

La biologie de synthèse

Résumé La biologie de synthèse est l'ingénierie rationnelle de la biologie et le fer de lance des biotechnologies. Dès sa naissance vers 2004, elle a regroupé trois axes sous son unique dénomination. Un premier axe consiste à construire des protocellules dotées de propriétés sur mesure, que ce soit dans une perspective médicale ou pour étudier fondamentalement l'origine de la vie. Le second vise à « minimaliser » des cellules vivantes en les déconstruisant partiellement pour en faire des « châssis » flexibles, aisément adaptables à diverses tâches : c'est une approche déconstructiviste. Le troisième consiste à construire hiérarchiquement et modulairement des circuits biochimiques à partir d'éléments de base, ou « biobriques » : c'est une approche constructiviste.

Mots-clés Bioéconomie, biologie de synthèse, biotechnologie, ingénierie, protocellules.

Abstract Synthetic biology

Synthetic biology is the rational engineering of biology and the spearhead of biotechnologies. Since its inception around 2004, it comprises three approaches under its single flag. A first approach consists in constructing protocells endowed with specified properties, be it for medical purposes, or to fundamentally study the origins of life. The second aims at "minimizing" live cells by partly deconstructing them to transform them into flexible "chassis", easy to adapt to various tasks: this is a top-down approach. The third consists in constructing biochemical circuits in a modular and hierarchical fashion, from basic components or "biobricks" up: this is a bottom-up approach.

Keywords Bioeconomy, synthetic biology, biotechnology, engineering, protocells.

« Je sais ce qu'est la Vie, tout comme je sais ce qu'est le Temps, jusqu'à ce qu'on m'en demande une définition » (Saint-Augustin, IV^e siècle).

Depuis sa naissance en 2004, la biologie de synthèse a fait l'objet de plusieurs définitions, d'ailleurs assez proches les unes des autres. Nous retiendrons ici celle provenant de ERASynBio, qui est depuis janvier 2012 le réseau de l'espace européen de recherche pour la biologie de synthèse : c'est « l'ingénierie de la Biologie : le design délibéré et la construction de systèmes, basés sur ou inspirés par la Biologie, pour implémenter de nouvelles fonctions à des fins utiles, en s'appuyant sur des principes élucidés en Biologie et en Sciences de l'ingénieur. » Si l'accent mis sur l'ingénierie et les « fins utiles » la positionne sur le versant appliqué de la recherche, la biologie de synthèse occupe en fait tout le spectre depuis le versant fondamental. En effet, beaucoup de questions fondamentales trouvent des réponses particulièrement tranchées dans la construction sur mesure de l'objet adéquat. Prenons l'exemple de la synthèse des protéines par les ribosomes. Le ribosome lit les nucléotides trois à trois : chaque triplet de nucléotides code un acide aminé (une brique) de la protéine en cours de synthèse. Ce processus est universel dans le monde vivant. Est-il universel parce que tous les êtres vivants dérivent du même ancêtre ? Ou parce que des contraintes physicochimiques ont à l'origine imposé ce codage à toute forme de vie ? Le moyen le plus simple et direct de répondre à cette question fondamentale est de construire des ribosomes utilisant un codage différent, par exemple un quadruplet au lieu d'un triplet : le simple fait que la cellule contenant ces ribosomes spéciaux synthétise les protéines ainsi codées par des quadruplets indique qu'aujourd'hui les contraintes physicochimiques ne jouent pas un rôle essentiel dans le fait que toutes les cellules naturelles utilisent des triplets de nucléotides. Au passage, ces conclusions fondamentales ont été obtenues lors d'une étude qui a également permis d'incorporer dans des protéines des acides aminés non naturels codés par ces quadruplets, ouvrant la voie à la synthèse de matériaux ou de médicaments

dotés de propriétés nouvelles [1]. Aussi cet exemple illustre bien l'entrelacement entre recherche fondamentale et applications dans le domaine de la biologie de synthèse.

Les axes de la biologie de synthèse

La biologie de synthèse est un domaine scientifique et technologique récent qui s'appuie sur plusieurs disciplines, dont la biologie, la physique, la chimie, les mathématiques, l'informatique, l'automatique et les sciences de l'ingénieur. En examinant ses spécificités, nous verrons en quoi la multidisciplinarité est intrinsèque à ce domaine.

