

De la chimie de synthèse à la biologie de synthèse

François Képès est membre de l'Académie des Technologies et cofondateur de la société Synovance¹ (Figure 1). Il a été professeur associé de biologie à l'École Polytechnique, professeur invité au Collège Impérial de Londres, et directeur fondateur de l'Institut de Biologie des Systèmes et de Synthèse (iSSB² : Genopole, CNRS, Université d'Évry, Figure 2).



Figure 1

Synovance est une société de biologie de synthèse.

Source : Brian C. Jester.



Figure 2

L'équipe de modélisation et ingénierie de l'architecture des génomes, Genopole Évry.

Source : F. Képès.

1. www.synovance.com

2. www.issb.genopole.fr

L'objectif de ce chapitre est de présenter ce qu'on entend généralement dans la communauté concernée par la « biologie de synthèse », et d'essayer de tracer des parallèles entre le développement de la chimie de synthèse et celui bien plus récent de la biologie de synthèse.

Quelques exemples d'applications montreront aussi comment aujourd'hui, dans la pratique, ces deux domaines que sont la chimie de synthèse et la biologie de synthèse sont liés et coopèrent.

1 Qu'est-ce que la biologie de synthèse ?

1.1. Présentation

Une définition très résumée dirait que la biologie de synthèse est l'ingénierie rationnelle de la biologie. Mais l'ingénierie de la biologie existe déjà et s'appelle la biotechnologie, et celle-ci existe au moins depuis Noé avec l'exemple de la fermentation du jus de raisin pour faire du vin avec la levure, même si à l'époque la levure n'avait pas été identifiée !

La nouveauté aujourd'hui est que la biologie de synthèse représente les formes avancées de la biotechnologie et qu'elle a des objectifs appliqués relativement clairs en termes de réduction de l'impact environnemental et de l'empreinte carbone, et de diminution des coûts et délai de mise sur le marché de nouveaux composés utiles pour l'homme.

Le domaine de la biologie de synthèse est complexe, et

plusieurs angles de vue sont nécessaires pour l'appréhender. Notre propos sera de commencer de manière extrêmement simple, puis d'enrichir le débat progressivement.

1.2. Exemples de circuits biologiques

La **Figure 3** schématise un circuit biochimique très simple qui permet fonctionnellement d'opérer comme l'équivalent d'un interrupteur à deux positions, A et B. Son équivalent biologique est représenté par deux protéines, deux molécules qui ont un effet régulateur mutuel. Ici, la protéine A a pour effet d'inhiber la production de la protéine B, et la protéine B, symétriquement, a pour effet d'inhiber la production de la protéine A. Ainsi, si nous supposons qu'au point de démarrage A soit dominant sur B parce que la concentration de A est élevée, A va effectivement et efficacement inhiber la production de B, et comme il y aura peu de B dans le milieu, l'inhibition de la production de A deviendra faible, sa concentration continuera à augmenter, inhibant ainsi encore plus efficacement la production de B, etc.

Avec ce circuit simple, on arrive donc à un effet d'emballement, avec une concentration de A élevée et une concentration de B qui devient très faible. Mais puisque tout ce schéma simple est symétrique, si B avait été dominant au départ, il l'aurait emporté.

Sur la **Figure 3** on retrouve bien les deux positions d'un interrupteur, si A est en haut,

B est en bas, ou si B est en haut, A est en bas.

Bien entendu, l'analogie électrique ou électronique ne tient que jusqu'à un certain point puisque ces molécules régulatrices sont mélangées dans la cellule et qu'il n'y a pas de fils électriques pour les conduire en un certain point.

L'exemple d'un tel interrupteur dans la nature est la différenciation de deux cellules filles provenant de la même cellule mère. Supposons que A se trouve en haut et B en bas dans la cellule mère, qui se divise en deux cellules filles n'ayant pas le même sort ultérieur : par exemple l'une restera peut-être plutôt à l'intérieur, alors que l'autre va pouvoir s'échapper et migrer vers l'extérieur. Des stimuli externes (qui ne sont pas représentés sur ce schéma, mais que nous pouvons imaginer être l'équivalent du doigt sur l'interrupteur) peuvent amener la seconde cellule fille, celle qui s'est échappée, à faire passer B en position dominante.

À partir d'un tel mécanisme, on peut avoir deux cellules filles issues de la même cellule mère, mais l'une avec A en haut et l'autre avec B en haut. Et ainsi, l'une donnera peut-être une cellule du pancréas, tandis que l'autre donnera une cellule du foie, par exemple.

Bien entendu, il est possible de réaliser un tel interrupteur de façon artificielle à l'intérieur d'un circuit biologique plus complexe, un circuit qui pourrait permettre d'obtenir des composés utiles, comme nous le verrons par la suite.

Remarquons que l'exemple choisi est un circuit régulateur puisqu'on régule la production de A ou de B qui sont eux-mêmes des régulateurs.

Il existe aussi des circuits métaboliques producteurs, dont un exemple simple est représenté sur la **Figure 4**. Une petite molécule A, issue peut-être d'un aliment fourni à une cellule, est transformée, en trois étapes, en une molécule D, qui pourra servir de brique pour fabriquer des protéines, de l'ADN ou de l'ARN.

Les trois réactions chimiques du circuit métabolique sont extrêmement lentes naturellement, il faut accélérer ces réactions biochimiques avec des catalyseurs, et il existe à priori un catalyseur spécifique pour chacune de ces réactions. En biochimie, ces catalyseurs sont généralement des protéines qu'on appelle enzymes. 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, et chacune de ces enzymes est codée par un gène dans le matériel héréditaire.

