

La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis

La biologie de synthèse est l'ingénierie de la biologie, une technoscience émergente se développant rapidement, et un futur poids-lourd économique. Sur son versant appliqué et industriel, il est probable que le développement de la biologie de synthèse ressemblera par sa dynamique à celui de l'industrie informatique, mais avec un décalage de trente ans. Son stade actuel évoque en effet celui de l'industrie informatique dans ses tous premiers jours.

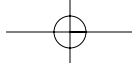
Comme la nanotechnologie, la biologie de synthèse est susceptible de changer totalement notre approche de certaines technologies clés, ouvrant ainsi la voie à une nouvelle génération de produits, d'industries et de marchés construits sur nos capacités à manipuler la matière au niveau moléculaire. Les applications potentielles de la biologie de synthèse se situent principalement dans les domaines de la santé, de l'agro-alimentaire, de l'environnement, de l'énergie et des matériaux. Même si elle a déjà concrétisé des succès, il est trop tôt pour prédire les domaines où se situeront ses applications les plus importantes.

par **François KÉPÈS***

Sur le plan national, la question est donc posée de la nécessité d'investir dans ce domaine afin de jeter les bases intellectuelles et de créer les infrastructures requises permettant de capter une part de la propriété intellectuelle qui est en jeu. Cet article a pour objectif d'attirer l'attention des responsables industriels, politiques et institutionnels sur les développements, les potentialités et les défis de la biologie de synthèse. Il

examinera, en les replaçant dans leur contexte international, les options nationales en matière de développement et de gouvernance de la R&D spécifique à cette nouvelle biologie.

* Directeur, Programme d'épigénomique, Genopole®, CNRS UPS3201, PRES UniverSud Paris



INTRODUCTION

La biologie de synthèse a été définie par le consortium européen Synbiology (1) comme « l'ingénierie de composants et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature, et la ré-ingénierie d'éléments biologiques existants ; elle porte sur le *design* intentionnel de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension de la biologie naturelle ». Si l'accent mis sur l'ingénierie la positionne du côté du versant appliqué de la recherche, la biologie de synthèse en occupe aussi le versant fondamental, comme l'exprime un aphorisme célèbre de Richard Feynman : « Je ne comprends

rarchiquement, créer des dispositifs, des systèmes et éventuellement des organismes. Un autre axe de recherche consiste à modifier un génome naturel (c'est-à-dire l'information héréditaire d'un organisme codée dans son ADN) pour créer de nouveaux systèmes ou pour les utiliser dans des contextes nouveaux : l'on parle alors de réingénierie.

LES SPÉCIFICITÉS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse est un nouveau domaine scientifique et technologique qui s'appuie sur plusieurs dis-



© Sam Ogden/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« Aux États-Unis, où se mène une grande partie de la recherche dans ce domaine, le terme de "biologie synthétique" désigne une recherche combinant la biologie avec les principes de l'ingénierie afin de concevoir rationnellement et de construire des composants d'ADN standardisés et interchangeables, les "bio-briques". Ces composants sont chacun porteurs d'une fonction de base et ils peuvent être assemblés pour hiérarchiquement créer des dispositifs, des systèmes et éventuellement des organismes. » *Stockage de « biobriques » dans un conteneur frigorifique.*

pas ce que je ne peux pas créer » (« *What I cannot create I do not understand* »).

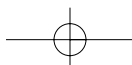
Aux États-Unis, où se mène une grande partie de la recherche dans ce domaine, le terme de « biologie synthétique » désigne une recherche combinant la biologie avec les principes de l'ingénierie afin de concevoir rationnellement et de construire des composants d'ADN standardisés et interchangeables, les « bio-briques ». Ces composants sont chacun porteurs d'une fonction de base et ils peuvent être assemblés pour, hié-

ciplines, dont la biologie, la physique, la chimie, les mathématiques, l'informatique, l'automatique et les sciences de l'ingénieur.

