

La biologie synthétique : la réflexion continue au Royaume-Uni

Introduction

La biologie synthétique est un domaine de recherche scientifique interdisciplinaire relativement récent qui témoigne d'un développement fulgurant. Si, comme la plupart des domaines de recherche novateurs, elle promet d'importants bénéfices sociaux, économiques, médicaux, etc., elle soulève dans le même temps de nombreuses questions éthiques et sociales.

Illustrant la nouveauté et la complexité du domaine, en particulier dues à son interdisciplinarité, la nomenclature reste nébuleuse et les définitions variées. Celle généralement adoptée est la suivante : « *la biologie synthétique cherche à concevoir et à construire des éléments constitutifs, des nouveaux systèmes et dispositifs reposant sur la biologie, mais également à modifier la conception de systèmes biologiques naturels déjà existants* ». Les objectifs de la biologie synthétique étant de : « *tenter de recréer au sein de systèmes chimiques non naturels, des propriétés émergentes de systèmes vivants, [...] d'extraire des systèmes vivants des éléments interchangeable qui peuvent être testés, validés en tant qu'unités de construction, et réassemblés pour créer des appareils qui peuvent (ou non) présenter des analogies avec les systèmes vivants* ». En d'autres termes, le cœur-même de la biologie synthétique est la conception délibérée de systèmes biologiques et d'organismes vivants utilisant des principes émanant des sciences de l'ingénieur.

L'une des promesses les plus marquantes de la biologie synthétique est la création d'organismes vivants artificiels, ce qui soulève ainsi des inquiétudes philosophiques et religieuses sur la nature même du vivant et le processus de création. Il est généralement accepté qu'une définition stable de ce qu'est la vie est impossible, et que les biologistes synthétiques n'ont pas de réponse quant au démarrage de la vie ou à sa complexité. Un groupe de scientifiques a proposé une version modifiée du test de Turing (test d'intelligence artificielle ayant la faculté d'imiter la conversation humaine). L'avenir dira si ces approches adouciront les peurs liées aux frontières devenant floues et estompées entre les mondes artificiels et naturels.

Ce dossier réunit deux rapports sur la biologie synthétique : l'un commissionné par le groupe de travail sur la stratégie du *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC, conseil pour la recherche en biotechnologies et biologie) et publié en mai 2008. Intitulé « *Synthetic Biology – Social and Ethical Challenges* », ce rapport s'intéresse aux aspects éthiques et sociaux de cette nouvelle discipline. L'autre, « *Synthetic Biology: scope, applications and implications* », publié par la *Royal Academy of Engineering* (RAEng), établit un état de l'art du domaine au Royaume-Uni en mai 2009 et propose des recommandations qui, selon les auteurs,

permettrait au Royaume-Uni de rester en tête du peloton dans cette discipline en plein essor.

Ce dossier débutera par la présentation de la biologie synthétique (historique, étendue, financements britanniques), avant d'indiquer ses applications potentielles à court, moyen et long termes. Enfin, nous reprendrons les conclusions et recommandations faites par les deux groupes de travail, qui visent à ce que l'exploitation de cette discipline puisse être menée au mieux tout en étant couvert par un cadre éthique et social acceptable par la majorité.

1. L'étendue de la biologie synthétique

Selon le rapport de la RAEng, la biologie synthétique a pour objectif « *la conception et l'ingénierie d'éléments et de systèmes fondés sur la biologie et la reconception et restructuration de systèmes biologiques naturels* ». La biologie synthétique œuvre donc à accroître l'accessibilité et les prédictions du génie biologique et s'appuie sur les travaux importants réalisés en génétique et ses domaines associés au cours des dernières décennies.