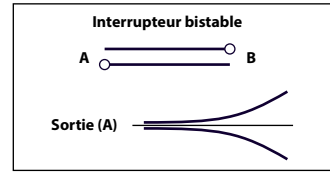


Figure 3

Les deux positions A et B de l'interrupteur peuvent être associées à deux protéines inhibant chacune l'autre : une prédominance de A implique une absence de B, et inversement.

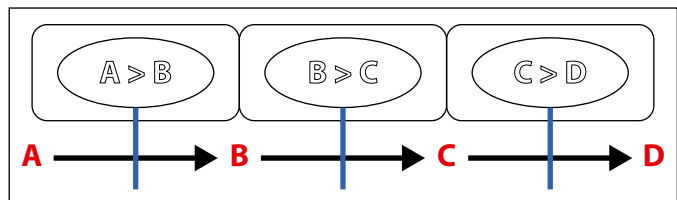


Figure 4

Circuit métabolique producteur : la petite molécule A est transformée, en trois étapes, en une molécule D. Chaque étape est catalysée par une enzyme spécifique, notée « A>B », etc.

Ce schéma simple permet de raisonner sur l'intérêt applicatif des circuits biochimiques.

Le premier serait la production de ce type de catalyseur à peu de frais. Le matériel héréditaire et ces enzymes sont dans une cellule vivante, à laquelle il suffit de donner de l'eau, des sels et un peu de sucre comme source de carbone et d'énergie. Cette source de carbone et d'énergie peut même venir de la photosynthèse chez les algues ou bactéries photosynthétiques. Avec ces ressources, la cellule mère va croître et se diviser en deux cellules filles dotées des mêmes propriétés. Quand on obtient deux cellules filles, on a déjà multiplié par deux la quantité de catalyseurs. C'est ainsi que la croissance exponentielle du nombre des cellules entraîne une croissance équivalente des catalyseurs.

Le second intérêt est la *réduction de l'impact environnemental*. La différence avec la chimie conventionnelle est évidente : en chimie conventionnelle le catalyseur sera souvent un métal rare, précieux, toxique et peu recyclable comme le palladium par exemple ; quand on veut multiplier par deux la quantité de palladium, il faut retourner à la mine et en extraire plus. De plus, alors que le solvant universel de la vie est l'eau, on doit souvent avoir recours en chimie conventionnelle à des solvants organiques, souvent toxiques et difficiles à recycler.

Cette approche permet par ailleurs d'utiliser des ressources

renouvelables pour réduire l'empreinte carbone plutôt que des ressources fossiles comme le pétrole, le gaz ou le charbon. En effet, il est possible d'apporter ici ce qui est le plus cher, c'est-à-dire la source de carbone, sous la forme d'un mélange de sucres pouvant provenir de déchets (déchets domestiques, agricoles ou forestiers), et qui fournissent à peu de frais un substrat.

Pour ces activités, on peut utiliser les résidus de la canne à sucre comme au Brésil par exemple, ou de la betterave comme dans le nord ou l'est de la France. Ces notions se retrouvent dans d'autres chapitres de cet ouvrage *Chimie et biologie de synthèse* (EDP Sciences, 2019), en particulier dans le **Chapitre de M. Delcourt**.

La **Figure 5** montre l'exemple d'un circuit métabolique plus réaliste mais beaucoup plus complexe qui n'est en fait que le métabolisme central du carbone dans une bactérie, qui inclut un millier de réactions (autant d'arcs rouges), chacune catalysée à priori par une enzyme, et donc aussi un millier de points verts représentant les petites molécules qui sont donc modifiées par ces réactions catalysées par ces enzymes.

Il existe des voies linéaires comme par exemple l'usage du glucose (en violet), sucre qui va être dégradé et fournir de l'énergie et de la matière pour construire les macromolécules de la cellule. Mais une grande partie de ce circuit est constituée aussi de voies comportant des branchements.

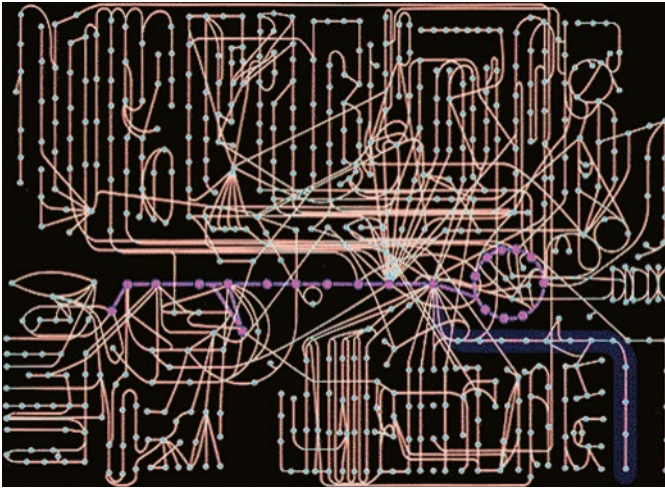


Figure 5

Circuit du métabolisme central du carbone dans une bactérie, composé d'un millier de réactions : les arcs rouges représentent les réactions catalysées par des enzymes et les points verts les molécules modifiées par les enzymes.

Source : F. Képès.

Donc quand on voit la complexité de ce circuit, on réalise que pour concevoir des circuits biochimiques artificiels, il faudra s'aider des outils mathématico-informatiques mis au point par les physiciens, informaticiens et mathématiciens. Apparaît ainsi la multidisciplinarité indispensable à ce type de recherche.