Dès sa naissance, la biologie de synthèse a regroupé trois axes sous son unique dénomination. Un premier axe consiste à construire des protocellules dotées de propriétés sur mesure, que ce soit dans une perspective médicale ou pour étudier fondamentalement l'origine de la vie. Ces protocellules ne sont pas des cellules vivantes ; c'est pourquoi on parle de biologie de synthèse *in vitro* (dans l'éprouvette). Un second axe vise à « minimaliser » des cellules vivantes en les déconstruisant partiellement pour en faire des « châssis » flexibles, aisément adaptables à diverses tâches : c'est une approche déconstructiviste. Un troisième axe consiste à construire des circuits biochimiques : c'est une approche constructiviste.

Dans cette dernière approche constructiviste, la biologie de synthèse combine la biologie avec les principes de l'ingénierie afin de concevoir rationnellement et de construire modulairement des circuits biochimiques à partir de composants standardisés et interchangeables. Ces circuits peuvent être de type métabolique [2-3] ou régulateur [4], ou encore mêler ces deux types [5]. 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

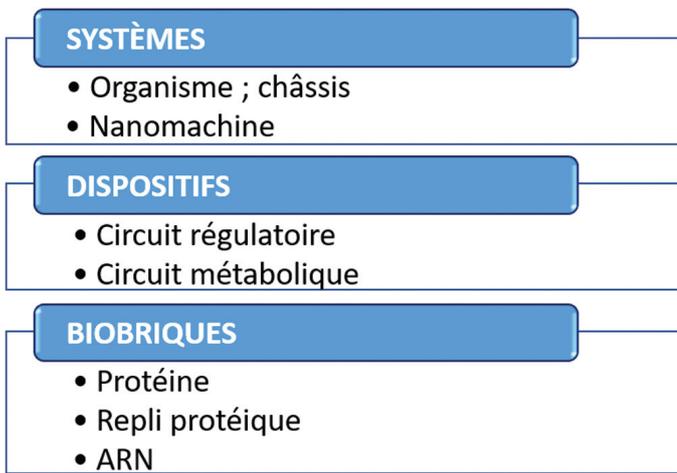


Figure 1 - Vision constructiviste de la biologie de synthèse.

(un médicament, le précurseur d'un textile, ou autre). Un circuit régulateur permet de déclencher cette production au moment opportun, d'en réguler l'abondance et d'en améliorer l'efficacité. Ces circuits biochimiques peuvent être assemblés au sein de particules, de protocellules ou de cellules vivantes.

Il s'agit de construire des dispositifs ou des systèmes artificiels ayant un comportement spécifié, en assemblant des « briques » réutilisables, standardisées, d'origine naturelle ou synthétique (figure 1). Les briques seront souvent des fragments d'ADN codant pour une fonctionnalité de base, par exemple une protéine, ou les signaux nécessaires à sa production. Plusieurs briques seront assemblées en un dispositif, en général un circuit biochimique. Enfin, plusieurs dispositifs seront assemblés en un système cellulaire ou acellulaire. Cette première approche s'appuie donc sur une hiérarchie constructiviste (procédant de bas en haut), sur la modularité et la réutilisation des éléments à assembler, et sur la normalisation des composants et des méthodes permettant leur assemblage.

Il apparaît plusieurs différences par rapport à la situation prévalant précédemment en biotechnologie : usage de méthodes numériques, complexité de l'objet conçu, créativité. Une autre différence réside dans le découplage par la biologie de synthèse entre conception et fabrication [6]. En effet, sans ce découplage, tout objet issu de la biotechnologie est un produit *ad hoc*, et le processus qui y a conduit ne peut

quasiment pas servir à nouveau pour accélérer la mise au point d'un autre objet, sauf s'il est très analogue au premier. En première approximation, on peut donc affirmer que dans la biotechnologie traditionnelle, c'est principalement le savoir-faire d'une personne ou d'une équipe qui peut être recyclé. Ce savoir-faire peut concerner typiquement les génies génétique et microbiologique et la conduite de fermentation, ou bien la milli- ou microfluidique et la chimie de synthèse. Au contraire, la biologie de synthèse recherche des réponses génériques aux problèmes biotechnologiques, aux plans biomoléculaire et de la simulation numérique. Elle bâtit un socle de concepts et de méthodes d'ingénierie qui peuvent être réutilisés ; c'est pourquoi elle apporte des solutions dans tous les domaines applicatifs des biotechnologies (figure 2).