Elle opère généralement en trois phases successives (conception, construction et caractérisation) :

- première phase : conception rationnelle d'un nouveau composant, dispositif ou système biologique, faisant

(1) Synbiology (6^e PCRD) comporte quatre partenaires, au Portugal (SPI), en Allemagne (ATG), en Grèce (CERES) et aux États-Unis (UMBC) : <http://www2.spi.pt/synbiology/>



appel à la modélisation mathématique et à la simulation informatique ; cela permet d'explorer par avance les propriétés de l'objet qui sera construit ; le recours à cette méthodologie, la complexité des objets conçus et la liberté créative vis-à-vis de la Nature (2) sont les éléments qui distinguent la biologie de synthèse du génie génétique ;

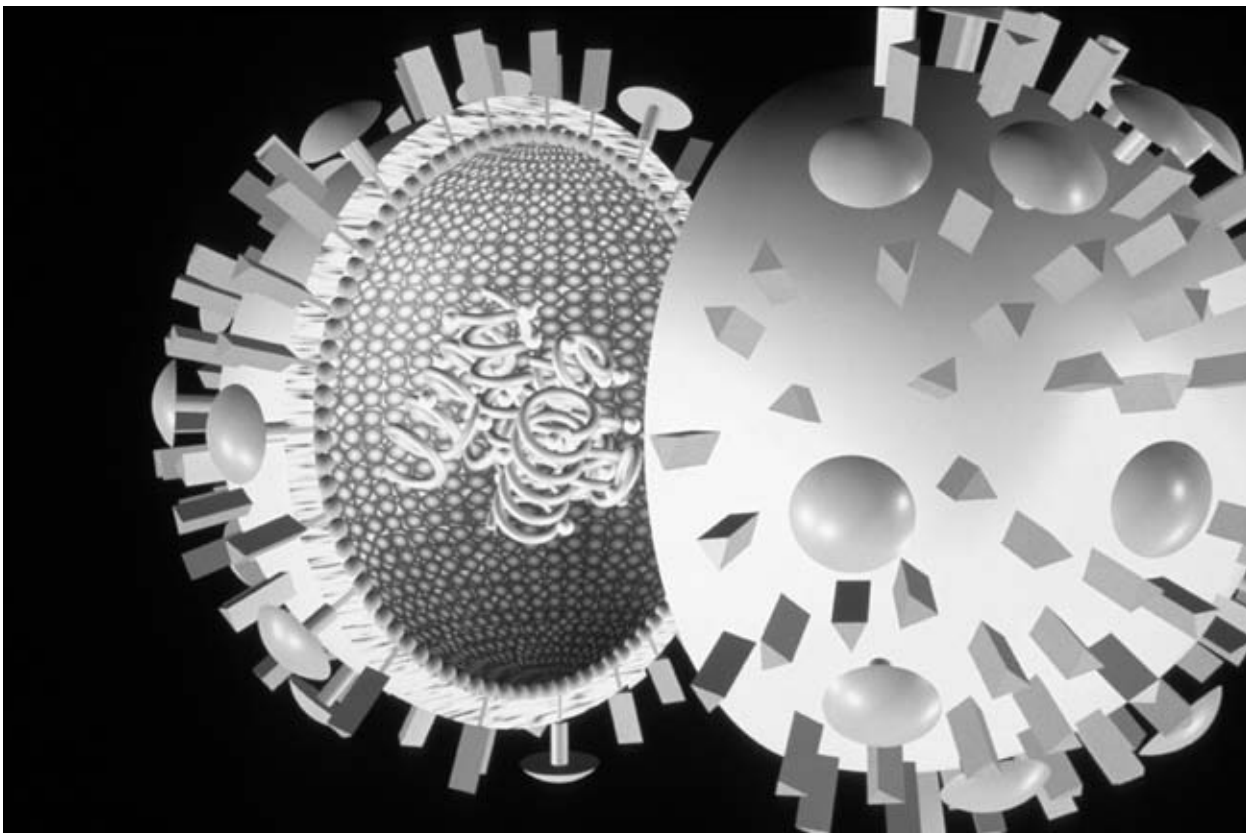
- deuxième phase : construction de l'objet ainsi conçu ; selon les cas, il sera fait appel au génie génétique, à la chimie de synthèse, à la micro- ou à la nanotechnologie, ou encore à une combinaison de ces approches ;
- enfin, troisième phase : caractérisation de l'objet ainsi construit, au moyen de toute méthode adaptée à sa nature.