1.3. Différentes approches

La **Figure 6** présente une approche constructiviste et hiérarchique, dans laquelle on part de biobriques, qui sont

souvent des segments d'ADN codant soit une protéine ou un ARN, soit des séquences régulant la production de ces protéines ou ARN. Elles sont associées et organisées en un dispositif artificiel, que ce soit pour réaliser un circuit régulateur ou un circuit métabolique. L'état de l'art est proche de la douzaine de biobriques par dispositif. Un aspect essentiel de cette approche est la normalisation des biobriques et des méthodes de leur assemblage en dispositifs.

Les dispositifs sont ensuite intégrés hiérarchiquement

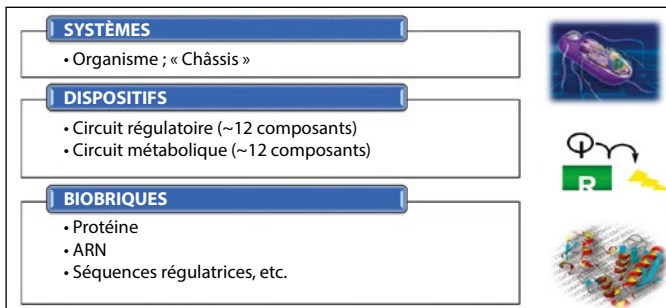


Figure 6

Approche constructiviste de la biologie de synthèse. Les biobriques normalisées sont assemblées en dispositifs, lesquels contribuent à construire un « châssis », selon un schéma hiérarchique.

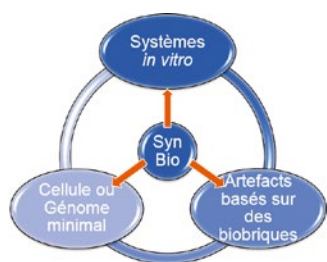


Figure 7

Les différentes approches en biologie de synthèse.

dans une cellule, et on parlera de châssis dans le jargon de la biologie de synthèse pour signifier qu'on veut pouvoir réutiliser une cellule simplifiée de façon à pouvoir y exprimer un circuit métabolique produisant la molécule souhaitée.

Une seconde approche dite « déconstructiviste » vise à minimaliser un génome ou une cellule (**Figure 7**).

Enfin, certains considèrent que certains systèmes *in vitro*, comme les protocellules, relèvent de la biologie de synthèse (**Figure 7**). Il s'agit de liposomes, c'est-à-dire de petites bulles de lipides contenant de l'eau, que l'on trouve typiquement dans les crèmes de beauté. 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. Par exemple existent des projets pour reconnaître et cibler spécifiquement des cellules cancéreuses *via* des protéines de l'enveloppe, et les tuer *via* des protéines internes.

Pour rester dans le domaine médical, le principe du

pavage utilise l'appariement de brins d'ADN pour constituer des boîtes, comme on le voit sur le schéma théorique de la **Figure 8**. La photographie microscopique associée montre la réalisation effective d'une telle boîte. Les deux brins d'ADN s'apparient grâce à des liaisons entre A et T, et entre G et C. Et en associant cette règle de base avec des approches de topologie au sens mathématique du terme, on peut réaliser des pavages bidimensionnels dans l'espace avec des appariements limités de l'ADN sur certaines zones, et des non-appariements ailleurs.

On peut même aller jusqu'au tridimensionnel, comme dans cet exemple de la boîte. Il est possible d'ouvrir ou fermer le couvercle de la boîte à volonté à l'aide d'un signal, qui sera en fait une petite molécule qu'on ajoute ou qu'on retranche.

On peut ensuite mettre des médicaments à l'intérieur de la boîte, puis libérer ces médicaments au moment opportun à l'aide du signal.

Les applications peuvent être très intéressantes en galénique (voir le **Chapitre de P. Couvreur**).

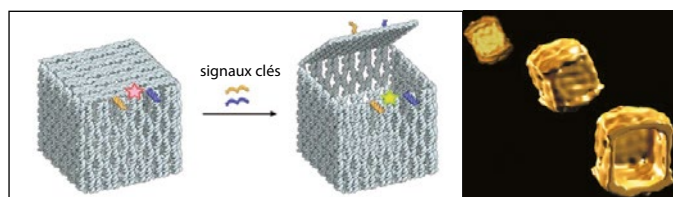


Figure 8

Le principe du pavage : cette boîte cubique de 18 nm de côté avec un couvercle b, constituée de brins d'ADN appariés, est un exemple de pavage tridimensionnel. À droite, des micrographies électroniques de telles boîtes à ADN.

Source : Ebbe S. Andersen, Aarhus University.

2 Développement des méthodes de biologie de synthèse

2.1. Développement historique

Les êtres humains ont chassé et cueilli, et, entre -8 000 et -10 500 ans avant notre époque, ils ont commencé à faire de l'élevage et de la culture. Ils ont alors observé que s'ils pouvaient croiser un aurochs femelle produisant beaucoup de lait avec un aurochs mâle qui provient d'une mère produisant beaucoup de lait, la progéniture pourrait peut-être produire un peu plus de lait.

Des croisements contrôlés de façon de plus en plus précise ont été développés par les éleveurs en particulier. On peut d'ailleurs raconter la même histoire à propos de la culture et du blé par exemple, ou encore à propos des micro-organismes, même si pendant bien longtemps, les gens ne savaient pas qu'ils manipulaient des micro-organismes, mais pouvaient les améliorer de façon pragmatique.

