

La marge d'amélioration dans le domaine biomoléculaire relève donc plus de l'automatisation des phases de clonage et de caractérisation que d'autres aspects. Par exemple, *Amyris*, la société de biologie de synthèse qui a développé le processus de bioproduction d'artémisinine, a automatisé ses méthodes de clonage à l'échelle de volumes usuels, puis à des microvolumes. Cette automatisation a considérablement augmenté les chances de succès de ses expériences.

En revanche, la phase de conception, qui relève de modélisations mathématiques et de simulations informatiques, est soumise à plusieurs verrous scientifiques et méthodologiques – une situation qui reflète sans doute un investissement bien moindre. Voici quelques-uns de ces verrous.

D'une part, chaque logiciel dans ce domaine a été conçu par une équipe différente, qui a suivi la logique propre à sa discipline d'origine. Par exemple, pour concevoir une voie métabolique, on fera coexister des modèles métaboliques et d'autres sur la structure et le repliement

des protéines si une enzyme de la voie métabolique doit être modifiée. De plus, toute modification des biomolécules de la voie se fera par génie génétique. Ce dernier s'appuiera sur des robots de biologie moléculaire provenant de divers fabricants. Or les logiciels de l'ingénierie métabolique, de la biologie structurale des protéines, du génie génétique, et des robots de biologie moléculaire « parlent » des langages incompatibles, que ce soit au plan conceptuel ou dans leur implémentation informatique. Il serait donc utile de développer des programmes faisant le lien entre ces différents langages.

Par ailleurs, les outils informatiques disponibles sont encore trop spécialisés et complexes. Il manque des outils qui permettraient d'abaisser le niveau d'expertise nécessaire à un projet. Du point de vue industriel, la biologie de synthèse est encore en enfance. L'expertise est répartie entre une centaine d'équipes à travers le monde. Encore bien plus rares sont les équipes qui maîtrisent l'ensemble de la chaîne requise pour un

grand projet tel celui de l'artémisinine. La biologie de synthèse ne deviendra accessible à une large population d'ingénieurs biotechnologues que lorsque des outils génériques normalisés et aux interfaces simples auront été mis en place.

Un autre saut qualitatif sera effectué quand on utilisera mieux les capacités sensorielles et cognitives des experts. Actuellement, les outils de modélisation ne font appel qu'à la vue d'un écran et au toucher d'un clavier. Il s'agirait de développer les interfaces avec les autres sens : les objets virtuels pourraient être façonnés par le toucher avec retour de force ou par l'ouïe, ce qui permettrait de régler simultanément de multiples paramètres. L'intelligence collaborative devrait aussi être mieux exploitée : ensemble, plusieurs individus résolvent des énigmes plus complexes qu'un individu seul.

Une barrière, enfin, est la taille limite des circuits biochimiques que l'on réussit à construire. Aujourd'hui, la taille des circuits biochimiques viables introduits dans un organisme hôte plafonne autour

DE LA BIOBRIQUE AU CIRCUIT GÉNÉTIQUE

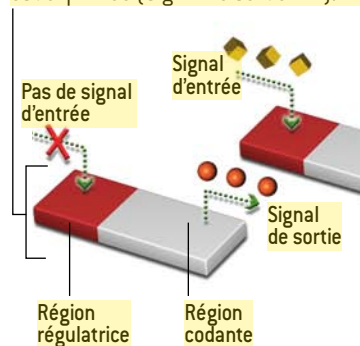
Des assemblages de gènes et de séquences régulatrices d'ADN peuvent être conçus pour fonctionner comme des composants électroniques : ils effectuent une opération booléenne, c'est-à-dire fournissent une réponse binaire [0 ou 1] à un signal d'entrée. Chaque assemblage ainsi construit est une biobrique qui peut être insérée dans un circuit génétique plus vaste.

UNE BIOBRIQUE

Un exemple simple de biobrique est le commutateur biochimique : un gène effectue l'opération booléenne SAUF en réponse à un signal d'entrée – une protéine codée par un autre gène.

