

DE LA CHIMIE DE SYNTHÈSE À LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

L'avenir de la manufacture est au niveau moléculaire

François Képès

Mots-clés : chimie de synthèse, biologie de synthèse, biologie des systèmes, bio-production, origines de la vie, métagénomique

« Quand la Nature finit de produire ses propres espèces, l'Homme commence, en utilisant les objets naturels et avec l'aide de cette même Nature, à créer une infinité d'espèces. »
[Léonard de Vinci]

INTRODUCTION

Quel domaine récent de la science nous amènera les bienfaits suivants durant la première moitié du ^{xxi}^e siècle ?

- ▶ Une nouvelle génération de médicaments et vaccins permettra une médecine mieux ciblée et plus personnalisée et réactive.
- ▶ Des méthodes améliorées permettront de régénérer ou greffer nos organes malades ou blessés, sans problème de compatibilité.
- ▶ Une part de l'énergie qui nous chauffera et nous transportera viendra de biocarburants fabriqués à partir de résidus agricoles et ménagers.
- ▶ Les végétariens par choix philosophique auront la possibilité de consommer une viande de synthèse agréable de goût et de texture, évitant ainsi des régimes parfois insatisfaisants sur le plan diététique.

Réponse : la biologie de synthèse.

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE : UNE DÉFINITION RAPIDE

Nous sommes nombreux à appeler de nos vœux une chimie et des méthodes de production industrielle plus soucieuses de l'environnement, ou une médecine plus douce et plus personnalisée. Parmi les approches susceptibles de répondre à une partie de ces vœux, la biologie de synthèse occupe une place de choix. En effet, la biologie de synthèse offre dans plusieurs secteurs des solutions innovantes et respectueuses de l'environnement. Citons des médicaments, vaccins et diagnostics améliorés ; des techniques novatrices en médecine régénérative ; de nouveaux outils pour réhabiliter les sols pollués ou traiter l'eau ; des carburants et matières plastiques avec une empreinte carbone réduite. Alors qu'appelle-t-on « biologie de synthèse » ?

En bref, la biologie de synthèse est l'ingénierie rationnelle de la biologie. Le but de ce domaine récent est de concevoir de nouveaux systèmes inspirés par la biologie, ou basés sur ses composants. Construire un système biologique qui fonctionne comme prévu est une manière de s'assurer que l'on a compris les phénomènes sous-jacents, et en ce sens, la biologie de synthèse permet de faire progresser les connaissances sur le monde vivant. Cependant, l'aspect ingénierial y est dominant, et il s'ensuit que les applications industrielles ne sont jamais loin. Le potentiel économique de ces applications est considérable, puisqu'elles touchent aussi bien à la santé, l'alimentation, l'environnement, l'énergie et les matériaux. Ce large spectre d'applications positionne la biologie de synthèse comme un ample socle technologique et scientifique, plutôt que comme une sous-discipline de la biologie.

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE : TROIS APPROCHES

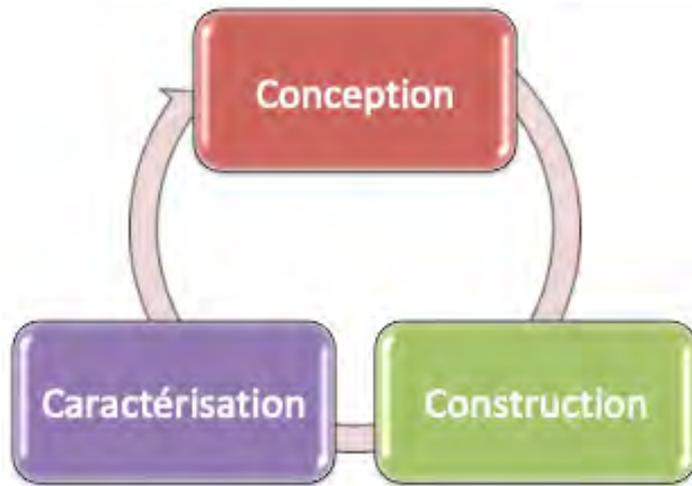


Figure 1 – Les trois « C » des projets en biologie de synthèse.
© François Képès.