Alors que l'approche biologique traditionnelle était devenue extrêmement spécialisée, voire réductionniste, cette tendance semble aujourd'hui s'inverser. On observe notamment le développement de la biologie des systèmes, qui utilise des modèles mathématiques et informatiques puissants permettant de mieux comprendre comment les réseaux d'interactions entre les différents éléments de la cellule donnent naissance à ses propriétés. La biologie synthétique, quant à elle, cherche à établir un cadre de travail rationnel pour la manipulation de l'ADN, fondée sur l'application de principes de conceptions dérivés des sciences de l'ingénieur. Il ne s'agit donc plus de s'appuyer sur l'existence d'hypothèses ni sur la mise en place d'expériences pouvant donner une réponse appropriée et à partir desquelles une interprétation peut être effectuée.

1.1 Les techniques ayant fait progressé la biologie synthétique

Le développement de la biologie synthétique a été largement facilité et accéléré par les progrès importants de la puissance informatique, dans les domaines de la **modélisation informatique**, du **séquençage** et de la **synthèse d'ADN**. Si la modélisation informatique, héritée de l'ingénierie, était déjà largement intégrée dans le domaine de la biologie des systèmes, les experts soulignent qu'un véritable environnement de conception assistée par ordinateur sera une condition *sine qua non* à l'essor de la biologie synthétique.

Le séquençage du génome, véritable mine d'or en termes d'informations, permet également de vérifier qu'un génome synthétisé ne comporte pas d'erreur, et les techniques de synthèse d'ADN ont progressé à

grande vitesse au cours des dernières années. A titre d'exemple, en 2002 à la *State University* de New-York, deux ans avaient été nécessaires pour synthétiser le virus de la polio (7 741bp – une paire de base est un couple de bases azotées [A=T] ou [G=C] constituant la double-hélice d'ADN). En 2003, une seule semaine suffisait. En 2008, c'est un génome d'une longueur de 489kb qui a été synthétisé. Si le coût de la synthèse d'ADN a proportionnellement diminué en parallèle avec l'augmentation de la capacité de synthèse des machines existantes (0,55\$/pb), ces deux variables semblent s'être à présent stabilisées en raison d'une barrière technologique qui entrave de nouveaux progrès : la synthèse des très gros génomes n'est pas satisfaisante car les erreurs de lectures sont trop nombreuses. En effet, il y a 5 % de chances qu'une séquence de 1000pb ne contienne pas d'erreur. Il semblerait donc qu'au cours des années à venir, la recherche se concentrera sur la synthèse de brins d'ADN relativement courts et leur assemblage subséquent.

En parallèle de la modélisation informatique, du séquençage et de la synthèse d'ADN, il est crucial que l'ensemble des éléments créés, quelle que soit leur échelle, répondent à une standardisation précise. S'il existe déjà des standards techniques, les auteurs du rapport publié par la RAEng précisent que la biologie



Représentation des acides désoxyribonucléotides composant la molécule d'ADN — Source : cc ynsé, attribution and sharealike

synthétique ne deviendra mature que lorsque des standards internationaux seront mis en place.

1.2 Les approches utilisées

De façon typique, la recherche en biologie synthétique peut être menée de deux approches différentes, *Top-down* ou *Bottom-up* et se décline selon les méthodes suivantes : conception de génomes minimalistes ; conception de composés modulaires ; ingénierie des voies de signalisation ; expansion du pool génétique ;

production de cellules artificielles ; création de biomolécules synthétiques.

Le génome minimal

De manière théorique, un génome minimal vivant correspond à un « châssis » nu sur lequel toute autre caractéristique biologique peut être greffée au cas par cas, en fonction des besoins. Cette technique permet d'une part, d'obtenir des produits finals variés à partir d'un élément de départ unique, et, d'autre part, présente l'intérêt qu'un châssis est capable de réagir au processus de mise en place et de fournir de l'énergie au système créé.

L'ingénierie des voies de signalisation

L'ingénierie des voies de signalisation présente l'avantage de largement faciliter les systèmes de modélisation en réduisant leur complexité au minimum, et de développer un nombre limité d'éléments bien caractérisés et standardisés. La recherche se concentre donc sur la standardisation de ces éléments interchangeables (aussi appelés biobriques) et la simplification des systèmes complexes en composés plus abordables. A l'heure actuelle, les deux types d'éléments interchangeables les plus en vue sont l'ADN et les protéines. L'ADN est une structure particulièrement abordable grâce à un squelette qui reste extrêmement stable, même après addition d'acides désoxyribonucléotiques de synthèse. La recherche sur les protéines est en revanche plus compliquée, en particulier en raison des structures secondaires et tertiaires qu'elles prennent pour être fonctionnelles.