Le second axe vise à réduire les génomes à une taille minimale, afin de mieux comprendre le fonctionnement des cellules et de créer des cellules-hôtes capables d'effectuer une bioproduction efficace (figure 3). Au plan fondamental, cela amène à mieux comprendre quelles sont les fonctions minimales nécessaires à la vie. Au plan appliqué, l'idée générale est qu'en réduisant les génomes, on diminue le coût énergétique de leur réplication, ce qui devrait accélérer la croissance de la cellule, et on fait de la place pour l'ADN codant les fonctions nouvelles que l'on souhaite insérer. Cette approche s'accommode bien d'une vision de la cellule-hôte comme un robuste « châssis » générique, réutilisable, servant avec flexibilité d'usine miniature pour diverses productions. Son génome peut être modifié par les méthodes du génie génétique. Cependant, de plus en plus fréquemment, le génome, ou une portion significative, sera synthétisé par voie chimique. En effet, le coût de l'écriture de l'ADN est en baisse et l'état de l'art permettait en 2010 de synthétiser un génome d'un million de paires de bases, soit un petit chromosome bactérien [7]. Il est à noter que les travaux de 2010 dans le laboratoire de Craig Venter ont mené à un chromosome synthétique dont la séquence était quasi identique à celle de l'organisme naturel. Ce fait symbolise bien la capacité de notre technologie à synthétiser de l'ADN et sa faiblesse à concevoir un génome fonctionnel [8]. En 2016, la même équipe de Venter a réduit le génome d'une bactérie similaire d'un facteur 2, grâce au choix empirique des gènes à éliminer, suivi d'une synthèse bien maîtrisée du nouveau génome [9]. À nouveau, aucune conception rationnelle du chromosome final et fonctionnel n'a été mise en œuvre a priori.

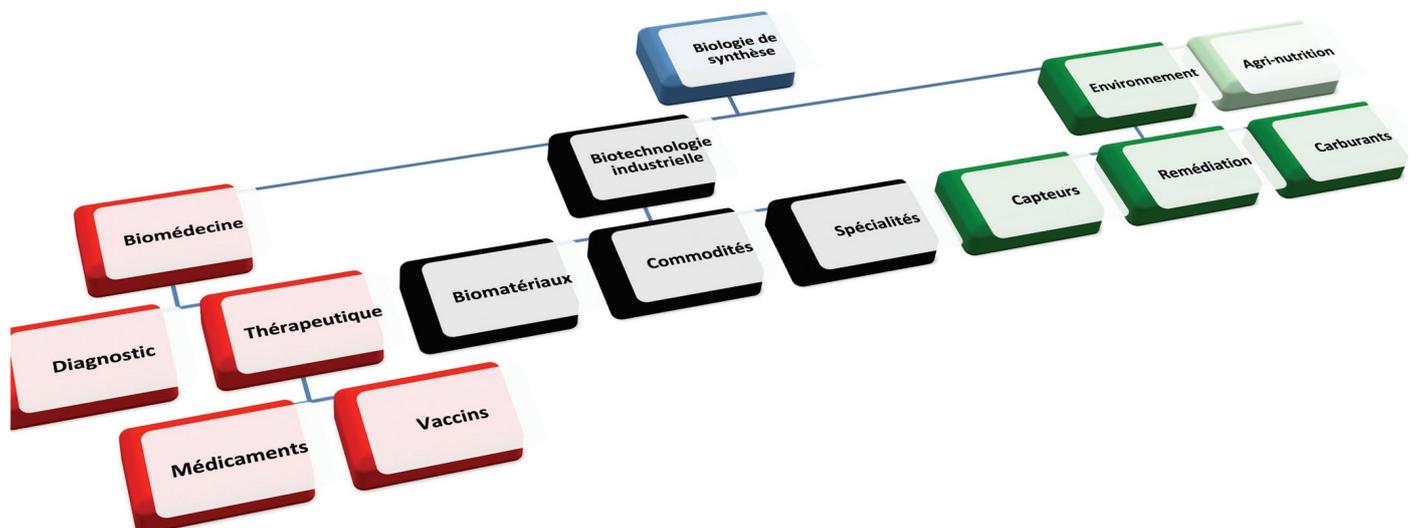


Figure 2 - Versatilité et diversité de la biologie de synthèse en termes d'applications biotechnologiques.