Les projets en biologie de synthèse articulent presque toujours les trois temps de la conception, de la construction et de la caractérisation (Figure 1). L'objet est conçu sur la base d'un cahier des charges, puis construit, et ensuite l'objet construit est caractérisé. S'il diffère trop du cahier des charges initial, peut s'intercaler un quatrième temps, dit d'apprentissage, menant à un nouveau cycle complet à trois temps. Et ce jusqu'à satisfaction du cahier des charges.

D'emblée, la biologie de synthèse a rassemblé trois approches, que l'on peut désigner par constructiviste, déconstructiviste et protocellulaire.

L'approche constructiviste et hiérarchique part de bio-briques qui sont des segments d'ADN codant soit une protéine, soit un ARN, soit des séquences régulant la production de ces protéines ou ARN. Au niveau supérieur, ces bio-briques sont associées et organisées en circuits biochimiques. Un aspect essentiel de cette approche est la normalisation des bio-briques et des méthodes de leur assemblage en circuits. Au niveau le plus haut, ces circuits sont enfin intégrés en un système, souvent à l'échelle de la cellule.

Revenons aux circuits biochimiques pour en préciser les contours. Les circuits peuvent être de type métabolique ou régulateur, ou encore mêler ces deux types. Un circuit métabolique permet d'effectuer une suite de réactions biochimiques débutant avec un composé naturel ou bon marché, et s'achevant avec le produit souhaité, un médicament par exemple (Figure 2). Un circuit régulateur permet de déclencher cette production au moment opportun, de la réguler et d'améliorer son efficacité (Figure 3). Il permet aussi de déclencher un circuit métabolique à un moment précis, par exemple en mesurant le temps par un oscillateur périodique qui est un circuit régulateur parmi d'autres.

Une seconde approche dite « déconstructiviste » vise à minimaliser un génome ou une cellule de micro-organisme. Du point de vue fondamental, la réduction du patrimoine génétique permet d'appréhender quels seraient les éléments génétiques minimaux compatibles avec la vie ; cela implique bien entendu de préciser les conditions de cette vie, car ses pré-requis différeront selon que la cellule est autonome ou dépend d'un hôte (par exemple, symbiose ou parasitisme). Du point de vue appliqué, l'objectif général est de mettre au point un micro-organisme

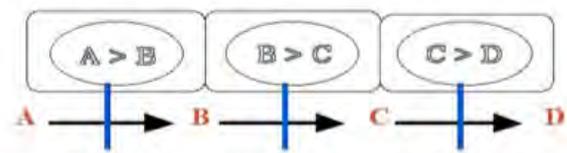


Figure 2 – Circuit métabolique. La petite molécule A, issue par exemple d'un aliment fourni à une cellule, est transformée, en trois étapes, en une petite molécule D, qui pourra servir de brique pour fabriquer des composants de la cellule. Chaque étape est accélérée [catalysée] par une enzyme spécifique, notée « A > B » etc. Dans cet exemple simple, ce sont trois enzymes différentes qui accélèrent les réactions de façon à rendre leur vitesse compatible avec la vie de la cellule ; chacune de ces enzymes est codée par un gène dans le matériel héréditaire. Dans une bactérie naturelle, un circuit métabolique peut contenir un millier de petites molécules et d'enzymes formant ensemble un réseau avec branchements et croisements. © François Képès.

poussant rapidement sur des substrats bon marché et bio-produisant abondamment un composé à haute valeur ajoutée. Pour y parvenir, l'idée est de supprimer du génome d'un micro-organisme les éléments inutiles du point de vue de l'objectif général (par exemple, la machinerie permettant l'utilisation de tel sucre, rendue inutile parce que ce sucre ne sera pas fourni). Au passage, cette réduction de la quantité d'ADN abaisse la charge métabolique de la cellule qui doit le dupliquer avant chaque division. Le résultat est un « châssis », terme de jargon qui désigne le micro-organisme minimalisé prêt à recevoir telle ou telle charge utile selon le projet en cours. Cette charge utile consiste dans les gènes codant les enzymes d'une voie métabolique conduisant au composé désiré, et les éléments régulateurs associés.

