

tions successives suivies d'interminables réglages fins. En conséquence, le cycle de conception, fabrication et dépannage de composants et circuits biochimiques reste lent et sujet à erreurs.

Il s'agirait, dans le futur, de concevoir l'objet virtuel et de tester ses propriétés avant de le construire. Durant l'époque intermédiaire que nous vivons actuellement, ces deux phases de conception puis de fabrication, bien que distinctes, doivent en général être répétées en raison de l'imperfection des modèles utilisés. En ce cas, les résultats des tests sur l'objet fabriqué servent à recalibrer le modèle plus près de la cible. En somme, une spirale d'amélioration passant alternativement par la conception et la fabrication doit être instaurée pour parvenir à un résultat satisfaisant.

La conception comprend la mise en place d'un modèle mathématique; sa simulation numérique permet de modifier les paramètres jusqu'à obtenir le résultat souhaité. La fabrication comprend la construction du circuit de synthèse respectant les paramètres ainsi obtenus. La construction fait appel au génie génétique de l'ADN codant les biomolécules nécessaires (*voir l'encadré page ci-contre*); puis les molécules et circuits ainsi construits sont caractérisés par des tests adéquats.

Des modules biologiques indépendants

Une deuxième propriété fondatrice de l'ingénierie est l'indépendance du contexte ou orthogonalité: chaque composant électronique fonctionne de la même façon quel que soit le circuit auquel il est intégré. Dans la cellule vivante, les interactions des composants de synthèse et cellulaires sont difficiles à prédire ou à caractériser. Un circuit bien caractérisé dans une bactérie fonctionnera différemment dans une autre souche, même si elle est proche. Cela ne respecte pas le principe d'indépendance d'un circuit de synthèse par rapport à son contexte (ici cellulaire). De nombreux travaux visent à diminuer cette dépendance vis-à-vis du contexte. Un exemple en est l'introduction répétée d'isolateurs transcriptionnels de part et d'autre des gènes introduits dans la cellule. Les isolateurs sont de courtes séquences d'ADN ayant pour effet de terminer la transcription une fois que celle des gènes d'intérêt a été effectuée, afin de ne pas «contaminer» l'expression d'un gène voisin.

Au-delà de l'indépendance par rapport au contexte cellulaire se pose la question de la modularité, qui mesure l'indépendance entre les divers composants du circuit de synthèse introduit dans la cellule. La biologie de synthèse se propose de constituer des systèmes (nanoparticule, cellule) par assemblage de dispositifs (oscillateur, interrupteur, etc. *voir l'encadré page 33*), eux-mêmes réalisés à partir de briques (fragments d'ADN, protéines, ARN). La fabrication d'un objet fondé sur la biologie, ou inspiré par elle, devient donc un processus hiérarchique d'assemblage de modules. Idéalement, les propriétés de chaque module ne devraient pas dépendre du circuit de synthèse dans lequel il est immergé. Tout praticien de la biologie moléculaire sait que cet objectif est aujourd'hui lointain. Néanmoins, chaque progrès sur ce chemin sera porteur d'améliorations pour le biologiste.

Enfin, dans la dimension hiérarchique et modulaire décrite ci-dessus, la biologie de synthèse exige une normalisation des composants, nécessaire pour permettre leur assemblage en dispositifs, puis l'assemblage de ces dispositifs en systèmes. On est cependant encore loin d'atteindre une norme unique stabilisée: récemment encore, de nouveaux standards ont été proposés. De plus, il s'agit de normaliser non seulement les composants, mais aussi les dispositifs et la production biologique, sans oublier les systèmes hybrides qui combinent nanobiologie et nanoélectronique.

La normalisation concerne aussi la dimension mathématico-informatique de la biologie de synthèse. En général, deux familles de formalismes sont utilisées pour exprimer les questions scientifiques: les équations différentielles et les approches booléennes. Dans le premier cas, chaque interaction entre deux biomolécules peut être représentée par une équation différentielle qui définit la dépendance entre leurs concentrations, c'est-à-dire l'évolution après un délai court des concentrations de ces molécules dans la cellule. Souvent, la même molécule intervient dans plusieurs interactions, et sa concentration se retrouve donc dans plusieurs équations. On dit alors que les équations sont couplées. Le jeu consiste à intégrer ces équations couplées pour calculer au prochain pas de temps les nouvelles concentrations de toutes les biomolécules. On trace ainsi l'évolution temporelle de ces concentrations, c'est-à-dire le «comportement» du système.

■ BIBLIOGRAPHIE

N. Annaluru *et al.*, **Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome**, *Science*, vol. 344, pp. 55-58, 2014.

K. M. Esvelt et H. H. Wang, **Genome-scale engineering for systems and synthetic biology**, *Mol. Syst. Biol.*, vol. 9, pp. 641-657, 2013.

C. J. Paddon *et al.*, **High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin**, *Nature*, vol. 496, pp. 528-532, 2013.

F. Képès, **La biologie de synthèse plus forte que la nature ?** Le Pommier, 2011.

W. Weber et M. Fussenegger, **Emerging biomedical applications of synthetic biology**, *Nature Reviews Genetics*, vol. 13, pp. 21-35, 2011.

D. G. Gibson *et al.*, **Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome**, *Science*, vol. 329, pp. 52-56, 2010.

■ SUR LE WEB

Informations générales sur la biologie de synthèse : www.biologie-de-synthese.fr

Observatoire français de la biologie de synthèse : biologie-synthese.cnam.fr