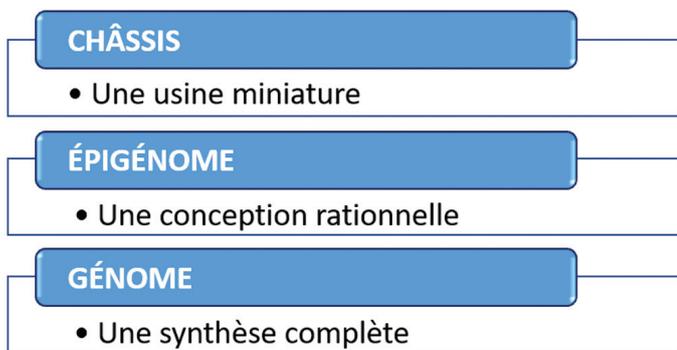


Figure 3 - Vision déconstructiviste de la biologie de synthèse et génome minimal.

Un autre projet phare de réduction de génome est nommé « Sc2.0 » [10]. Il s'agit de modifier et réduire les seize chromosomes de la levure de bière *Saccharomyces cerevisiae*. Ce projet international lancé par Jef Boeke et coll. en 2012 a mené à la réécriture et synthèse successive des chromosomes, et va prochainement aboutir à la réécriture de l'ensemble de ce génome de levure, soit 12 millions de nucléotides. Les principes de réduction appliqués dans Sc2.0 sont d'enlever les gènes « inutiles » dont la perte ne compromet pas la viabilité de la souche dans les conditions du laboratoire, et de simplifier certains gènes en enlevant les quelques introns (séquences intervenantes et non codantes) du génome de départ. Une autre et importante ambition du projet Sc2.0, qui confine à un début de conception rationnelle de chromosome, est de contrôler la variabilité du génome de levure. Il s'agit tout à la fois de limiter les réarrangements naturels et de pouvoir à volonté déclencher un cataclysme génétique. Sur le premier point, le projet regroupe les principaux sites responsables de la plasticité naturelle des génomes, éventuellement sur un 17^e chromosome conçu pour cet usage. Sur le second point, le même marqueur de recombinaison a été introduit auprès de chaque gène non essentiel à la survie. Quand l'intervention humaine déclenche par un seul stimulus ces nombreuses copies du marqueur, des événements massifs de recombinaison entre régions chromosomiques aléatoires ont lieu de manière non prédictible sur une population initialement homogène. Mais l'idée est ensuite de sélectionner au milieu de cette population très variée les souches qui exhibent les propriétés souhaitées par le manipulateur.

Enfin, il convient de rappeler qu'une part seulement de l'information héréditaire de la cellule réside dans son génome, les autres informations héréditaires étant dispersées dans le reste de la cellule ; on parle d'informations épigénétiques. Un exemple en serait l'état d'un interrupteur (allumé ou éteint) qui effectivement est une information transmise aux deux cellules-filles lors de la division de la cellule-mère. L'ensemble de ces informations constitue l'épigénome (figure 3). La dispersion de ces informations, en comparaison de l'actuelle facilité à lire et écrire l'autre information héréditable, celle du génome, explique que le défi de concevoir rationnellement un épigénome soit bien plus difficile que celui du génome. Or, comme on vient de le voir, même la conception d'un génome n'en est qu'aux balbutiements.

Quant au premier axe, il 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 (figure 4). Une protocellule est chimiquement une petite bulle ou vésicule, entourée d'une membrane faite de corps gras ou lipides, enfermant de