Malgré sa jeunesse, la biologie de synthèse recouvre déjà trois démarches sensiblement différentes entre elles. La première approche consiste à construire des

PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES

Les progrès – exponentiels – réalisés par les deux technologies clés d'analyse et de synthèse de l'ADN ouvrent la voie à une ingénierie des génomes à grande échelle.

- L'analyse de l'ADN par séquençage permet de révéler le contenu génétique d'un organisme donné ; les progrès réalisés par cette technologie ont permis le succès du Projet du génome humain ;
- La synthèse d'ADN permet de produire des composants génétiques de base. Un génome de virus (comportant quelque 50 000 bases ou nucléotides) peut aujourd'hui être construit en quelques semaines, et un petit génome de bactérie (comportant de l'ordre de 500 000 nucléotides) a même été construit récemment par le généticien américain John Craig Venter.



© Mona Lisa/LOOK AT SCIENCES

« La synthèse d'ADN permet de produire des composants génétiques de base. Un génome de virus (comportant quelque 50 000 bases ou nucléotides) peut aujourd'hui être construit en quelques semaines. » *Modélisation en 3D du virus de la grippe.*

dispositifs ou des systèmes artificiels ayant un comportement spécifié, en assemblant des « briques » réutilisables, standardisées, d'origine naturelle. La seconde démarche consiste à reproduire, par l'assemblage de composants artificiels, le comportement émergent de la biologie naturelle, afin de mieux cerner le phénomène de la vie, ses contraintes et ses origines. Quant à la troisième approche, elle consiste à réduire les génomes à une taille minimale, afin de mieux comprendre le fonctionnement des cellules et de créer des cellules-hôtes susceptibles d'une bio-production efficace.

La productivité et la fiabilité de ces deux technologies clés s'accroissent rapidement, cependant que leurs coûts chutent. Une étude du département de l'Énergie américain estime que le marché global du séquençage du génome et des services associés (liés ou non à la biologie de synthèse) dépassait les 5 milliards d'euros en 2006. Le marché annuel de la biologie de synthèse était

(2) Les méthodes établies faisant appel à l'ADN utilisent le matériel génétique d'organismes existants. La biologie de synthèse s'affranchit de cette limitation : elle conçoit et crée toute séquence d'ADN utile à son objectif.

estimé à 0,5 milliard d'euros en 2006 et il devrait atteindre 3 milliards en 2016. D'autres estimations sont plus optimistes ; en particulier, la firme indépendante *Lux Research* estime qu'avant 2015 un cinquième du chiffre d'affaires de l'industrie chimique américaine (estimé actuellement à 1 800 milliards de \$) pourrait dépendre de la biologie de synthèse [1].

BÉNÉFICES ET DÉFIS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Les scientifiques estiment que ce domaine émergent offrira des bénéfices médicaux, environnementaux et sociétaux, tout en améliorant notre compréhension des processus biologiques. La biologie de synthèse renouvellera l'arsenal technologique pour :

- de nouvelles techniques, moins polluantes, de bio-production de produits biologiques ou chimiques, classiques ou innovants ; cela inclut les ingrédients alimentaires, les bio-fuels et les matériaux actuellement basés sur la chimie du pétrole ;
- des outils améliorés de diagnostic, de nouveaux médicaments et vaccins ;
- des capteurs ou des senseurs (y compris pour la lutte contre le terrorisme) ;
- des outils innovants de bio-remédiation pour traiter les contaminations dans l'environnement ;
- des outils supplémentaires au service des matériaux « intelligents ».