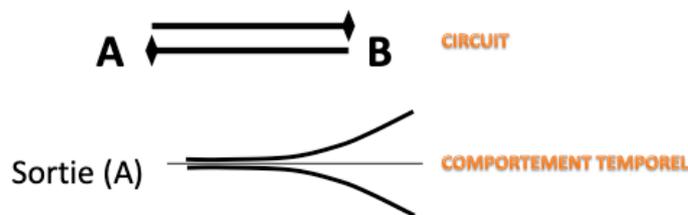


Figure 3 – Circuit régulateur. Les deux protéines A et B inhibent chacune la production de l'autre : une prédominance initiale de A empêche efficacement la production de B, dont la présence va donc aller diminuant. Mais la situation est parfaitement symétrique et si B avait prédominé initialement, A serait allé diminuant. Donc un équilibre stable parmi deux possibles sera atteint : soit A en haut et B en bas, soit B en haut et A en bas. Ainsi ce circuit est équivalent à un interrupteur à deux positions, A et B. Reste la question du « doigt » qui devrait appuyer sur cet interrupteur pour le faire changer de position. Ce « doigt » consiste en une addition non représentée au circuit très simple montré ici : il peut, sous l'influence d'éléments extérieurs, « appuyer » sur A ou B. © François Képès.

Une troisième approche est représentée dans la biologie de synthèse par certains systèmes *in vitro*, comme les protocellules. Il s'agit de liposomes, c'est-à-dire de petites bulles dont l'enveloppe est constituée de lipides, et l'intérieur d'eau. Les liposomes sont les constituants typiques des crèmes hydratantes. En biologie de synthèse, ces liposomes sont sophistiqués et contiennent des éléments, souvent des protéines, qui confèrent à leur enveloppe comme à leur phase aqueuse interne les propriétés souhaitées. Du point de vue fondamental, les protocellules permettent d'étudier une propriété de cellule vivante, en tentant de la reproduire *a minima* ; cela peut servir à étudier l'origine de la vie, ou plutôt une possible origine parmi beaucoup. Du point de vue appliqué, par exemple existent des projets pour cibler et tuer des cellules cancéreuses : le ciblage et l'attachement font appel aux protéines de l'enveloppe du liposome, cependant que ses protéines internes tuent la cellule cancéreuse. Cette approche protocellulaire est souvent à la croisée des chemins entre chimie et biologie de synthèse.

CHIMIE ET BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Les relations entre chimie et biologie offrent de multiples facettes.

Biochimie

La biochimie est la chimie du vivant. Comme telle, la biochimie est depuis longtemps un terrain de chasse pour le chimiste qui apprécie les défis difficiles, au sens où les molécules biologiques sont souvent grandes et complexes. Autrement dit, la biologie a apporté des objets d'intérêt aux chimistes.

Métagénomique

Plus récemment, la biologie a commencé à apporter des outils aux chimistes. Depuis le début des années 2000 en effet, de nouvelles activités catalytiques et de nouveaux synthons (unités de base en synthèse chimique) sont venus s'ajouter à la panoplie chimique grâce à la fouille systématique de données métagénomiques. La métagénomique consiste à séquencer l'ADN de mélanges complexes venant d'un écosystème donné, plutôt que d'organismes appartenant à une seule espèce. Il s'agit par exemple de séquencer l'ADN de notre microbiote intestinal, mélange de bactéries et virus appartenant à de nombreuses espèces. Ou encore de séquencer l'ADN global des organismes qui vivent dans nos usines de retraitement des eaux usées, dans l'espoir d'y découvrir des gènes codant des enzymes (catalyseurs biologiques, généralement des protéines) possédant des activités catalytiques nouvelles.

Biologie de synthèse

Toutefois, le propos de ce texte se situe principalement ailleurs que dans ces approches bien établies. Nous traiterons de trois aspects qui relient, de manière très diverse, la biologie de synthèse à la chimie de synthèse.