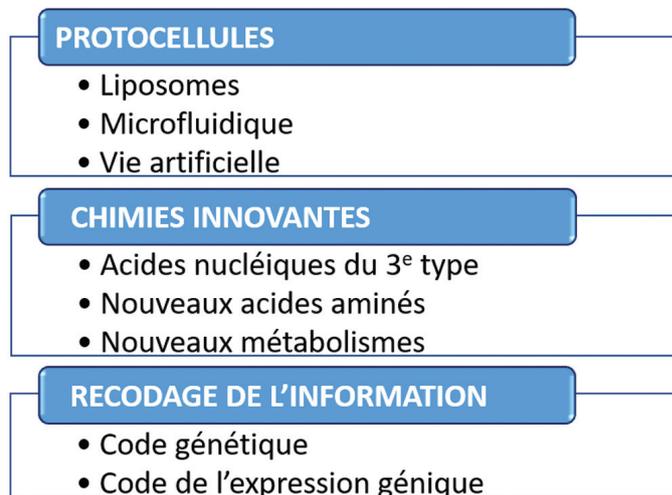


Figure 4 - Vision orthogonale de la biologie de synthèse et protocellules.

l'eau et des composés solubles dans l'eau. Cette définition est aussi celle des liposomes de nos crèmes de beauté. Dans tous les cas, le corps gras et les composés hydrosolubles sont choisis pour obtenir les effets souhaités. Au niveau des applications, la différence tient à la sophistication de leur chimie et de l'objectif recherché. Certains liposomes sont utilisés pour atténuer les effets de l'âge sur nos peaux. Des effets plus subtils et plus complexes sont recherchés pour cibler spécifiquement des produits destinés par exemple à détruire une tumeur cancéreuse ; l'objectif du ciblage est que ces produits agissent de manière concentrée sur la tumeur mais n'entraînent pas d'effet secondaire sur d'autres tissus [11]. Dans ces cas plus sophistiqués, on parle plutôt de protocellules. Les recherches sur les origines de la vie font aussi appel aux protocellules, vues ici comme une forme de vie ancestrale possible [12]. Ces protocellules sont souvent « élevées » et observées dans des chambres microfluidiques. Il est improbable que le précurseur de la vie sur la Terre y ressemble, mais l'intérêt est plutôt d'étudier en isolement une propriété de cellule vivante, en tentant de la reproduire *a minima*.

De manière plus générale, ce premier axe vise à faire interférer le moins possible (on parle parfois d'« orthogonalité ») les systèmes synthétiques avec la particule ou cellule qui les accueille ; d'où la recherche de nouveaux métabolismes, acides aminés, nucléotides, codes génétiques ou, plus délicat, codes de l'expression des gènes.

Il est notable que ces trois approches se mêlent parfois l'une à l'autre, ou du moins qu'il arrive que l'une repose sur des progrès réalisés par une autre. Ainsi, nous avons vu que des protocellules pouvaient être les récipiendaires de circuits biochimiques conçus de manière constructiviste, ou que des composés innovants pouvaient être introduits *in vivo* par l'astuce des quadruplets. Aussi n'existe-t-il pas de frontière parfaitement étanche entre ces trois axes, distingués ici pour mieux éclairer la situation de la biologie de synthèse.

Principes fondateurs

La description ci-dessus fait apparaître plusieurs principes fondateurs de la biologie de synthèse (les mots-clés sont en italique) :

- Le *découplage entre conception et fabrication* s'applique à toute ingénierie mature et recouvre toutes les approches de la biologie de synthèse.

- La *normalisation* des composants ou briques doit favoriser l'industrialisation, comme il en a été pour les transistors ; elle touche aussi les méthodes d'assemblage de ces composants. Cette normalisation ouvre la voie à la *réutilisation* des mêmes briques pour des compositions variées, de même qu'un transistor donné peut entrer dans le circuit d'une radio comme d'un détecteur de métaux.

- Plusieurs briques sont assemblées en dispositif, typiquement un circuit biochimique. Plusieurs dispositifs sont assemblés en système, typiquement une fonctionnalité biochimique, au sein d'une cellule vivante ou d'une particule. La biologie de synthèse constructiviste se veut donc *hiérarchique*.

- Un dispositif ou système devrait montrer un comportement *indépendant du contexte* où on l'installe, par exemple de sa cellule-hôte ou de son milieu. Cette indépendance du contexte est souvent qualifiée d'*orthogonalité* du dispositif synthétique par rapport à son hôte.

- Un circuit biochimique devrait montrer un comportement *indépendant des autres circuits* du dispositif ou système. Cette indépendance entre circuits est souvent qualifiée de *modularité* du dispositif synthétique.