L'encadré de la page suivante présente quelques exemples récents d'applications de la biologie de synthèse.

Quelques inquiétudes se sont faites jour concernant les risques associés à la pratique de la biologie de synthèse (problème de « sûreté ») et à la possibilité de détourner celle-ci à des fins malveillantes (problème de « sécurité »). Par exemple, des organismes pathogènes ou des produits chimiques nocifs pourraient être créés grâce à la biologie de synthèse.

Au nombre des enjeux sociétaux, certaines ONG citent également un impact potentiellement négatif de la biologie de synthèse sur des pays en développement dont certaines des productions naturelles locales pourraient se voir dévaluées par la production délocalisée d'un succédané de synthèse.

LA RECHERCHE EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE [2]

Aux États-Unis

Les États-Unis dominent la scène internationale en matière de biologie de synthèse, tant par le financement que par le nombre élevé des scientifiques impliqués, de leurs publications et des cursus de formation. Le fait que cette recherche soit mieux établie outre-Atlantique

permet de dégager certaines tendances. Les financements proviennent principalement du *National Institute of Health* (NIH), mais aussi des agences relevant des secteurs de la défense et de l'énergie. Un consortium de quatre laboratoires, le *Synthetic Biology Engineering Research Center* (SynBERC), est venu renforcer récemment le potentiel américain ; ce consortium est doté de 16 millions de dollars que lui alloue principalement la *National Science Foundation* (NSF). L'Université de Californie a reçu récemment 600 millions de dollars de BP et du département de l'Énergie des États-Unis, pour financer des recherches dans les bioénergies [3]. Ce fait peut être considéré comme un signe précurseur d'une concentration des moyens, car il s'agit, en l'occurrence, du plus important financement de recherches en sciences de la vie jusqu'à cette date, et ces recherches portent sur la biologie de synthèse.

En Europe

Le 6^e programme-cadre de l'Union européenne avait mandaté NEST (*New and Emerging Science and Technology*) pour financer des lignes de recherche innovantes et prometteuses. En 2003, la biologie de synthèse fut identifiée comme répondant à ces critères, alors même qu'aucune communauté scientifique européenne ne semblait exister. Cela a entraîné le financement de 18 projets, dont les plus tardifs se sont achevés en fin d'année 2009 [4]. Parmi eux, 5 projets, dont Synbiology (déjà mentionné), avaient pour objet de stimuler et coordonner la biologie de synthèse en Europe, afin d'en améliorer la compétitivité et d'en maximiser les bénéfices économiques. Le 7^e programme-cadre lance jusqu'à présent ses appels d'offre en biologie de synthèse dans le cadre de la « bio-économie basée sur la connaissance » (la *Knowledge-Based Bio-Economy* – KBBE) [5].

Il existe également deux activités transnationales dans ce domaine, auxquelles participe la France :

- un réseau de l'espace européen de recherche en biologie systémique, ERASysBio (qui prendra fin courant 2010), s'est adjoint en cours de mandat des activités en biologie de synthèse ;
- un groupe de travail collaboratif (*Collaborative Working Group* – CWG) en biologie de synthèse a démarré ses travaux en 2009.

En France

La présence française dans les dix-huit projets européens NEST a été significative. TESSY, un des cinq projets de coordination NEST susmentionnés, avait recensé en 2008 trente-huit équipes françaises impliquées (ou susceptibles de l'être) dans la biologie de synthèse. Selon des critères académiques stricts de recon-

ENCADRÉ**DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE – QUELQUES EXEMPLES****1) Procédés innovants en santé et en chimie fine**

Un outil de diagnostic basé sur la biologie de synthèse, Versant™, commercialisé par Bayer puis par Siemens, permet depuis plusieurs années le suivi de 400 000 patients atteints du SIDA ou d'hépatite, pour un chiffre d'affaires annuel de 100 millions de dollars.

