

L'apport de la chémobiologie à la biologie synthétique

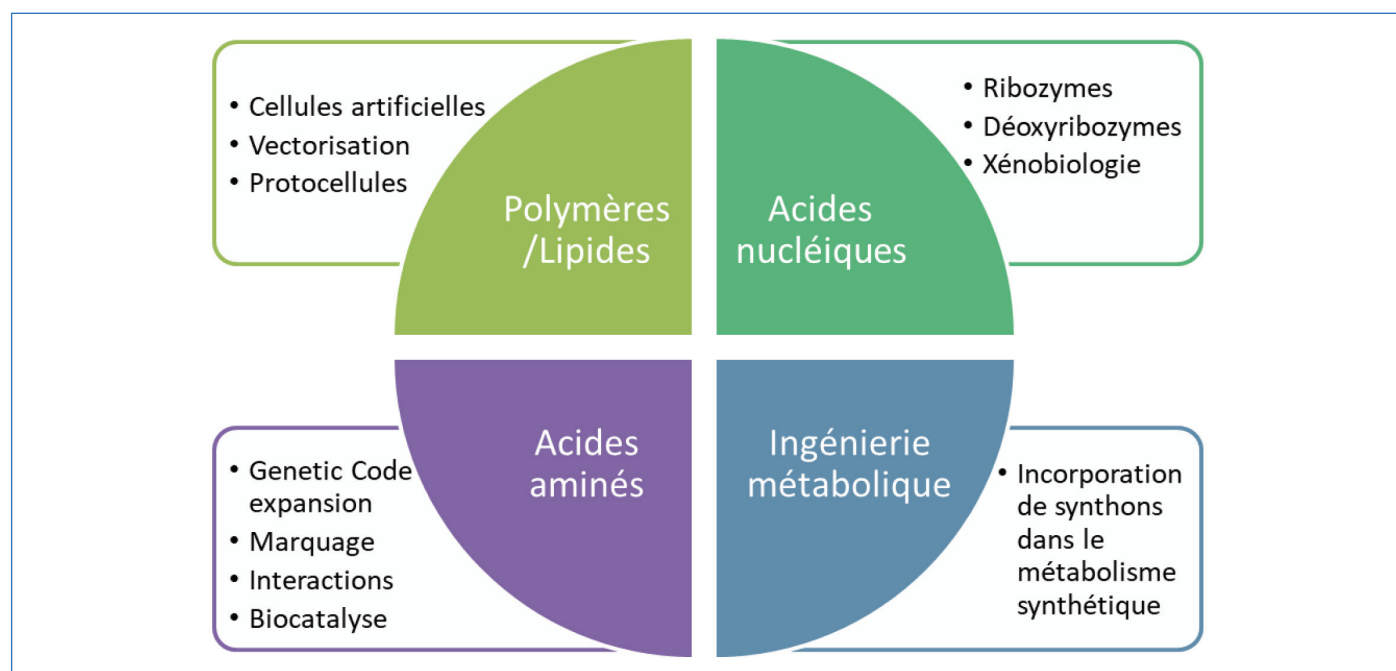
Résumé La biologie synthétique base ses fondations sur des principes d'ingénierie appliqués au vivant. Elle utilise des concepts et techniques issus d'autres disciplines, en particulier la chimie, pour modifier les propriétés fondamentales des macromolécules biologiques (acides nucléiques, protéines, etc.). Cette interaction entre les deux disciplines permet d'étendre le répertoire des fonctions biologiques tant pour des applications fondamentales que biotechnologiques.

La biologie synthétique – ou biologie de synthèse, par référence à la chimie de synthèse – a pour ambition de construire de nouveaux systèmes ou fonctions biologiques en utilisant des principes d'ingénierie. Dans les sciences fondamentales, il s'agit de tester et améliorer notre compréhension des principes gouvernant la biologie – comprendre les mécanismes fondamentaux du vivant en les construisant –, et dans les sciences plus appliquées (biotechnologies), l'idée est de construire de façon fiable des organismes accomplissant des fonctions biologiques complexes répondant à diverses applications.