D'une part, ces caractéristiques ne sont pas faciles à obtenir en biologie, et d'importants efforts de recherche ont été et seront nécessaires pour s'approcher de ce Graal. D'autre part, les systèmes naturels sont généralement peu hiérarchiques et modulaires [13], mais cela n'empêche aucunement l'ingénieur d'y glisser des dispositifs possédant ces propriétés.

Finalement, le potentiel de la biologie de synthèse ne peut pleinement s'apprécier si l'on oublie l'ambition qui anime ses acteurs. Le fait de vouloir faire de la biotechnologie une véritable ingénierie fixe quelques objectifs précis, résumés dans les mots-clés communs à toutes les sciences de l'ingénieur et que l'on retrouve ci-dessus. Pour reprendre un exemple, l'ingénieur souhaite que les propriétés du circuit qu'il implante dans une cellule soient indépendantes du contexte cellulaire, que son circuit continue de respecter sa feuille de spécification quel que soit son hôte et son état physiologique. Les biologistes savent bien qu'une telle indépendance du contexte n'est pas réalisable aujourd'hui. Cependant, le simple fait d'avoir fixé cet objectif amène les scientifiques à progresser dans sa direction. Il y a vingt ans, personne ne songeait à cela, donc les progrès dans cette direction étaient aléatoires et nécessairement plus lents. Il est donc notable que l'ambition des acteurs de la biologie de synthèse a été et sera porteuse de réalisations exceptionnelles.

Émergence

Au cours de ces vingt-cinq dernières années, une fertilisation croisée s'est opérée entre les découvertes des sciences biologiques et celles d'autres disciplines. Les développements en biologies moléculaire, structurale et systémique, et en modélisation et simulation, ont ouvert la voie à la biologie de synthèse (figure 5).

En voici quelques jalons. En 2010, un génome bactérien est pour la première fois entièrement resynthétisé de façon artificielle et introduit avec succès dans une bactérie hôte [7], et en 2016, il est empiriquement réduit d'un facteur 2 [9]. En 2011, un des quatre nucléotides canoniques de l'ADN est remplacé par un substitut non naturel dans l'ADN d'une bactérie vivante [14]. En 2017, un couple de nucléotides non conventionnels est introduit et maintenu stable dans de l'ADN bactérien par

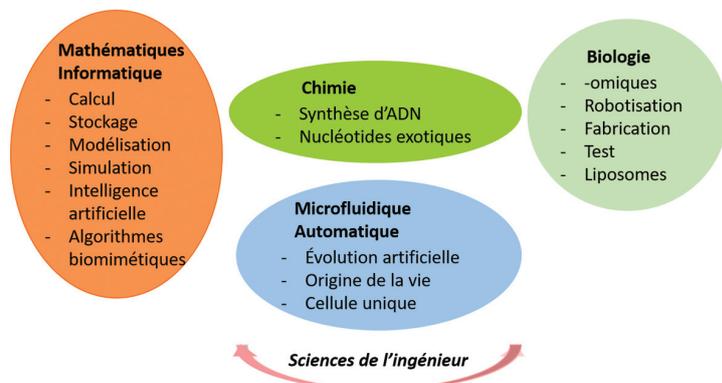


Figure 5 - Composantes disciplinaires et multidisciplinaires contribuant à l'émergence de la biologie de synthèse, irriguées par les sciences de l'ingénieur.

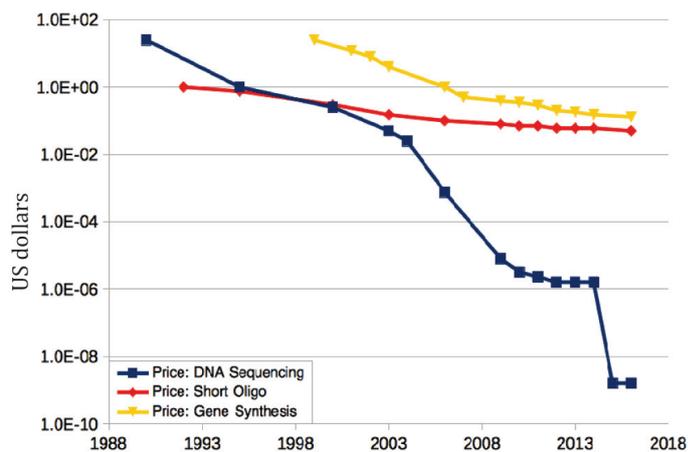


Figure 6 - Évolution de la productivité de la lecture (séquençage, bleu) et l'écriture (synthèse, jaune) de l'ADN en usant d'instruments commercialisés. D'après Rob H. Carlson, mars 2016 (www.synthesis.cc).

ailleurs canonique [15-16]. En 2019, un système génétique à huit lettres au lieu des quatre canoniques est mis sur pied [17]. En 2020, un génome eucaryote (levure) sera pour la première fois entièrement resynthétisé en introduisant des modifications rationnelles [10].