Nous adopterons successivement les points de vue de leur développement historique, de leur coopération et de la substitution de la voie biologique à la voie chimique.

Développement historique

La chimie de synthèse et la biologie de synthèse partagent-elles une logique de développement commune ? De la réponse dépendent les conséquences à long terme de l'essor actuel de la biologie de synthèse.

Vers 1850, la chimie analytique triomphe. Les analyticiens sont alors tentés de synthétiser le composé naturel qui les intéresse pour éviter sa pénible purification et pour en augmenter la quantité disponible à fins d'analyse. C'est ensuite un pas assez modeste que de passer de la synthèse de composés naturels à celle de molécules inconnues dans la nature. C'est ce petit pas qui signe l'entrée dans l'ère de la chimie de synthèse. Le programme scientifique de Marcellin Berthelot, publié en 1864 lors de son premier cours au collège de France, prend exactement cette direction. Il promeut dès lors la synthèse comme méthode de recherche en chimie organique, ouvrant la voie à une industrie chimique puissante qui depuis a mis sur le marché près d'un million de composés, dont la plupart n'existaient pas dans la nature.

De manière analogue, c'est vers 1995 que la biologie analytique triomphe, à la période des « - omiques » : génomique, transcriptomique, protéomique, etc. Par exemple, la génomique vise au décryptage total du patrimoine génétique (génome) d'une bactérie, d'une levure puis de l'homme. De même, la protéomique étudie en principe l'ensemble des protéines d'une cellule. C'est cette exhaustivité de l'analyse qui signe l'ère des « - omiques » et donc de la maturité de la biologie analytique. Cependant, accumuler des données exhaustives n'amène pas à une compréhension des phénomènes biologiques. S'ensuit donc une phase visant la compréhension, l'explication scientifique et éventuellement la prédiction : c'est la période de la biologie des systèmes. Ce domaine né vers la fin des années 1990 fait usage de modèles mathématiques qu'il fait « tourner » dans l'ordinateur afin, soit de prédire des phénomènes biologiques, soit de les reproduire pour les comprendre. Ainsi, la biologie des systèmes permet de définir et comprendre les principes qui régissent le fonctionnement du vivant : on parle des principes de *design* du vivant.

Puis très vite, dès 2000, cette exploration des principes de *design* du vivant ouvre la voie à leur exploitation : c'est la période de la biologie de synthèse. Ce domaine débute en construisant des circuits directement inspirés de la nature, puis rapidement s'en éloigne pour mettre au point des circuits biochimiques novateurs.

Le terme « biologie de synthèse », proposé en 2004, établit une analogie avec « chimie de synthèse », une science qui a émergé 140 ans plus tôt. Cette analogie, loin d'être trompeuse, souligne le fait que l'émergence de ces deux sciences procède de mécanismes similaires. Cette analogie pose aussi le développement de la biologie de synthèse comme une tendance de fond, lente et progressive, indépendante de sa dénomination plus ou moins heureuse. Ces prémices suggèrent que la biologie de synthèse, comme c'est le cas pour la chimie de synthèse, mais avec un décalage d'un siècle et demi, ait le potentiel de prendre une importance considérable dans nos modes de vie durant le siècle en cours.

Coopération

Au-delà d'une analogie dans leur développement respectif, quelles sont les interactions opérationnelles entre chimie et biologie de synthèse ? En voici deux exemples de nature différente.

Le diagnostic Versant® commercialisé par Siemens permet annuellement le suivi de 400 000 patients atteints d'une ou deux infections virales (SIDA et hépatite)¹. Ces infections étant traitées, les doses de virus circulant dans le sang des patients sont extrêmement faibles. Ce test diagnostique permet de détecter moins de 10 molécules présentes dans un échantillon sanguin. Or, ce test est basé sur un acide nucléique non naturel, conçu en 2004. Un acide nucléique naturel comme l'ADN est dit « linéaire » car il est constitué d'un enchaînement de petites molécules, comme des perles au long d'un collier. Au contraire, ce test s'appuie sur un acide nucléique non linéaire, comportant des branchements qui sont autant de facteurs d'amplification du signal porté par des balises lumineuses. En réalité, ce sont même deux niveaux d'amplification qui permettent de rendre ce test extraordinairement sensible. C'est donc là un bel exemple de coopération entre une chimie de synthèse inventive et une biologie de synthèse appliquée en santé humaine.