C'est depuis quarante-cinq ans que l'on est entré dans l'ère du génie génétique et des modifications génétiques dirigées et précises.

En 2004 avec la biologie de synthèse, on est entré dans une ère où la conception des modifications contrôlées se fait de façon plus rationnelle, basée sur des modèles mathématiques.

Il est important de noter qu'à chaque fois qu'a eu lieu un tel pas en avant, un tel progrès dans le contrôle de ce que

l'homme réalise, la société humaine a dû trouver un nouvel équilibre avec son biotope. Cette question est très sensible puisqu'en fait l'homme fait partie du monde vivant, du biotope (**Figure 9**).

Rappelons aussi que 140 ans avant que le terme de biologie de synthèse ne soit proposé, lors de sa première leçon au Collège de France en 1864, le chimiste Marcellin Berthelot promeut la synthèse comme une méthode de recherche en chimie organique (**Figure 10**), ce qui a ouvert la voie à une industrie chimique qui aura mis sur le marché près d'un million de composés dont la plupart n'existaient pas dans la nature.

C'est l'exemple d'une recherche au départ plutôt fondamentale qui a finalement conduit à un succès incroyable au niveau industriel avec la pétrochimie du XX^e siècle. La chimie est toujours présente, et encore pour longtemps ; elle est en nous parfois, sur nous et autour de nous !

2.2. Le développement de la biologie de synthèse

La biologie de synthèse, c'est également l'étude de la vie par la voie de la synthèse, comme le promouvait Marcellin Berthelot pour la chimie. C'est-à-dire qu'elle revêt des aspects fondamentaux, car parfois il est plus facile de répondre à une question précise en construisant l'objet plutôt qu'en l'analysant.

On sait par exemple qu'il y a deux possibilités pour expliquer l'universalité du code génétique : soit parce que

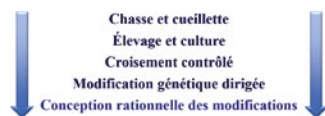


Figure 9

Évolution de l'activité humaine exercée sur le monde vivant.

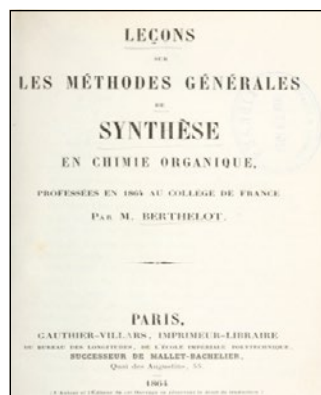


Figure 10

Les méthodes générales de synthèse en chimie organique, M. Berthelot, promeut la synthèse comme une méthode de recherche en chimie organique.

nous avons un ancêtre commun à tous les êtres vivants (hypothèse 1), soit parce qu'il y a une préférence chimique telle qu'il existe une correspondance entre un certain acide aminé et un certain triplet de nucléotides (hypothèse 2).

Un moyen pour choisir entre ces deux hypothèses est de construire un organisme ayant un autre code génétique et de vérifier s'il fonctionne. Cela a été réalisé, et il fonctionne ! Ce résultat privilégie l'hypothèse 1, et non la 2.

Le chercheur (organisme de recherche et universités) va contribuer à la compréhension des phénomènes biologiques par différents moyens. S'il est sensible à la biologie de synthèse, il va tenter de faire progresser la pratique biotechnologique sur les critères d'une ingénierie mature. Contrairement à la chimie (mais aussi à la mécanique et à l'électronique...), la biotechnologie n'est pas encore une ingénierie mature. Pour maturer la biotechnologie, il faudrait améliorer la normalisation et la réutilisation de composants, la hiérarchie de leur assemblage, et bien d'autres notions dont certaines ont été évoquées sur un exemple précédent.

Prenons l'exemple de la normalisation : il faudrait qu'un circuit biochimique, placé dans un autre organisme et un autre contexte, y joue toujours le même rôle, ce qui est loin d'être le cas aujourd'hui, contrairement au cas de l'électronique où la même puce peut être utilisée dans une radio comme dans un détecteur d'humidité.

La **Figure 11** (à gauche) montre que tous ces travaux, très fondamentaux souvent, permettent d'alimenter un socle commun de concepts et de méthodes, indispensables au développement de la biologie de synthèse pour qu'elle puisse s'appliquer à tous les domaines de la biotechnologie : la médecine, l'industrie, la production de composés (voir **Chapitre de R. Spagnoli**), ou l'environnement.

Le retour de l'application vers le chercheur fondamentaliste (qui est symbolisé par la double flèche de la **Figure 11**) se fait au sens où très souvent le monde industriel propose des défis passionnants qui peuvent faire l'objet de travaux fondamentaux tout à fait intéressants, et cette voie a d'ailleurs été montrée par un autre célèbre chimiste qu'est Louis Pasteur.

L'exemple du métabolisme central du carbone dans une bactérie a montré la complexité des circuits biochimiques. La démarche classique de la recherche en biologie de synthèse se place dans le contexte de l'ingénierie et commence par une phase de conception généralement assistée par ordinateur. Cette phase de conception est suivie par la construction, qui fait généralement appel au génie génétique, puis par le test ou la caractérisation de la cellule ou de la nanoparticule qui a été créée et construite (**Figure 11**, à droite).

Généralement, un retour vers la conception est nécessaire, parce que souvent les tests ne sont pas totalement satisfaisants, ce qui prouve bien que cette ingénierie n'est pas encore mature.