Actuellement, les progrès – exponentiels – réalisés par les deux technologies-clés de lecture (séquençage) et d'écriture (synthèse) de l'ADN ouvrent la voie à une ingénierie des génomes à grande échelle. La productivité et la fiabilité de ces deux technologies s'accroissent rapidement, cependant que leurs coûts chutent (figure 6).

- 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. Séquencer le premier génome humain en 2000 a coûté 300 000 000 \$ et a pris deux ans ; aujourd'hui, cela coûte moins de 1 000 \$ et peut être réalisé en trois jours. Ces faits permettent de réaliser la vitesse à laquelle progressent les technologies liées à l'ADN.

- La synthèse d'ADN permet de produire des composants génétiques de base. Un génome de virus (comportant quelques 50 000 bases ou nucléotides) peut aujourd'hui être construit en quelques semaines. Les méthodes passées faisant appel à l'ADN utilisaient le matériel génétique d'organismes existants par des opérations de copier/coller. La biologie de synthèse s'affranchit de cette limitation ; elle conçoit et fabrique nucléotide à nucléotide toute séquence d'ADN utile à son objectif.

La biologie de synthèse est en somme un récent domaine technoscientifique se développant rapidement. C'est un futur poids lourd économique. Le forum économique mondial de Davos l'a dès 2012 nommée « technologie émergente prioritaire » et l'a classée seconde par ordre de potentiel pour fournir des solutions aux défis globaux qui se posent à l'humanité. 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 30 à 50 ans. Une analogie peut aussi être proposée avec le couple nanosciences/nanotechnologies, cette fois avec un décalage de 15 à 20 ans. Comme l'informatique et les nanosciences/nanotechnologies, 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.

Un avenir prometteur

Dans l'actuel contexte de pandémie coronavirale, la question d'éventuels maléfices de la biologie de synthèse se pose avec une particulière acuité. En particulier, serait-il possible de concevoir et fabriquer un virus ou une bactérie particulièrement néfaste pour la santé humaine ? La réponse est multiple. En théorie, cela deviendra possible, même s'il est impossible de préciser à quel terme. En pratique, nous avons ci-dessus passé en revue l'importance des obstacles restant à franchir avant de concevoir des génomes qui se démarquent de l'existant. Même si ces obstacles étaient franchis afin de manufacturer des produits utiles, la motivation pour prendre une route aussi difficile dans un but agressif manquerait. À ce propos, il convient de rappeler que la guerre biologique est peu attractive en comparaison aux méthodes classiques, ne serait-ce que parce qu'elle se retourne presque inmanquablement vers l'agresseur. En outre, les organismes pathogènes sont actuellement beaucoup plus faciles à obtenir de source naturelle qu'artificielle. Un cas intermédiaire est celui du virus de la grippe de 1918-19, qui avait provoqué 25 à 50 millions de décès. Ce virus a bien sûr une origine naturelle, mais c'est récemment que son génome a été séquencé, permettant donc en retour la synthèse du matériel héréditaire d'un virus très néfaste. Quoique ces travaux aient l'objectif louable d'étudier ce virus grippal, ce cas intermédiaire souligne à la fois la dangerosité de certains pathogènes naturels, l'incapacité dans l'état actuel de nos connaissances de « faire pire » que la nature (nous la copions seulement), et l'intérêt des réglementations visant les activités de construction génétique, qu'elles relèvent ou non de la biologie de synthèse. Il sera important de mettre à jour régulièrement ces réglementations pour les adapter aux progrès de nos connaissances et de nos pratiques.