L'artémisinine est un médicament actif contre les stades avancés de la malaria. Elle est actuellement obtenue par extraction à partir d'un arbre, pour un coût élevé et avec un faible rendement. Sa synthèse chimique n'est pas industrialisable. Un projet de 43 millions de dollars, financé par la Fondation Bill et Melinda Gates, a permis à l'Université de Californie à Berkeley de créer une souche de levure qui produit un précurseur de ce médicament. Son coût de production en a été abaissé de moitié avec, en prime, une qualité et un approvisionnement plus constants. L'artémisinine synthétique est en attente d'approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA).

Du Pont et Tate & Lyle produisent, par un procédé de biologie de synthèse, une molécule utilisée communément dans les textiles, à partir de sucre céréalier.

2) Capteurs

Une équipe iGEM de l'université d'Edimbourg a conçu en 2006 des bactéries pouvant détecter des doses sub-toxiques d'arsenic dans l'eau. L'empoisonnement lent et cumulatif par l'arsenic est un problème qui affecte cent millions de personnes dans le monde, souvent dans des pays pauvres. Au seul Bangladesh, il faudrait pouvoir tester 10 millions de puits, ce qui est économiquement inconcevable avec les procédés habituels : le procédé issu de la biologie de synthèse apporte une solution à bas coût.

Une équipe de recherche française a développé des bactéries pouvant détecter des explosifs (RDX et 2,4-DNT), qui pourraient être utilisées pour repérer les mines anti-personnel.

3) Carburants

La possibilité de faire produire des chaînes hydrocarbonées par la biologie de synthèse fait l'objet d'un intérêt considérable, en partie justifié par le volume énorme que représentent les carburants et les produits dérivés (comme les matières plastiques). Diverses pistes ont été empruntées, utilisant l'énergie solaire ou la biomasse végétale, et aboutissant à la production d'alcools, de carburant ordinaire ou d'hydrogène. Les compagnies biotechnologiques impliquées estiment que certains de ces carburants pourraient être livrés sur le marché d'ici à 2013.

4) Bio-remédiation environnementale

La bio-remédiation est l'utilisation de systèmes biologiques pour traiter les contaminants environnementaux. Il s'agit de tirer profit de connaissances acquises sur le métabolisme pour créer des micro-organismes capables d'accumuler ou de dégrader des substances toxiques, tels que les métaux lourds ou les pesticides. Ainsi, une équipe de Berkeley a construit par synthèse une souche bactérienne qui est capable de dégrader un organophosphate entrant fréquemment dans la composition de pesticides.

naissance internationale, ce nombre doit être divisé par dix environ pour évaluer l'existant, qui pour l'instant se concentre au Génomipole d'Évry. Enfin, la première équipe française ayant participé à la compétition internationale de biologie de synthèse iGEM avait remporté un Premier prix, en 2007, au MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) [6]. Six compagnies biotechno-

logiques ont un profil de biologie de synthèse, dont quatre à Évry, une à Clermont-Ferrand et une à Romainville. Il existe donc en France un gisement significatif d'expertise et des acquis solides dans le domaine.

En France, il y a non pas des programmes de financement dédiés, mais des appels d'offre compatibles avec le

champ d'application considéré (manifestement, ces financements sont trop dilués pour pouvoir anticiper les enjeux concrets de la biologie de synthèse).

LA GOUVERNANCE

Pour l'avenir de la biologie de synthèse, la question principale est de savoir si la réglementation en vigueur permet ou non un vigoureux développement scientifique et technologique, tout en réduisant suffisamment les risques potentiels. D'autres questions portent sur la propriété intellectuelle. Au niveau national, la question est d'évaluer les capacités de la France dans le domaine de la biologie de synthèse et de décider si celles-ci doivent être développées. Si tel est le cas, le point suivant est naturellement celui de la gouvernance de la R&D. Examinons successivement ces questions.