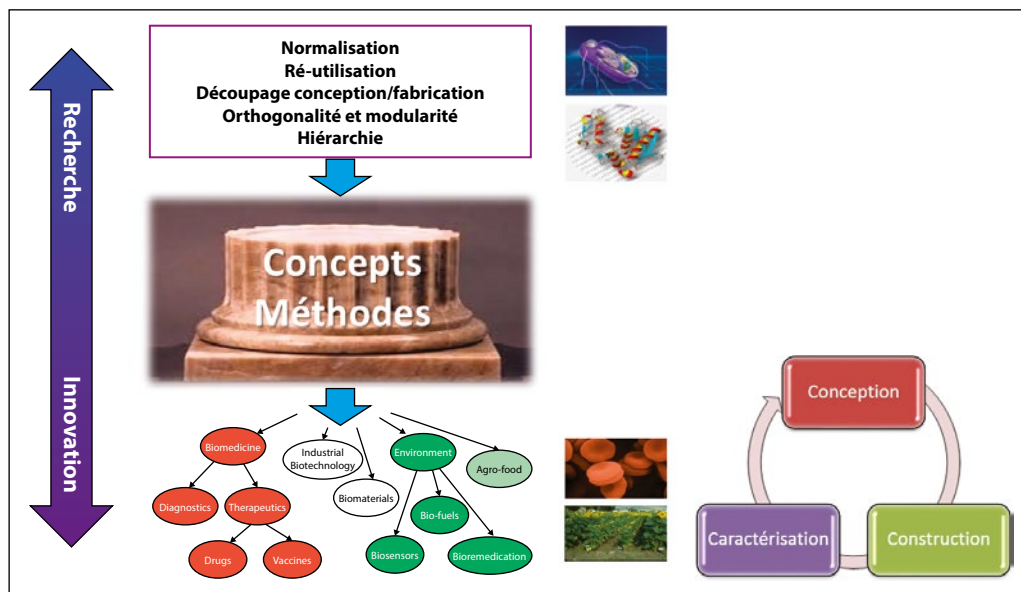


Figure 11

La recherche permet d'alimenter un socle commun de concepts et de méthodes, où se trouve le cœur de la biologie de synthèse. Ces concepts et méthodes sont ensuite mis à profit par les applications biotechnologiques dont certaines mèneront à des innovations, tous secteurs confondus. En retour, les applications offrent des défis fondamentaux à relever.

Pour le futur proche, quels sont les moteurs actuels du développement de la biologie de synthèse (Figure 12) ? Du côté de la biologie, c'est certainement la biologie analytique à grande échelle qu'on regroupe sous le terme de « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique et autres omiques) depuis les années 1995. Mais c'est aussi la robotisation qui permet d'accélérer la fabrication et la caractérisation.

La chimie fournit des méthodes incontournables pour la synthèse d'ADN et d'acides nucléiques exotiques ou non conventionnels. On pourrait aussi citer la synthèse des acides aminés non-conventionnels qui peuvent entrer dans la composition des protéines.

De nombreuses disciplines des sciences de l'ingénieur irriguent le développement de la biologie de synthèse : la microfluidique,

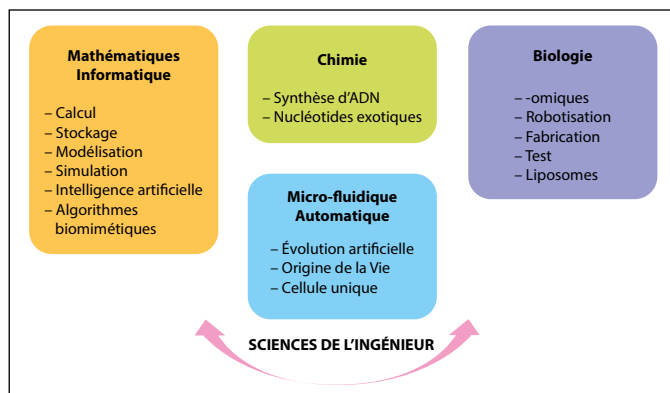


Figure 12

Contributions disciplinaires à l'essor de la biologie de synthèse.

l'automatisme, notamment pour étudier l'origine de la vie (ou les origines de la vie) et l'évolution artificielle. Les mathématiques et l'informatique offrent des outils pour la modélisation et la simulation (voir le **Chapitre de J.-L. Faulon**), l'intelligence artificielle, les algorithmes biomimétiques...

3 Exemples d'applications de la biologie de synthèse

3.1. État de l'art des applications

En 2015, le Woodrow Wilson Center aux États-Unis a présenté en ligne et en accès gratuit une liste de 116 produits ou applications issus de la biologie de synthèse qui sont sur le marché ou sur le point de l'être (**Figure 13**). Sans entrer dans les détails de cette liste, elle montre clairement que le nombre de produits et applications de la biologie de synthèse est actuellement en train de croître de manière exponentielle.

Trois exemples ont été sélectionnés dans cette liste pour

illustrer la variété des relations entre chimie de synthèse et biologie de synthèse.

3.2. Le diagnostic ultrasensible Versant® du sida et des hépatites

Commençons par un diagnostic pour lequel les publications clés datent justement de 2004, l'année où le terme biologie de synthèse a été proposé. C'est un diagnostic appelé Versant®, qui est proposé par Siemens et qui, dans les années qui ont suivi, a permis le suivi individuel de 400 000 patients par an atteints d'infection virale.

Typiquement, un patient atteint du sida, étant immunodéprimé, risque d'attraper assez facilement d'autres maladies comme une hépatite B ou C. Il faut pouvoir distinguer les deux infections, les mesurer séparément, à partir d'un même échantillon de sang d'une part, sans cesser d'autre part le traitement anti-sida du patient, par exemple pour avoir un test plus facilement lisible.