1 Depuis élargi à d'autres infections comme la Covid-19.

Le second exemple fait référence à une suite de réactions, les premières biologiques, les dernières chimiques. La malaria est une maladie qui frappe entre 300 et 500 millions de patients dans le monde. Une molécule, l'artémisinine, est selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le traitement de référence de la malaria. L'artémisinine doit impérativement être utilisée en thérapie combinée avec une ou deux autres molécules pour éviter l'apparition de formes de paludisme qui lui résistent. Il s'agit donc d'un médicament potentiel pour 300-500 millions de patients. L'artémisinine est naturellement produite par une plante, l'armoise annuelle, qui est dans la pharmacopée chinoise depuis 2 000 ans. Comme la production par la plante est variable en quantité et qualité, comme la synthèse par voie purement chimique n'est pas viable économiquement, une approche biotechnologique a été tentée : les gènes codant les enzymes de la plante nécessaires pour cette biosynthèse ont été transplantés dans la levure du boulanger. Cette levure modifiée selon les principes de la biologie de synthèse produit de l'acide artémisinique. L'acide artémisinique est ensuite transformé par photochimie en trois étapes en artémisinine stable en qualité et quantité, à un coût comparable à la molécule issue de l'armoise. Dans ce dernier exemple, on voit clairement la production d'un composé utile articuler des étapes biologiques et chimiques.

Il est hautement probable que cette coopération entre chimie et biologie se développe considérablement pour répondre à la fois aux besoins matériels de nos concitoyens et à leurs préoccupations environnementales.

Substitution

Une tendance claire vise à désormais remplacer certains procédés de chimie traditionnelle par des approches de chimie dite « verte » ou « douce », ou par des approches basées sur la biologie. L'exemple de l'adipate permet d'illustrer ce dernier cas. L'adipate est une petite molécule de première importance, utilisée principalement pour la manufacture du nylon, mais aussi des résines polyuréthane, colles, lubrifiants et agents plastifiants. Actuellement, presque 3 millions de tonnes d'adipate sont produites chaque année à partir de ressources fossiles. Malheureusement, ce procédé crée des gaz à effet de serre et des sous-produits toxiques qui ont le potentiel de polluer l'environnement.

Depuis 1994, plusieurs tentatives ont été menées pour mettre au point une méthode de manufacture de l'adipate par voie biologique. À ce jour, les méthodes de biosynthèse les plus efficaces approchent de la viabilité économique, qui reste évidemment le critère pragmatique du succès. Pour l'une de ces tentatives, la production d'adipate proprement dit requiert en fait la biosynthèse de son précurseur, l'acide glucarique. Ce dernier peut être produit à partir de glucose (le sucre du miel) par un circuit métabolique naturel de la bien connue bactérie du colon, *Escherichia coli*. Cependant, il y a dans ce circuit naturel plus de dix étapes, et une approche de biologie de synthèse a permis de construire un circuit alternatif comprenant seulement cinq étapes, donc plus aisément manipulable et contrôlable.

ASPECTS SOCIÉTAUX ET PHILOSOPHIQUES

De nombreuses réunions, de la plus populaire à la plus savante, pointent vers le sentiment que la biologie de synthèse serait susceptible de modifier le biotope auquel nous appartenons en tant qu'humains. Certains proposent une vision élargie de l'évolution du monde vivant, incluant les artefacts produits par l'homme, par exemple la levure productrice d'artémisinine. D'autres s'interrogent plus largement sur les biotechnologies, tandis que d'autres encore s'intéressent au changement des frontières du vivant qu'engendre la biologie de synthèse. D'autres enfin posent la question de l'attitude humaine vis-à-vis des autres êtres vivants. D'où un questionnement alliant les aspects techniques, sociétaux, philosophiques et éthiques.