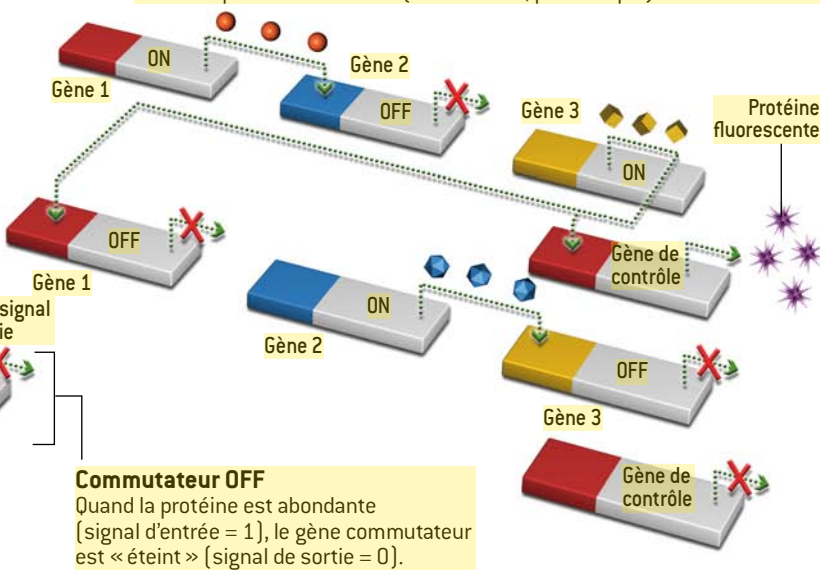
Commutateur ON

Quand la protéine est absente (signal d'entrée = 0), le gène commutateur est « allumé » : la protéine qu'il code est exprimée (signal de sortie = 1).



UN CIRCUIT GÉNÉTIQUE

On construit un circuit génétique simple en connectant trois commutateurs, chacun constitué d'un gène différent (gènes 1, 2 et 3). Les gènes oscillent entre les états ON et OFF selon le signal propagé le long du circuit. Le comportement peut être vérifié par un gène de contrôle qui intercepte la protéine produite par un des commutateurs (ici le gène 3) et produit alors une protéine détectable (fluorescente, par exemple).



Commutateur OFF

Quand la protéine est abondante (signal d'entrée = 1), le gène commutateur est « éteint » (signal de sortie = 0).

UN EXEMPLE DE CIRCUIT GÉNÉTIQUE

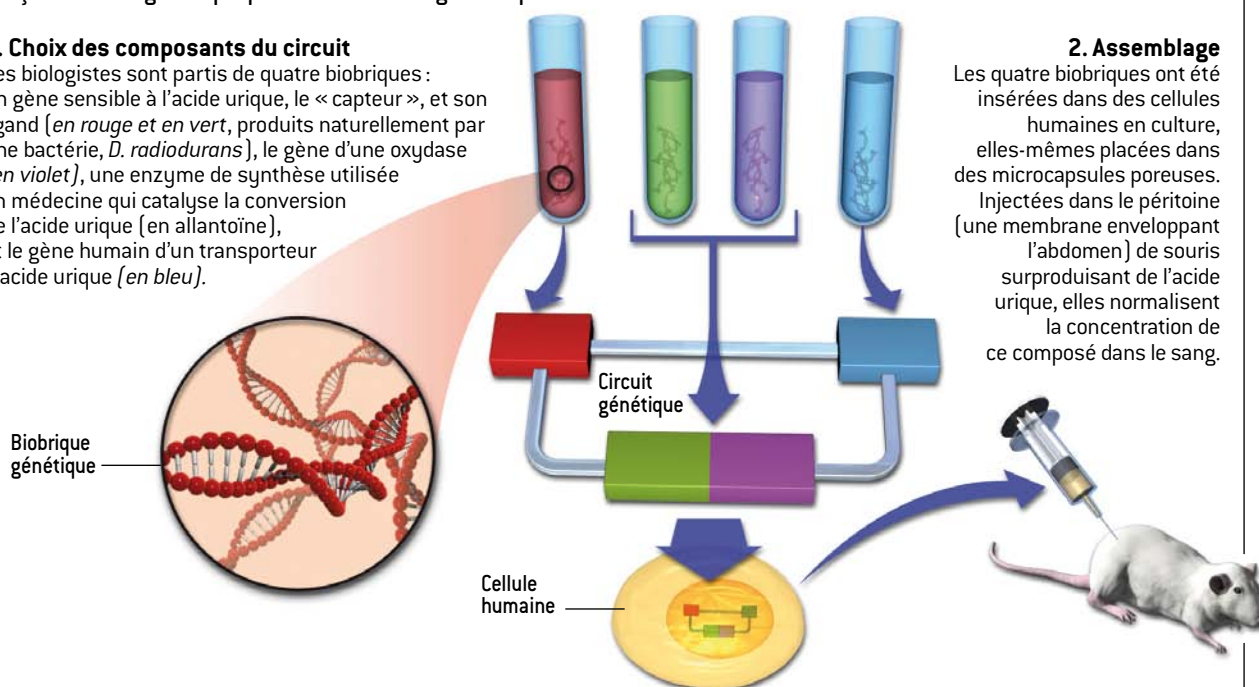
Une concentration élevée d'acide urique dans le sang peut entraîner une maladie, la goutte [des dépôts d'acide urique se forment dans les articulations, la peau, les reins...]. Des biologistes de l'École polytechnique fédérale de Zurich, en Suisse, ont conçu un circuit génétique pour contrôler et réguler en permanence cette concentration. Celui-ci fonctionne chez la souris.