Il faut donc, en cours de traitement, malgré des doses circulantes des ARN viraux extrêmement basses dans le sang, pouvoir néanmoins détecter ces molécules. Un test qui permet de détecter jusqu'à huit molécules par échantillon a pu être proposé aux alentours de 2004, dont voici le principe résumé : le test est basé sur un acide nucléique branché artificiel, appelé « *branched DNA* » (ou « *B-DNA* »), qui permet un double niveau d'amplification ; un pré-amplificateur (en bleu, **Figure 14**) vient se fixer



Figure 13

Le Wilson Center a publié une liste de 116 produits ou applications issus de la biologie de synthèse qui, en 2015, étaient sur le marché ou en étaient tout proches.

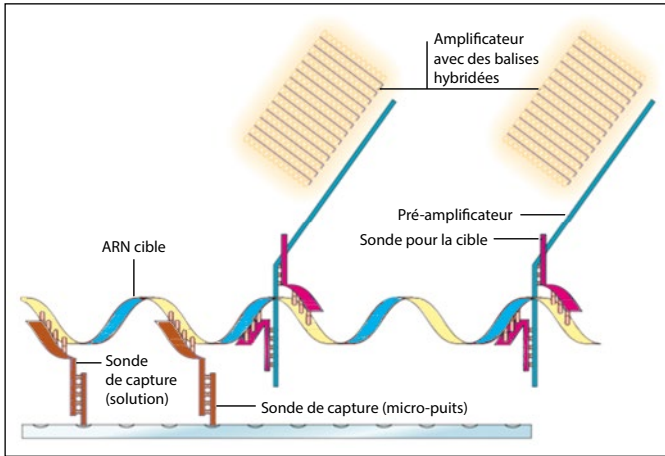


Figure 14

Principe de fonctionnement du diagnostic Versant® : l'acide nucléique branché permet la double amplification permettant de mieux détecter l'ARN viral, même en faible quantité, dans le sang.

spécifiquement sur plusieurs sites de l'ARN viral pour la première amplification, et sur chaque pré-amplificateur est greffé un autre amplificateur possédant un grand nombre de balises lumineuses. On obtient ainsi un signal assez fort ; le reste du dispositif est simplement destiné à réduire le bruit de fond. C'est un chimiste, Steven Benner, qui est à l'origine de ce test maintenant commercialisé. Aujourd'hui ce test Versant® est beaucoup plus différencié et permet non seulement de suivre des infections virales mais aussi d'autres maladies et d'autres marqueurs de santé.

C'est la chimie de synthèse qui a permis de créer cet acide nucléique non-naturel servant de base au dispositif, et c'est un bel exemple de coopération avec la biologie de synthèse.

3.3. Écriture et édition de l'ADN

Le second exemple concerne la synthèse et l'édition de

l'ADN, étape clé et limitante en biologie de synthèse. Sauf exceptions récentes faisant appel à des polymérases à ADN, la synthèse s'effectue par voie chimique. Aujourd'hui, le prix pour synthétiser une base d'ADN est d'environ 0,10 €, que ce soit pour synthétiser de petits morceaux d'ADN (en rouge) ou de grands morceaux d'ADN (en jaune) (Figure 15). Le marché total annuel a été évalué par Rob Carlson (à l'origine de la loi de Carlson, loi exponentielle de décroissance du prix). Ce marché d'environ un milliard de dollars augmente de 7 à 14 % par an. Pour mémoire, la courbe bleue est le prix du séquençage de l'ADN donc de la lecture de l'ADN par base, et il a décliné depuis 1977 de façon quasi exponentielle si on regarde sur le très long terme.

Quand on veut modifier les gènes ou en coder de nouveaux dans un organisme choisi, il faut recourir soit à de petites modifications ponctuelles, soit carrément à la synthèse, l'une ou l'autre

Figure 15

Évolution du prix de la synthèse d'une base d'ADN décrite par la loi de Carlson (ou loi de décroissance exponentielle) et rappel du prix du séquençage de l'ADN. Les chiffres les plus récents datent de 2016. Figure dérivée d'une étude par Rob Carlson.

