

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 réitérées 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 l'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

Dans le second cas, les approches booléennes permettent de décrire le système étudié en termes de relations logiques du type : « si A est vrai et si B est faux, alors C est vrai. » Il est possible d'ajouter des notions temporelles, par exemple : « si A se produit avant B, alors C sera toujours vrai. » Ces approches booléennes sont particulièrement efficaces lorsque les informations quantitatives complètes ne sont pas disponibles, comme souvent en biologie. Elles permettent alors des prédictions sûres, à rebours des approches différentielles qui sont plutôt utilisées pour apporter des explications scientifiques aux phénomènes observés.

En résumé, il n'y a pas de standards admis par tous pour ces formalismes ni pour les méthodes numériques associées. En revanche, il existe des standards *de facto*, c'est-à-dire quelques formalismes et méthodes répandus dans la communauté scientifique concernée. Mais il n'y a pas d'unicité de ces standards *de facto*, parce que leur choix rationnel repose sur les questions posées, les jeux de données disponibles, les observables biologiques et les objectifs de l'étude.

Quant à la normalisation de l'interface de la conception informatique et de la fabrication biomoléculaire, presque rien n'a été fait, malgré d'intéressantes initiatives de la jeune pousse américaine *Ginkgo Bioworks*. Par exemple, pour caractériser ses micro-organismes, *Ginkgo Bioworks* a automatisé le processus complet – une gageure, car le processus fait intervenir une succession de robots incompatibles. En pratique, des écrans décrivant le statut des échantillons vis-à-vis du processus en cours trônent sur les étagères au-dessus des paillasses entre les bouteilles de réactifs. Le résultat en est un nombre réduit d'erreurs et un meilleur contrôle de la qualité.

Pourtant, d'importants gains sont prévisibles si était développé un environnement de conception qui non seulement fournirait une interface de haut niveau commandant les robots biomoléculaires, mais aussi analyserait automatiquement les résultats des expériences et leur reproductibilité. Cette analyse servirait à améliorer le prochain plan expérimental, lui aussi numérisé. Aujourd'hui, c'est encore l'expert humain qui établit cette boucle entre résultats expérimentaux et conception de l'expérience suivante.

Pour comprendre ce que nous réserve la biologie de synthèse dans le futur, il est

important de garder en mémoire son état d'esprit. En faisant des propriétés discutées ci-dessus autant d'objectifs de recherche, cet état d'esprit accélère leurs progrès au long cours. Prenons un exemple. Il y a 15 ans, nul n'aurait pensé la biologie en termes d'« indépendance vis-à-vis du contexte » ; par conséquent, aucun effort n'était réalisé en ce sens. À partir du moment où cette propriété devient une cible, des efforts sont accomplis qui, même si cet objectif reste difficile à atteindre, permettent de s'en approcher.

Malgré quelques avancées, la conception et fabrication de circuits biochimiques de synthèse réalisant les fonctionnalités souhaitées reste un artisanat spécialisé. Comme pour chaque révolution industrielle, la donne ne sera changée que lorsque ce socle conceptuel et méthodologique quittera la tour d'ivoire de quelques chercheurs très spécialisés pour devenir accessible à de nombreux ingénieurs. Cette ouverture requiert de nouveaux « outils », terme pris ici dans sa plus large acception.

L'étape limitante : la phase de conception

Quels types d'outils – et de formations ou filières éducatives correspondantes – manquent le plus pour ouvrir à de nombreux ingénieurs ce qui est aujourd'hui du ressort de quelques équipes de recherche ? Par exemple pour que, si elle devait être refaite, une mise au point comme celle de la biosynthèse d'artémisinine ne requière que le travail durant un ou deux ans d'une équipe réduite, qualifiée certes, mais dont l'expertise ne soit pas quasi unique à l'échelle mondiale ?

La biologie de synthèse fait appel à des méthodes provenant de deux catégories : des méthodes biomoléculaires et d'autres, mathématico-informatiques. La phase de fabrication relève des méthodes biomoléculaires, qui font l'objet d'efforts intenses depuis plusieurs décennies. L'expertise paraît s'être ouverte dans ce domaine : plus d'un million de personnes de par le monde connaissent et utilisent les méthodes avancées de la biologie moléculaire ; des kits et protocoles sont disponibles à tous pour appliquer ces méthodes ; enfin, même les méthodes biomoléculaires moins avancées se sont récemment démocratisées avec le mouvement dit de « biologie de garage », dont l'association *La Paillasse* est le principal représentant en France.

1995 : Le premier génome bactérien est séquencé ; le premier long gène est synthétisé.

1999 : Le premier génome viral est synthétisé.

2000 : Il est possible de concevoir des circuits de régulation et de les implanter dans des bactéries ; le génome humain est séquencé.

2003 : Un repli protéique non naturel est conçu et réalisé.

2008 : Un génome bactérien entier est synthétisé *de novo*.

2010 : Ce génome est introduit avec succès dans une bactérie hôte capable de se reproduire.

2014 : Un chromosome réduit fonctionnel de la levure est synthétisé.