

# La biologie de synthèse, par et pour la chimie !

R. Agnès Jacquesy

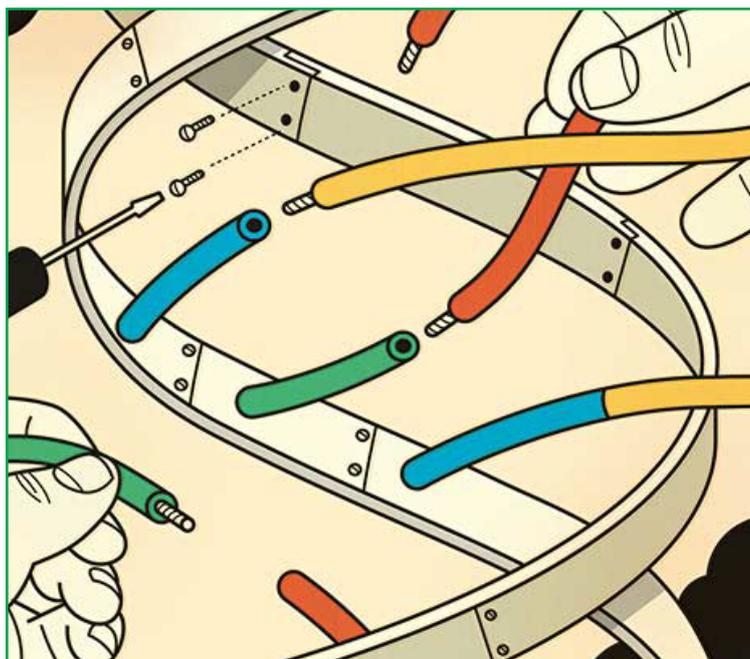


Illustration de Harry Campbell (harry@harrycampbell.net), reproduite avec son aimable autorisation.

La biologie de synthèse, un nouveau fantasme de chercheurs jouant les démiurges ? Ou une évolution logique, et même inéluctable, introduite par la chimie lorsque, après avoir amorcé la démythification du monde par l'analyse des éléments de notre environnement, elle s'est attaquée au processus inverse, celui de la synthèse. Synthèse des molécules de la vie, de la simple urée (Wohler, 1828) à la complexe vitamine B12 (Woodward et coll., 1972)... Et, « par-delà la synthèse, l'auto-organisation », la chimie supramoléculaire conceptualisée et développée par Jean-Marie Lehn, et à partir de laquelle peuvent se concevoir les voies de l'évolution, de l'inanimé au vivant, et du vivant au cours des millénaires.

« Là où la nature cesse de produire ses propres espèces, l'homme commence, en utilisant les choses naturelles et avec l'aide de cette nature même, à créer une infinité d'espèces » disait déjà Léonard de Vinci. La biologie de synthèse est donc fille naturelle de la chimie, ce qu'affirma, dès 1912, Stéphane Armand Nicolas Leduc (1853-1939), biologiste et chimiste français, professeur à l'École de médecine de Nantes, dans son livre *La biologie synthétique, étude de biophysique*. Son ambition était d'élucider divers mécanismes chimiques de la vie et de la biogenèse : « Quand on est arrivé à connaître le mécanisme de la production d'un objet ou d'un phénomène, [...] il devient possible [...] de reproduire l'objet ou le phénomène, la science est devenue synthétique. La biologie est une science comme les autres, [...] elle doit être successivement descriptive, analytique et synthétique. »

## Qu'est la biologie de synthèse en réalité ?

Processus original, multidisciplinaire par nature, la biologie de synthèse est « l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature et la réingénierie d'éléments existants ; elle porte sur le design intentionnel de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension de la biologie naturelle. »

Construire des systèmes biologiques à partir de composants non issus du vivant, c'est l'**approche bottom up**, qui pourrait aboutir, en théorie, à « du vivant doté de fonctions différentes de celles du vivant connu », mais qui permettrait déjà de construire des systèmes entièrement artificiels imitant le comportement de cellules vivantes : elles sont qualifiées de cellules chimiques ou « chells ». Pour les construire et jouer à ce Lego®, il existe déjà un registre des « bio-briques », contenant une banque de séquences d'ADN... Depuis 2005, le MIT héberge un concours international très couru (plus de 160 équipes d'étudiants venus des cinq continents) : l'iGEM (« International Genetically Engineered Machine competition »). L'équipe Lyon INSA-ENS a remporté en 2011 une médaille d'or et le prix spécial « Best New BioBrick Device » pour son projet de dépollution.