Sécurité et sûreté

Aux États-Unis, la biosécurité (visant à pallier des utilisations intentionnellement maléfiques de cette technologie) est une préoccupation majeure. En Europe, l'accent est plutôt mis sur la bio-sûreté (incluant une pratique sûre de la recherche et un code de bonne conduite) et sur le dialogue citoyen. Malgré la phase de conception et de simulation préalable à leur construction, les organismes biologiques créés *de novo* ou modifiés pourraient se comporter de manière inattendue s'ils sont relâchés dans l'environnement. Les inquiétudes portent surtout sur :

- les risques inconnus pour l'environnement ou la santé publique ;
- l'adéquation des politiques actuelles de gestion des risques ;
- d'éventuelles fuites accidentelles ou des usages intentionnellement offensifs d'artefacts.

Ces problèmes potentiels sont pris suffisamment au sérieux par la communauté scientifique pour que toute conférence majeure de biologie de synthèse inclue des sessions dédiées à leur étude. Les appels européens à projets en biologie de synthèse prévoient des moyens financiers importants pour des études de sûreté, ainsi que pour l'éthique et l'éducation du public.

Toute inquiétude en la matière doit être tempérée par les considérations ci-après :

- la biologie de synthèse, dans son volet vivant, ne présente, en principe, pas plus de danger que les techniques qu'elle met en œuvre pour construire ses artefacts : chimie de synthèse (de tradition ancienne), fabrication de liposomes (un vieux outil de la pharmacie galénique) et génie génétique. Ce dernier est à la source de toutes les interrogations au sujet de la sûreté et de la sécurité de la biologie de synthèse. Or, il convient d'observer qu'il fit l'objet d'un moratoire, levé depuis 30 ans ;

- l'industrie de synthèse d'ADN a pris les devants, et elle passe sa clientèle et ses commandes au crible ;
- les organismes génétiquement modifiés obtenus jusqu'à présent sont handicapés par leurs modifications et sont moins performants que leurs équivalents naturels. En cas de fuite, ils disparaissent donc rapidement de l'environnement. Cependant, la synthèse d'organismes plus performants n'est théoriquement pas impossible ; en outre, des organismes handicapés pourraient, à travers leur évolution, améliorer leurs performances ou acquérir des propriétés inattendues leur permettant de survivre dans une niche. Aussi des études visent-elles à mettre au point des mécanismes incontournables d'autodestruction, déclenchés par toute fuite dans l'environnement.
- enfin, notons que plus les organismes synthétiques sont délibérément différents des organismes naturels, plus il est aisé de les repérer (et éventuellement de les détruire sélectivement).

La propriété Intellectuelle

Le défi que pose un tel domaine émergent est la détermination d'un cadre qui encourage l'investissement sans étouffer la recherche ni en restreindre les bénéfices. En principe, les brevets en biologie de synthèse permettraient de protéger :

- des procédés, des techniques ou technologies ;
- des séquences d'ADN dûment spécifiées.

Des brevets spéculatifs et à spectre large sont envisageables. Ainsi, l'Institut John Craig Venter a souhaité protéger ses droits sur une séquence contenant les informations minimales permettant la vie d'une souche bactérienne synthétique et auto-répliquative. Alors qu'il reste encore à en produire une version fonctionnelle, cet Institut a déposé des brevets larges couvrant la création de tout génome synthétique. Certains scientifiques et des ONG font observer qu'à ce stade précoce de la biologie de synthèse, breveter les fruits de la recherche fondamentale de manière inappropriée pourrait étouffer le progrès si des produits ou techniques propriétaires devenaient difficiles d'accès.