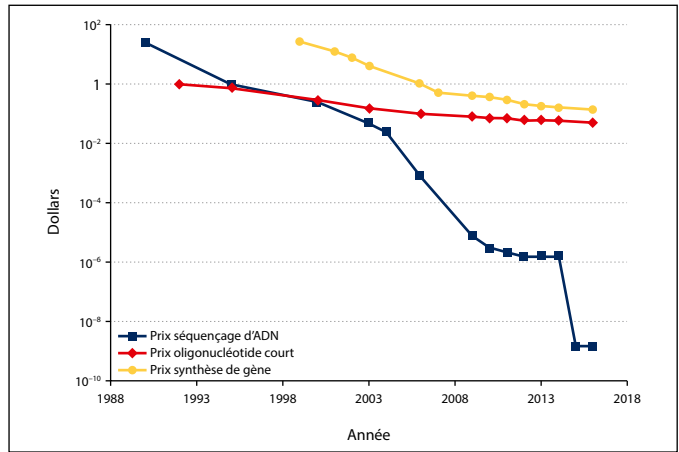
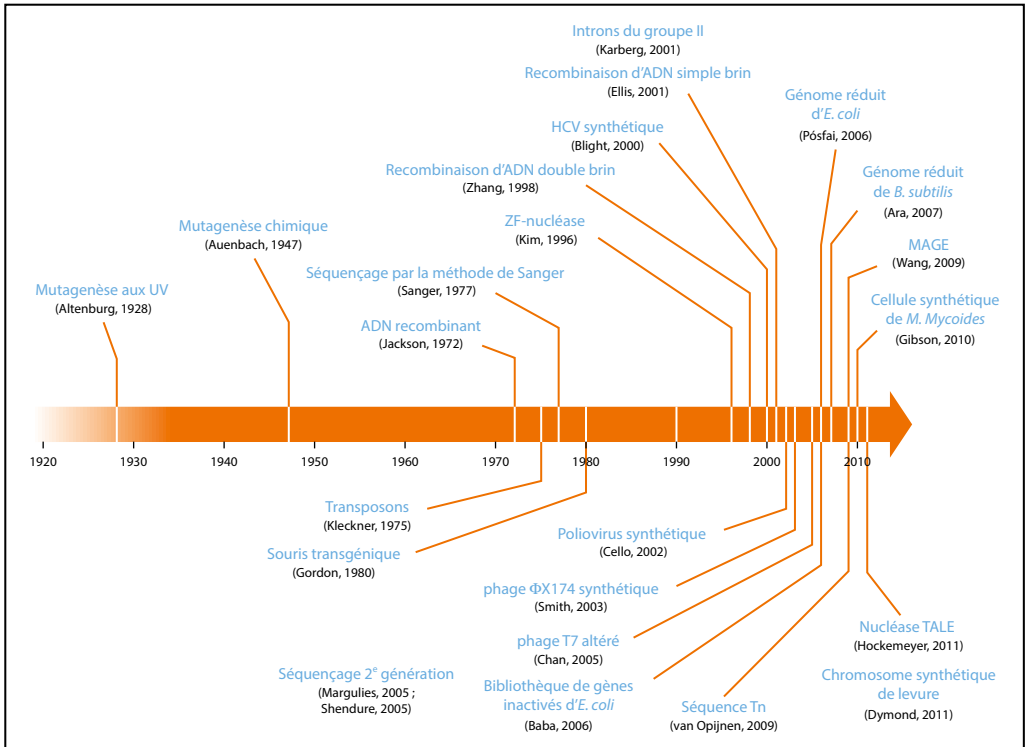


Figure 16

Frise détaillant les différentes façons de travailler sur l'ensemble du génome de 1928 à 2011 : les méthodes pour travailler sur l'ensemble du génome existent depuis 1928 avec la mutagenèse aux ultra-violets.



des approches étant à choisir selon leur coût relatif.

Le schéma complexe de la **Figure 16** indique que les méthodes pour travailler sur l'ensemble du génome existent depuis 1928. En 2012, on a vu arriver un nouveau type de ciseau moléculaire à grand succès qu'on appelle CRISPR-Cas9 (voir le **Chapitre**

de D. Bikard), avec lequel on arrive à diminuer d'un facteur dix environ le coût du découpage précis de l'ADN, et aussi à gagner un facteur cinq en temps. C'est donc un vrai changement en pratique pour le génie génétique, et il y en aura sans doute d'autres. La bactérie de Craig Venter est un mycoplasme dont l'ADN

a été expulsé et remplacé par un ADN entièrement synthétisé par la voie chimique. Cette remarquable performance publiée en 2010 tient à la synthèse et l'assemblage d'environ un million de paires de bases. Le critère est que la bactérie reste viable et continue à se diviser quand on remplace son chromosome naturel par un chromosome de synthèse.

En 2016, la taille du chromosome de synthèse a pu être divisée par deux, tout en gardant une bactérie viable. Les petits génomes résultants portent un demi-million ou un million de paires de bases, alors que beaucoup de bactéries autonomes en ont plutôt cinq millions.

Cependant, dans ce travail, la conception assistée par ordinateur est proche du zéro, car la séquence synthétisée est quasiment copiée de la séquence naturelle d'un mycoplasme proche cousin.

Une approche différente, plus facile à pratiquer avec des bactéries qui ont de gros génomes, consiste à garder le chromosome naturel primaire, qui permet à la bactérie de bien se diviser, et ajouter un chromosome synthétique secondaire de grande taille capable de porter des circuits biochimiques beaucoup plus grands que ce que l'on faisait auparavant (**Figure 17**). C'est notamment ce que nous essayons de faire au sein de la société Synovance, fondée en 2017.

Ici, au vu de la difficulté d'accommoder un grand nombre de gènes en respectant les règles du chromosome

naturel de façon à ce que la bactérie n'évolue pas spontanément vers un rejet du chromosome synthétique secondaire ajouté, l'étape de conception est très importante. L'étape de construction est, elle aussi, importante, et nous avons des méthodes d'assemblage très rapides. Néanmoins nous travaillons sur des tailles dix fois en dessous de celles obtenues par Craig Venter.

3.3. Le médicament Artémisinine

L'Artémisinine est produite naturellement par une plante, l'armoise annuelle, répertoriée dans la pharmacopée chinoise depuis l'an 168. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), c'est le traitement de référence pour la malaria puisque des résistances aux autres traitements sont apparues. Mais il apparaît aussi des débuts de résistance à l'Artémisinine, ce qui est extrêmement problématique et a conduit l'OMS à imposer au maximum le fait que l'Artémisinine soit utilisée en thérapie combinée avec un ou deux autres anti-malarias, de façon à éviter l'augmentation des résistances du parasite à ce médicament.

On est face à un problème très grave qui concerne presque un demi-milliard de personnes sur la planète aujourd'hui, et plus d'un million de personnes décèdent de la malaria chaque année.