L'**approche top down** vise à transformer les organismes existants en enlevant, remplaçant ou ajoutant des morceaux, spécifiques, transfert ou suppression de circuits génétiques ou de voies métaboliques. Un des objectifs est de réduire le génome d'un organisme jusqu'à la composition minimale nécessaire à sa survie. Le séquençage et la synthèse artificielle – chimique – d'ADN le permet, et l'Américain Craig Venter en est le pape, assez controversé pour sa tendance à « en faire beaucoup » ! Son projet *Mycoplasma laboratorium* en est l'exemple, alors que son projet *Synthia* consiste à remplacer l'ADN d'une bactérie dans sa totalité par un ADN synthétique.

Dans l'**approche proto-cellules**, ce sont des vésicules artificielles, analogues à des cellules à la machinerie simplifiée, qui assument le rôle d'une petite usine absorbant sélectivement la ou les molécule(s) à détecter ou transformer.

## À quoi peut-elle servir ?

**Et quels sont les espoirs concrets qu'elle porte, et qui complètent l'apport spécifique et toujours indispensable de la chimie ?**

La fabrication de médicaments en est un exemple : on connaît de longue date la production par biotechnologie de la pénicilline, produite naturellement par un champignon. Pour l'artémisinine, antipaludéen naturel, il est obtenu à moindre coût et en grande quantité par Jay Keasling, qui a transféré les gènes nécessaires de la plante *Artemisia annua* dans une simple levure de boulanger : elle synthétise ainsi, à partir de sucre, un précurseur de l'artémisinine au lieu d'alcool. L'incontournable chimie, nécessaire pour l'industrialisation du médicament, intervient au niveau de la fermentation de la levure et de l'hémisynthèse qui

transforme le précurseur en produit actif (Sanofi vient d'obtenir le prix Pierre Potier 2012 pour ces étapes). C'est également *Saccharomyces cerevisiae* qu'a utilisé le chimiste français Denis Pompon pour synthétiser l'hydrocortisone (ou cortisol), un anti-inflammatoire notoire, à partir de sucre ou d'alcool. Ces deux composés sont sur le point d'être produits industriellement et mis sur le marché.

L'énergie est un autre domaine d'application fondamental pour disposer de sources alternatives aux ressources fossiles et contribuer à la réduction des gaz à effet de serre. C'est aussi une alternative aux agrocarburants qui exercent une pression insoutenable sur l'eau et les terres agricoles : José Graziano da Silva, directeur général de l'organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), a demandé, en août 2012, l'arrêt de la production de bioéthanol à partir de maïs pour éviter une crise alimentaire. Le butanol obtenu à partir de divers déchets celluloseux est donc un objectif de choix, car directement utilisable par un moteur à essence. De son côté, la société française Global Bioenergies produit de l'isobutène à partir de sucre en ayant subtilement transformé des voies enzymatiques (non précisées). Gazeux – nul besoin donc de le purifier –, facilement transformé, l'isobutène peut être utilisé comme source d'essence, comme précurseur de diesel et de kérosène. Il peut aussi conduire au PET (polyéthylène téréphtalate) des bouteilles plastique, à la fabrication de caoutchouc artificiel, etc.

Pour un meilleur rendement, une alternative à l'extraction intermittente de bio-huile produite par des algues cultivées et récoltées pourrait être, grâce à la biologie de synthèse, sa sécrétion en continu à travers leur paroi cellulaire, technique développée par la société américaine Synthetic Genomics Inc. en contrat avec ExxonMobil. La production d'hydrogène (via *E. coli* transformé notamment) et même le transport d'électricité photosynthétique via la bactérie *Shewanella oneidensis* sont aussi à l'étude.

Chimie de commodité et chimie de base ne sont pas hors du champ, elles sont notamment approchées par la société française METabolic EXplorer à l'aide de « bactéries performantes » (évidemment non dévoilées, protection industrielle oblige !), permettant la synthèse économique de divers composés, notamment par l'utilisation de précurseurs renouvelables (sucre, paille, etc.). Créée en 1999 à Clermont-Ferrand, elle est la seconde PME de biologie de synthèse au monde par sa taille et développe cinq produits, dont deux avec la société Roquette : la L-méthionine, deuxième acide aminé le plus vendu au monde pour l'alimentation animale, et l'acide glycolique, utilisé dans les produits cosmétiques et la fabrication de plastiques biosourcés (c'est-à-dire issus de matières premières agricoles). Les 1,3 et 1,2-propanediol aux innombrables applications sont biosynthétisés à partir de glycérol et/ou par fermentation. Quant au butanol, c'est la bactérie *Clostridium* qui le synthétiserait à partir de ressources renouvelables. Le marché mondial pour les cinq produits est estimé à entre 1,5 et 3 milliards d'euros !