L'objectif ici n'est pas de présenter les diverses et riches réflexions de ces dernières années, mais de remarquer que jamais aucun domaine technico-scientifique émergent n'a autant que celui-ci suscité de travaux concomitants issus des sciences humaines et sociales.

La créativité inhérente à ce domaine en expansion a donné lieu à des initiatives citoyennes parmi lesquelles de nombreux laboratoires ouverts de biologie, comme La Paillasse à Paris. Et aussi à une compétition internationale d'étudiants et de lycéens, disputée à Boston (USA) chaque année vers novembre : iGEM.

CONCLUSION

La biologie de synthèse est l'ingénierie rationnelle de la biologie. Son but est de concevoir de nouveaux systèmes inspirés par la biologie ou fondés sur ses composants. Elle fait aussi progresser les connaissances sur le monde vivant.

C'est un domaine techno-scientifique se développant rapidement depuis 2004, et un futur poids-lourd économique. En effet, elle est susceptible de changer totalement notre approche de certaines technologies-clés, ouvrant ainsi la voie à une nouvelle génération de produits, d'industries et de marchés construits sur nos capacités à manipuler la matière au niveau moléculaire.

RÉFÉRENCES

- ▶ Berthelot M., *Leçons sur les méthodes générales de synthèse en chimie organique professées au Collège de France* (Gauthier-Villars, Paris, 1864).
- ▶ Bikard D., Képès F., *Succès de la première équipe française lors de la compétition iGEM de biologie synthétique*, *Médecine/Sciences* 2008 ; 24 : 541-4.
- ▶ Deng Y., Ma L., Mao Y., « Biological production of adipic acid from renewable substrates : current and future methods ». *Biochemical Engineering J.* 2016 ; 105 :16-26.
- ▶ « International Genetically Engineered Machine competition », iGEM.
- ▶ Képès F., *La biologie de synthèse, plus forte que la Nature ?*, Le Pommier, 2011.
- ▶ Képès F., Jester BC, Lepage T., Rafiei N., Rosu B., Junier I., « The layout of a bacterial genome », *FEBS Lett. special issue on synthetic biology* 2012 ; 586 : 2043-8.
- ▶ Képès F., éditeur. Dossier « Biologie de synthèse », *Biofutur* (janvier 2013).
- ▶ Képès F., « Réinventer le vivant. Quels enjeux pour la biologie de synthèse ? », *Pour la Science* n° 440 (juin 2014), page 28.
- ▶ Képès F., « Apport de la biologie de synthèse en agriculture ». In *Chimie et agriculture durable* (EDP Sciences, à paraître), 2022.
- ▶ Paddon CJ et al., « High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin », *Nature* 2013 ; 496 : 528-32.
- ▶ Siemens. Diagnostic Versant©.

François Képès est un biologiste cellulaire et un biotechnologue.

Il est membre de l'Académie des technologies et de l'Académie d'Agriculture de France. Il est co-fondateur du Programme d'Épigénomique (Genopole) et fondateur de l'institut de Biologie des Systèmes et de Synthèse (iSSB – Genopole, CNRS, Univ. Évry) et du master éponyme (mSSB – Université Paris-Saclay et AgroParisTech). Il fut le team leader de la première équipe française iGEM en 2007. Normalien, Docteur ès Sciences, il fut Professeur associé à l'École Polytechnique et au Politehnica de Bucarest, Professeur invité au Collège Impérial de Londres et Directeur de recherche au CNRS.

Auteur de plus de 130 articles ou chapitres scientifiques, et auteur ou éditeur de plus de 25 livres, François Képès a de 2003 à 2018 organisé ou présidé 3-7 manifestations scientifiques internationales par an. Il est éditeur de journaux scientifiques internationaux et expert auprès d'agences de moyen européennes.

Comité éditorial : Danièle Olivier, Jean-Claude Bernier, Grégory Syoen