Si les maléfices potentiels de la biologie de synthèse semblent lointains, ses bénéfices apparaissent à portée de main. Les scientifiques estiment qu'elle offrira des bénéfices médicaux, environnementaux et sociétaux, tout en améliorant notre compréhension des processus biologiques. Elle a déjà permis des succès concrets, et en 2015, 116 produits ou procédés issus de ce domaine, sur le marché ou proches d'y atteindre, ont été recensés par le Woodrow Wilson Center (États-Unis) [18]. Cependant, il est trop tôt pour prédire les domaines où se situeront ses applications les plus importantes. Il reste

plausible que la biologie de synthèse renouvelle dans le futur l'arsenal technologique pour :

- de nouvelles techniques, moins polluantes, de bioproduction de composés biologiques ou chimiques, classiques ou innovants, incluant les ingrédients alimentaires et les matériaux actuellement basés sur la pétrochimie ;
- des outils améliorés de diagnostic, de nouveaux médicaments et vaccins ;
- des capteurs ou des senseurs ;
- des outils innovants de bioremédiation pour traiter les contaminations dans l'environnement (mais il y a controverse sur l'opportunité de larguer de tels produits dans l'environnement) ;
- des outils supplémentaires au service des matériaux « intelligents ».

- [1] J. Fredens *et al.*, Total synthesis of *Escherichia coli* with a recoded genome, *Nature*, **2019**, 569, p. 514-518.
- [2] C. Kemmer *et al.*, Self-sufficient control of urate homeostasis in mice by a synthetic circuit, *Nat. Biotechnol.*, **2010**, 28, p. 355-360.
- [3] C.J. Paddon *et al.*, High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin, *Nature*, **2013**, 496, p. 528-532.
- [4] L.B. Andrews, A.A.K. Nielsen, C.A. Voigt, Cellular checkpoint control using programmable sequential logic, *Science*, **2018**, 361, eaap8987.
- [5] F. Moser A *et al.*, Dynamic control of endogenous metabolism with combinatorial logic circuits, *Mol. Syst. Biol.*, **2018**, 14, e8605.
- [6] D. Endy, Foundations for engineering biology, *Nature*, **2005**, 438, p. 449-453.
- [7] D.G. Gibson J *et al.*, Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome, *Science*, **2010**, 329, p. 52-56.
- [8] F. Képès *et al.*, The layout of a bacterial genome, *FEBS Lett.*, **2012**, 586, p. 2043-2048.
- [9] C.A. Hutchison *et al.*, Design and synthesis of a minimal bacterial genome, *Science*, **2016**, 351, aad6253.
- [10] S.M. Richardson *et al.*, Design of a synthetic yeast genome, *Science*, **2017**, 355, p. 1040-1044.
- [11] C.E. Ashley *et al.*, The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers, *Nat. Mater.*, **2011**, 10, p. 389-397.
- [12] T.P. de Souza *et al.*, Vesicle aggregates as a model for primitive cellular assemblies, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, 19, p. 20082-20092.
- [13] N. Guelzim, S. Bottani, P. Bourguin, F. Képès, Topological and causal structure of the yeast transcriptional regulatory network, *Nat. Genet.*, **2002**, 31, p. 60-63.
- [14] P. Marlière *et al.*, Chemical evolution of a bacterium's genome, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2011**, 50, p. 7109-7114.
- [15] Y. Zhang *et al.*, A semisynthetic organism engineered for the stable expansion of the genetic alphabet, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2017**, 114, p. 1317-1322.
- [16] Y. Zhang *et al.*, A semi-synthetic organism that stores and retrieves increased genetic information, *Nature*, **2017**, 551, p. 644-647.
- [17] S. Hoshika *et al.*, Hachimoji DNA and RNA: a genetic system with eight building blocks, *Science*, **2019**, 363, p. 884-887.
- [18] Synthetic Biology Products and Applications, Woodrow Wilson Center, **2015**, www.wilsoncenter.org/publication-series/synthetic-biology-project

Pour en savoir plus

- Informations générales sur la biologie de synthèse : www.biologie-de-synthese.fr
- Laboratoire communautaire de biologie de garage « La Paillasse », www.lapaillasse.org
- La compétition étudiante internationale « iGEM », www.igem.org

François KÉPÈS,

Docteur ès sciences, membre de l'Académie des technologies, membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France.

* Francois.Kepes@Academie-Technologies.fr