Tant au niveau technique que conceptuel, la biologie synthétique est à l'interface des autres disciplines scientifiques. Les outils de construction et d'analyse du vivant font largement appel à la physique, la chimie, les mathématiques et l'informatique. Mais c'est véritablement au niveau des concepts que cette interdisciplinarité est la plus marquée : la biologie de synthèse essaie continuellement de s'extraire d'un dogme selon lequel la biologie serait une science à part en ce qu'elle permet difficilement de construire de façon rationnelle des systèmes biologiques artificiels, et au contraire tend à disséminer l'idée qu'un système biologique peut toujours être décomposé en systèmes élémentaires plus simples régis par les lois de la chimie et de la physique. Si les propriétés de ces éléments sont correctement décrites, dans un contexte

tenant compte des propriétés spécifiques des cellules qui les portent, alors il est possible de construire des systèmes biologiques ayant la somme des propriétés.

La chémobiologie construit les outils et concepts permettant de comprendre, au niveau moléculaire, les processus complexes du vivant. C'est donc une composante essentielle de la biologie synthétique. Dresser une liste complètement exhaustive des apports de la chémobiologie à la biologie synthétique serait l'objet d'une revue ; je vais essayer d'extraire les principaux domaines pour lesquels l'intrication entre les deux sciences a permis à la biologie synthétique des avancées spectaculaires. Une des premières publications à l'interface de ces deux disciplines date de 1990 [1]. Basée sur la synthèse chimique combinatoire de fragments d'ADN, Ellington et Szostak ont montré qu'il est possible de sélectionner, dans une banque combinatoire d'oligonucléotides, des molécules possédant des fonctions nouvelles de fixation de ligands, ouvrant la porte à toute une série de développements futurs de ces molécules appelées aptamères (voir dans ce numéro l'article de M. Hollenstein). Cette capacité de synthétiser chimiquement des molécules du vivant ou proches du vivant est complètement exploitée en biologie synthétique. On la retrouve notamment dans quatre grands domaines (voir *figure*) : les polymères et lipides, les acides nucléiques, les acides aminés, et enfin les précurseurs métaboliques.



Les apports de la chémobiologie dans les quatre grands domaines de la biologie de synthèse.

Polymères et lipides

Les polymères et lipides synthétiques sont par exemple utilisés pour servir d'interface entre un milieu extérieur et un milieu intérieur, définissant ainsi une protocellule (cellule synthétique rudimentaire). Les propriétés chimiques et physiques de ces polymères (fluidité, organisation, interface hydrophobe, etc.) sont donc essentielles. Ce domaine, en pleine expansion, est à la fois source de concepts pour comprendre comment les premières cellules vivantes se sont formées, mais également promoteur d'avancées techniques spectaculaires dans la construction de systèmes à l'interface entre vivant/non vivant. L'équipe de C. Danelon (Delft) travaille sur l'encapsulation dans les liposomes artificiels de systèmes capables d'assurer des étapes de réplication, transcription, traduction. En fonction des gènes introduits, son équipe a montré la capacité de ces liposomes à mimer des phénomènes comme la division cellulaire et la croissance membranaire [2].

Acides nucléiques

La synthèse chimique d'acides nucléiques constitue le socle sur lequel la quasi-totalité du génie génétique repose actuellement, que ce soit pour la synthèse d'oligonucléotides mais aussi, plus récemment, sur la synthèse de gènes sans laquelle la biologie synthétique ne pourrait pas avancer. Ces acides nucléiques synthétiques sont également utilisés comme enzymes synthétiques (ribozymes) et la capacité de construire des acides nucléiques non naturels offre bien sûr des développements encore plus spectaculaires à la fois dans le domaine de la (bio)catalyse, mais également dans la construction d'organismes pouvant incorporer d'autres bases de l'ADN que les quatre connues et universelles (xénobiologie) [3]. Par exemple, une bactérie comme *E. coli* peut incorporer un couple de bases modifiées capables de ne s'apparier qu'entre elles dans leur propre ADN. Leur croissance n'est donc efficace qu'en présence de ces bases modifiées et elles sont donc incapables de croître dans des environnements autres qu'un laboratoire ou un fermenteur, garantissant ainsi une absence de contamination environnementale accidentelle [4].