1. Choix des composants du circuit

Les biologistes sont partis de quatre biobriques : un gène sensible à l'acide urique, le « capteur », et son ligand (en rouge et en vert, produits naturellement par une bactérie, *D. radiodurans*), le gène d'une oxydase (en violet), une enzyme de synthèse utilisée en médecine qui catalyse la conversion de l'acide urique (en allantoine), et le gène humain d'un transporteur d'acide urique (en bleu).

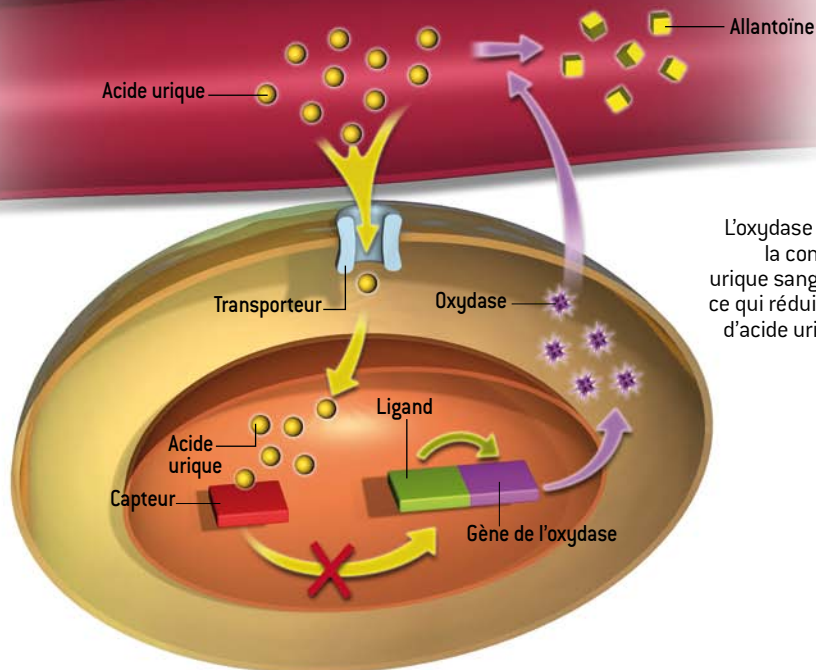
2. Assemblage

Les quatre biobriques ont été insérées dans des cellules humaines en culture, elles-mêmes placées dans des microcapsules poreuses. Injectées dans le péritoine (une membrane enveloppant l'abdomen) de souris surproduisant de l'acide urique, elles normalisent la concentration de ce composé dans le sang.



3. Transport

Les cellules modifiées expriment le transporteur d'acide urique (en bleu). Une partie de l'acide urique (en jaune) en excès dans le sang pénètre ainsi dans la cellule. L'acide urique entre dans le noyau de la cellule, où il se lie au « capteur » (en rouge).



4. Régulation

En se liant à son « capteur » (en rouge), l'acide urique l'empêche de se fixer à son ligand (en vert). Or le ligand, lorsqu'il n'est pas masqué par le capteur, agit comme un déclencheur (un promoteur) de l'expression de l'enzyme oxydase (en violet). En d'autres termes, le capteur régule l'expression de l'enzyme oxydase : quand il se fixe à son ligand, l'expression de l'enzyme est bloquée, et inversement.

5. Catalyse

L'oxydase produite catalyse la conversion de l'acide urique sanguin en allantoin, ce qui réduit la concentration d'acide urique dans le sang.