L'alternative à la prise de brevets sur des séquences d'ADN serait l'approche dite *open source*. En biologie de synthèse, l'exemple phare de cette alternative est le répertoire des composants biologiques standards réalisé par le MIT, aux États-Unis. Chercheurs et étudiants peuvent utiliser n'importe quel composant, ainsi que l'information y afférente, mais ils doivent signaler les modifications qu'ils y apportent et déposer tout nouveau composant créé par eux, selon les mêmes conditions. Ce répertoire était initialement lié au concours iGEM (*International Genetically Engineered Machine*), qui l'alimente. En 2007, une séparation de principe a été effectuée, et il relève désormais d'une « Fondation des Bio-briques ». Celle-ci se penche sur des problèmes de propriété intellec-

uelle qui se sont fait jour, en dépit de ce statut d'*open source*. Ainsi, il est apparu que certains composants standards du répertoire avaient été brevetés. Cela pose la question de l'accès des chercheurs et des étudiants à ces composants, ainsi que celle de la propriété des systèmes incorporant un composant breveté. Nul n'a ouvert (jusqu'ici) cette véritable boîte de Pandore. Il faut néanmoins noter qu'avec la baisse des coûts de la synthèse d'ADN, il sera bientôt plus facile de synthétiser les fragments souhaités que d'accéder à un répertoire de composants ADN.

Certains groupes s'opposent à la brevetabilité des séquences d'ADN et des organismes vivants (de manière générale), car ils y voient comme un premier pas vers la privatisation des formes de vie synthétique [7]. D'autres souhaitent éviter l'interdiction globale des brevets, mais en exigeant que ceux-ci soient accordés strictement au vu du respect des critères usuels de nouveauté, d'intérêt et de non-trivialité.

La gouvernance de la recherche

Plusieurs projets internationaux, dont certains ont été mentionnés plus haut, observent les progrès de la recherche et produisent des modèles pour en surveiller le développement et en caractériser les avantages et les désavantages. Une étude américaine parue en 2007 a proposé plusieurs options de gouvernance pour développer la biologie de synthèse en maximisant les bénéfices et minimisant les risques [8]. Ces options portent sur la sûreté, la sécurité, la protection de l'environnement et celle de la santé humaine. L'étude mentionnée propose les points stratégiques d'intervention suivants :

- les compagnies commercialisant de l'ADN synthétisé ;
- les compagnies commercialisant des synthétiseurs d'ADN ;
- les propriétaires de technologies de synthèse d'ADN ;
- les utilisateurs d'ADN synthétique (individus et institutions).

L'expérience passée, acquise dans d'autres domaines, indique qu'il est important de réfléchir à l'ensemble de la chaîne allant de la R&D au tissu économique, en

passant par le stade industriel, afin de définir les conditions de réussite de l'ensemble.

Éthique et société

Certains groupes soulèvent des objections éthiques à la création de séquences d'ADN non naturelles et aux expériences impliquant des organismes nouveaux ou chimériques – bien entendu, ces activités ne sont pas le seul fait de la biologie de synthèse. D'autres s'inquiètent des questions de propriété et de contrôle de la technologie, ou encore de la sûreté de la recherche. Les ONG s'intéressant à la technologie et à son impact demandent une réglementation assortie de contrôle, un dialogue avec le public et un large débat permettant de susciter une meilleure compréhension de la biologie de synthèse. D'autres encore, enfin, estiment que cette techno-science en est encore à un stade trop précoce et que de telles activités de contrôle pourraient s'avérer contreproductives.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] http://www.luxresearchinc.com/info/smr?bio_smr
- [2] <http://www2.spi.pt/synbiology/documents/news/D11%20-%20Final%20Report.pdf>
- [3] (M.) BUCCI, Berkeley Center for Synthetic Biology. *Nature Chemical Biology* 3:527, 2007.
- [4] <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/5-nest-synthetic-080507.pdf>
- [5] http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe_en.html
- [6] (D.) BIKARD & (F.) KEPES, *Succès de la première équipe française lors de la compétition iGEM de biologie synthétique*. *Médecine / Sciences* 24, 541-544, 2008.
- [7] Extreme genetic engineering – an introduction to synthetic biology. etc Group, 2007, www.etcgroup.org
- [8] Synthetic Genomics – options for governance. The J. Craig Venter Institute, MIT & Center for strategic and international studies, 2007.