Environnement (bioremédiation, détection de polluants toxiques), agriculture (plantes transformées, production de pesticides « naturels » par des insectes génétiquement modifiés) et même biomatériaux par ré-ingénierie du système de sécrétion de la bactérie *Salmonella typhimurium* pour produire les protéines de la soie de l'araignée... sont les cibles principales de la biologie de synthèse, avec divers projets de mise au point de vaccins, de diagnostics non invasifs, de suivi des patients atteints de SIDA et d'hépatite, de peau artificielle, etc.

Mais toutes ces approches exigent la connaissance et la synthèse chimique de l'ADN ou de fragments d'ADN..., en n'oubliant pas que contrairement aux idées reçues, des circuits de régulation génétique simples et ubiquistes peuvent avoir des comportements différents, complexes et même surprenants selon les êtres vivants qui les hébergent. C'est la notion d'émergence,

quand on passe d'une échelle à l'autre, de la molécule – brique – à la cellule, puis à l'organisme vivant complet, comme cela a été rappelé lors du colloque « De la chimie de synthèse à la biologie de synthèse » organisé par le Collège de France en 2009 : le tout vivant est autre et plus que ses éléments constitutifs (d'où le côté peu fiable de la transposition des études *in vitro* à *in vivo*, et encore moins de la souris à l'homme !).

## Quels sont les risques ?

Mais alors, la biologie de synthèse est, par nature, source de risques inconnus et, pire encore, imprévisibles ? Pas si évident, nous expliquent informaticiens, ingénieurs et chimistes habitués, au contraire de beaucoup de biologistes, à comprendre en construisant et à générer des solutions nouvelles, différentes de celles du vivant et mieux contrôlées. À titre d'exemple, la synthèse industrielle par *E. Coli* recombiné de l'hormone de croissance dès 1981 aurait évité la mort par la maladie de Creutzfeldt-Jacob de 117 jeunes Français traités par l'hormone naturelle, extraite de glande pituitaire humaine.

Les risques liés à la biologie « de garage » (les initiatives incontrôlables d'amateurs) ne sont cependant pas nuls. Il est en effet aisé de synthétiser des fragments d'ADN (ou de les acheter à prix abordable). Certes, l'action « naïve » de « biohackers » comme celle, malveillante, de bioterroristes, ne peut être sous-estimée. Cependant, de nombreuses expériences montrent que plus les micro-organismes sont modifiés génétiquement, plus ils sont vulnérables, car pour s'adapter, ils subissent de nombreuses mutations supplémentaires qui les fragilisent. C'est le cas pour le super virus « artificiel » de la grippe aviaire H5N1, plus contagieux mais moins virulent que le virus initial, lui-même d'ailleurs sujet à des mutations aléatoires fréquentes (Ron Fouchier, *Science*, 21 juin 2012).

La commission de bioéthique mise en place par le président Obama a décidé de se référer au principe de « vigilance prudente » qui repose sur une évaluation continue des risques et sur une démarche pragmatique. Bien que la Grande-Bretagne ait organisé sans dommage en 2009-2010 une conférence citoyenne sur la biologie de synthèse, l'expérience française des OGM et des nanotechnologies n'encourage malheureusement pas les autorités compétentes, notamment politiques car décisionnelles, à renouveler ce jeu de rôle qui s'est avéré plus stérile que constructif.

## Sources

- [www.biologiedesyntese.fr](http://www.biologiedesyntese.fr)
- Fioraso G., *Les enjeux de la biologie de synthèse*, Rapport OPECST, 15 fév. 2012.
- <http://fr.wikipedia.org/wiki/IGEM>
- *Biologie de synthèse, développement, potentialités et défis*, Rapport du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 14 déc. 2011 (mise à jour 5 mars 2012).
- Papon P., *Bref récit du futur, Prospective 2050, science et société*, Albin Michel, Bibliothèque Sciences, 2012.



### R. Agnès Jacquesy

est membre de commissions d'évaluation des chercheurs au Ministère chargé du Développement durable. Au cours de sa carrière, elle a notamment été directrice scientifique adjointe du département Chimie, puis du département Sciences de la vie du CNRS, ainsi que directrice adjointe du PIREN (programme interdisciplinaire sur l'environnement)\*.

\* [agnes.jacquesy@noos.fr](mailto:agnes.jacquesy@noos.fr)