Comme la production de la plante était variable en quantité et en qualité d'une année à l'autre, il a fallu chercher

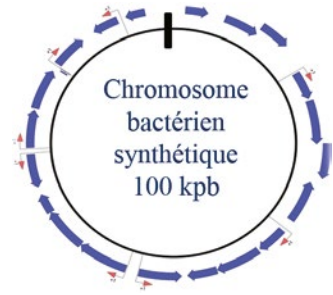


Figure 17

L'alternative à l'approche de Craig Venter est d'ajouter un chromosome synthétique secondaire dans une bactérie pour porter de grands circuits biochimiques synthétiques, cependant que le chromosome naturel est conservé pour porter les fonctions physiologiques de base.

Source : Synovance.

d'autres solutions de synthèse. La synthèse purement chimique est tout à fait possible, mais avec beaucoup d'étapes, avec à chaque étape un rendement qui n'est pas à 100 %. Il en résulte un procédé qui n'est pas économiquement viable, donc qui n'a pas été réalisé. En revanche la biologie de synthèse a permis d'obtenir un produit stable en qualité et quantité, à un coût comparable à celui extrait de l'armoise naturelle.

Jay Keasling a mis au point puis développé la société Amyris Technology aux États-Unis, qui a conduit le procédé par biologie de synthèse au niveau industriel. Une licence a été cédée à Sanofi, mais comme la recherche avait été financée par des fonds de la Bill&Melinda Gates Foundation, Sanofi a dû vendre à prix coûtant.

La production a commencé en Italie en 2013, avec environ cinquante tonnes, puis stoppée en 2017 (on espère transitoirement), pendant la vente de l'usine à UV Pharma (une firme bulgare qui fait partie du consortium Sanofi) ; la production a pu redémarrer en 2018.

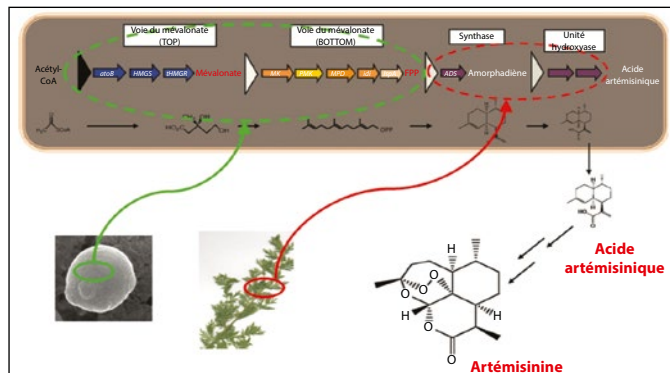
La **Figure 18** résume le principe de la production de l'Artemisinine. On reconnaît un circuit métabolique linéaire qui peut sembler relativement simple, qu'on va produire chez la levure : on reprend et modifie les étapes qui existaient chez la levure et on y ajoute des étapes catalysées par des enzymes venant de l'armoise, qu'il faut transplanter, adapter de façon à finalement aligner onze étapes catalysées menant à l'acide artémisinique. Ensuite, trois étapes, réalisées dans une autre usine, font appel à la photochimie¹ et à la chimie de synthèse pour arriver au produit final, l'artémisinine.

Il semble probable qu'on va connaître de plus en plus souvent des exemples comme celui-ci, dans lequel quelques étapes sont catalysées par une voie chimique et d'autres étapes par une voie biologique en fonction des coûts économiques et environnementaux. Le **Chapitre de R. Spagnoli** explique l'exemple d'une voie biochimique métabolique complexe beaucoup plus en détails.

1. Photochimie : partie de la chimie étudiant les mécanismes utilisant l'action de la lumière.

Figure 18

Circuit métabolique linéaire de la synthèse du médicament Artemisinine par voie de biologie de synthèse.



Aspects sociétaux de la biologie de synthèse

Pour conclure sur certains nouveaux aspects sociétaux de la biologie de synthèse, il faut noter le décollage de ce qu'on appelle parfois la « biologie de garage », avec les biohackers².

Dans de nombreuses villes en Europe, aux États-Unis et ailleurs, et par exemple à Paris (« La Paillasse »), il existe des lieux dans lesquels le citoyen peut amener ses idées et ses bras et trouver quelques instruments pour l'aider à réaliser les constructions qui l'intéressent, pour tester tel ou tel aspect. Certains, dans ces lieux citoyens, vont prendre fierté à développer des machines pour amplifier l'ADN par exemple, ou pour incuber les bactéries, à 10 % du prix pratiqué quand on s'adresse à un fournisseur classique. Ces lieux, notamment Paris, peuvent devenir le point de départ d'une société de biotechnologie.

Un exemple très particulier est celui de Josiah Zayner, qui s'est rendu célèbre en octobre-novembre 2017 en s'injectant dans le bras de l'ADN de synthèse qu'il avait lui-même fabriqué pour modifier le génome de ses cellules musculaires afin d'être plus musclé. Aux dernières nouvelles, il n'était pas plus musclé... mais il allait très bien.

Il existe une compétition internationale³ d'étudiants et de lycéens qui se tient tous les ans vers octobre-novembre à Boston (États-Unis), qui est la compétition internationale des « machines génétiquement ingénierées ». Quarante-cinq pays et des centaines d'équipes furent en lice en 2017. 30 000 personnes sont déjà passées par cette compétition.

2. Biohacker : personne modifiant l'ADN pour étudier les mécanismes, accroître les capacités de la personne concernée, ou en optimiser le génome.

3. igem.org