Acides aminés

Cette capacité de la chimobiologie à imaginer et construire des molécules synthétiques proches des briques fondamentales du vivant se retrouve également dans le domaine de l'ingénierie des protéines. Basé sur les travaux de Peter Schultz dans les années 1990 [5], l'incorporation d'acides aminés non canoniques dans les protéines a permis le développement de sondes moléculaires spécifiques pour la compréhension des relations structure-activité des protéines. Bien évidemment, la construction de biocatalyseurs enzymatiques non conventionnels, ayant incorporé des fonctions chimiques non présentes dans le vivant, à l'instar des acides nucléiques catalytiques, est en plein développement [6]. Ces avancées ont notamment permis des progrès importants en biologie structurale avec la possibilité d'introduire des paires de fluorophores dans des protéines pour mesurer de façon précise la distance entre deux domaines d'une protéine, notamment au cours de modifications structurales importantes [7].

Ingénierie métabolique

Enfin, il faut également mentionner le rôle de la chimobiologie dans l'ingénierie métabolique (construction de systèmes vivants capable de produire, de façon autonome,

des molécules naturelles ou artificielles). Beaucoup d'enzymes étant promiscuitaires – elles acceptent différents types de substrats –, l'ingénierie métabolique utilise cette capacité pour introduire des précurseurs, synthétisés chimiquement, et qui, une fois incorporés par l'hôte contenant la voie synthétique, donneront des molécules entièrement nouvelles, non atteignables par des systèmes vivants classiques [8]. Combiné avec l'utilisation de bases modifiées de l'ADN et d'acides aminés non canoniques, le répertoire déjà étendu de la catalyse enzymatique ne sera limité que par l'adaptabilité des systèmes vivants à accepter ces nouvelles molécules.

Comme nous venons de le voir, l'apport de la chimobiologie à la biologie synthétique est immense. Les concepts développés par la chimobiologie entrent parfaitement dans le champ de la biologie synthétique, notamment l'idée de moduler un processus biologique afin d'en appréhender le fonctionnement et de le modifier dans un but thérapeutique. La construction de fonctions synthétiques dans le vivant suppose donc une assez bonne connaissance des concepts mécanistiques de la chimie réactionnelle. Elles seront utilisées à la fois dans des aspects très fondamentaux de la biologie, notamment structurale, la génétique, la compréhension de l'évolution des êtres vivants, etc. Sur un plan plus appliqué, les propriétés nouvelles des catalyseurs construits avec les outils de la chimie offrent des possibilités infinies pour élaborer des molécules nouvelles basées sur les squelettes des substances naturelles. Le domaine de la pharmacie, notamment le « drug discovery », devrait énormément bénéficier de ces stratégies. Ces deux disciplines ont donc vocation à se rencontrer régulièrement autour de colloques communs et à promouvoir une vision chimique des processus vivants, base de la biologie synthétique.

- [1] A.D. Ellington, J.W. Szostak, In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands, *Nature*, **1990**, 346, p. 818-822.
- [2] D. Blanken *et al.*, Genetically controlled membrane synthesis in liposomes, *Nat. Commun.*, **2020**, 11, 4317 ; E. Godino *et al.*, Cell-free biogenesis of bacterial division proto-rings that can constrict liposomes, *Commun. Biol.*, **2020**, 3, 539.
- [3] M. Nieto-Domínguez, P.I. Nikel, Intersecting xenobiology and neometabolism to bring novel chemistries to life, *ChemBioChem*, **2020**, 21, p. 2551-571.
- [4] D.A. Malyshev *et al.*, A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet, *Nature*, **2014**, 509, p. 385-388.
- [5] C. Noren *et al.*, A general method for site-specific incorporation of unnatural amino acids into proteins, *Science*, **1989**, 244, p. 182-188.
- [6] T. Vornholt, M. Jeschek, The quest for xenobiotic enzymes: from new enzymes for chemistry to a novel chemistry of life, *ChemBioChem*, **2020**, 21, p. 2241-249.
- [7] E.M. Brustad *et al.*, A general and efficient method for the site-specific dual-labeling of proteins for single molecule fluorescence resonance energy transfer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 17664-665.
- [8] C. Ignea *et al.*, Orthogonal monoterpene biosynthesis in yeast constructed on an isomeric substrate, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 3799.

Gilles TRUAN,

Directeur de recherche, directeur du GDR 3699, Biologie de Synthèse et des Systèmes, TBI, Université de Toulouse, CNRS, INRAE, INSA, Toulouse.

* gilles.truan@insa-toulouse.fr