellement. La possibilité de l'homme d'agir sur sa propre espèce, de modifier l'évolution naturelle du monde du vivant ne font qu'augmenter cette responsabilité.

Des organismes de synthèse, comme des virus ou d'autres agents *pathogènes*, pourraient être fabriqués à des fins malveillantes, ce qui pose de nouveaux défis en matière de biosécurité. Cette situation est d'autant plus sérieuse que les technologies de biologie moléculaire sont à la portée d'un nombre croissant de personnes : on trouve sur Internet des informations concernant les techniques de biologie moléculaire et la structure des virus, il existe des entreprises qui proposent de synthétiser des séquences d'ADN sur commande à des prix de plus en plus accessibles, il est apparu des groupes d'amateurs de biologie de synthèse opérant dans des environnements non-académiques, appelés "biohackers".

Au-delà de la dissémination volontaire d'organismes de synthèse dans l'environnement, il y a un risque de rejet accidentel, qui pourrait avoir des effets négatifs sur l'environnement et sur la santé. En raison de la versatilité des techniques de biologie de synthèse, il se peut que les organismes de synthèse soient radicalement différents des organismes naturels et donc aient des comportements inhabituels et imprévisibles. Cependant, les techniques de biologie de synthèse permettent de concevoir, modéliser et caractériser un organisme de synthèse avant de l'avoir réalisé. Cette connaissance préalable, même si elle n'est pas parfaite, permet d'anticiper un éventuel comportement non souhaité.

Par sa nature multidisciplinaire (biotechnologie, électronique, logiciel), la biologie de synthèse pose des questions difficiles concernant la protection de la propriété intellectuelle, en particulier la brevetabilité des gènes ou du logiciel. En outre, protéger par brevet des bio-composants standardisés pourrait freiner les travaux de recherche ultérieurs dans le domaine.

Enfin, autre sujet sensible, qui n'est d'ailleurs pas spécifique à la biologie de synthèse : le contrôle de cette technologie par un petit nombre de grands groupes industriels qui, invoquant le droit de la propriété intellectuelle, pourraient passer outre les réglementations.

Ces perspectives suscitent de vives inquiétudes et il appartient à la société de peser les bénéfices et les risques pour décider de la voie à suivre pour développer le domaine de la biologie de synthèse. En attendant, plusieurs actions sont envisageables : mettre au point des contrôles concernant les séquences d'ADN sensibles, des systèmes de protection pour les personnes travaillant en laboratoire, des règlements de traçabilité des produits, des moyens pour que le grand public soit informé en toute transparence,

des comités d'éthique pour s'interroger sur l'opportunité de développer ce domaine scientifique et technologique.

Ces problèmes, qui relèvent plus de décisions politiques et de société que de choix scientifiques et techniques, ne sont d'ailleurs pas spécifiques à la biologie de synthèse. Pour assumer ses décisions et juger les choix technologiques, le citoyen doit avoir une culture scientifique. En conséquence, il est important qu'il puisse accéder aux moyens d'information, disposer d'une formation appropriée et participer à des débats publics sur le sujet.

9) Ressources

Repères chronologiques :



- 1953 : J. Watson et F. Crick découvrent la structure en double hélice de l'ADN, support de l'information génétique de tout être vivant ;
- 1972 : H. Khorana et ses collaborateurs réalisent la synthèse d'un gène pour la première fois, un ARN de transfert de la levure (77 paires de base) ;
- 1975 : conférence d'Asilomar, où des biologistes, médecins et avocats ont discuté les dangers potentiels de l'ADN recombinant et formulé des recommandations pour la réglementation de cette technologie ;
- 1977 : mise au point des méthodes de séquençage de l'ADN : dégradation chimique (A. Maxam et W. Gilbert) et synthèse enzymatique (F. Sanger) ;
- 1978 : séquençage du premier génome, le virus PhiX174 ;
- 1995 : séquençage du génome de la première bactérie Haemophilus influenzae ;
- 2000 : séquençage du génome humain ;
- 2003 : synthèse en 14 jours d'un virus phiX174 (5 386 paires de base) par des chercheurs de l'Institut Venter ;
- 2004 : Synthetic Biology, première conférence internationale sur la biologie synthétique, au MIT ;
- 2005 : L. Y. Chan, S. Kosuri et D. Endy synthétisent en le redessinant un bactériophage T7 ;
- 2005 : première compétition internationale de biologie synthétique iGEM ;

Sites consacrés à la biologie de synthèse :

<http://syntheticbiology.org>



<http://igem.org>



Sites éducatifs en biologie moléculaire :

www.snv.jussieu.fr/bmedia/sommaires/gbm.html



www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/genetics_cell.html



www.bioclips.com



<http://publications.nigms.nih.gov/insidethecell/index.html>



Rapports sur la biologie de synthèse :

Synthetic Biology: Applying Engineering to Biology, Report of a NEST High-Level Expert Group, Commission Européenne 2005
(http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf)



Synthetic Biology: scope, applications and implications, The Royal Academy of Engineering, Royaume-Unis, 2009
(www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf)



Extreme Genetic Engineering - An Introduction to Synthetic Biology, ETC Group, Canada, 2007
(www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbioreportweb.pdf)



Les Enjeux de la Biologie de Synthèse, Geneviève Fioraso, OPECST, France, 2012
(www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-off/i4354.pdf)



10) Crédits

Rédaction, conception et réalisation :

- **Iarion Pavel** (Conseil Général de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies)

avec la collaboration de :

- **François Kepes** (Genopôle) et

- **François Le Fèvre** (CEA)

Mise en ligne (le 28 mars 2011) :

- l'équipe de science.gouv.fr (**Alexandre Moatti** et **Marie-Laure Lemaire-Crespy**)

Remerciements à **Françoise Roure** pour le soutien apporté au projet, à **Bruno Fouquet** pour la réalisation du bandeau du site et à **Chris Ewels** pour la correction de la version anglaise.

FIN du contenu du site