La création de cellules artificielles

La création de cellules artificielles nécessite trois éléments pouvant être agencés les uns avec les autres : un système responsable du métabolisme de la cellule, une molécule capable de stocker l'information et un système membranaire permettant d'envelopper le tout. La cellule artificielle ainsi créée est appelée « *protocell* » et diffère d'une cellule naturelle en ce qu'elle est constituée non d'ADN mais d'APN (Acides nucléiques peptidiques). Les applications pratiques incluent la prochaine génération d'ordinateurs capables de s'auto-réparer, et, pour les technologies de robotiques, qui soient capables d'une part de s'auto-organiser et d'évoluer, et, d'autre part de mimer un système vivant. Cette approche cherche à créer des cellules et des systèmes synthétiques qui ne s'inspirent pas directement des systèmes existants mais au contraire tentent de développer des organismes présentant de nouvelles fonctions.

Les biomolécules synthétiques

Les biomolécules synthétiques sont difficiles à construire pour les raisons indiquées plus haut de structures secondaires et tertiaires des protéines. Des scientifiques britanniques ont cependant récemment

développé un système de marquage chimique, utilisant les techniques de modifications génétiques connues, pour attacher des modifications post-traductionnelle (la traduction est l'étape de synthèse d'ARN à partir de l'ADN, matériel génétique de la majorité des êtres vivants) sur les séquences d'acides aminés. Les applications actuelles incluent la détection de pathologies et d'inflammation du cerveau chez le mammifère, ou encore la construction d'une érythropoïétine synthétique dont le temps de circulation dans l'organisme est allongé.

1.3 Le développement du domaine de la biologie synthétique

Cette discipline a depuis été largement suivie par les ingénieurs, en partie grâce au concours annuel organisé par iGEM (international *Genetically Engineered Machine*, voir encadré), grâce auquel toute découverte faite par des étudiants du Royaume-Uni devrait être largement mise en valeur.

Les pôles de recherche en biologie synthétique

Le premier département universitaire de biologie synthétique a vu le jour en 2004 sur le campus du MIT

iGEM

Le concours iGEM (international *Genetically Engineered Machine*) est un élément clé du développement de la biologie synthétique. C'est un événement annuel pour des équipes d'*undergraduate* du monde entier qui cherchent à construire un mécanisme biologique. Le concours a lieu en deux temps : 10 semaines au cours des vacances d'été et deux jours au MIT pour présenter les projets. En 2008, 84 équipes ont participé.

(Etats-Unis), et jusqu'en 2005, les recherches n'avaient lieu que sur les côtes des Etats-Unis. Le cluster de la côte Est était principalement situé autour de Boston : MIT (Oudenaarden & Knight), Princeton (Weiss), Harvard (Silver, Forster & Church) et Université de Boston (Collins). Le cluster Ouest, quant à lui, s'organise autour de la baie de San Francisco avec UCSF (Voigt & Lim), Berkeley (Arkin, Bustamante & Keasling), Stanford (Endy & Smolke) et Washington (Sauro).

Hors des Etats-Unis, les pôles importants, se retrouvent au Japon et en Chine. En Europe, les laboratoires de pointe se trouvent à l'ETH Zurich (Panke & Stelling), Paris (Jaramillo), Barcelone (Serrano) et en Israël (Bennenson & Shapers). En ce qui concerne le Royaume-Uni, les principaux pôles sont situés au sein des universités *Imperial College London* (Kitney & Freemont), Edimbourg (Elfick, Tyers & French) et Cambridge (Haselof), auxquels viennent s'ajouter des sites de moindre ampleur à Glasgow, Manchester, Portsmouth, Sheffield, Leeds, Liverpool, Newcastle et Cardiff. Les applications visées à *Imperial College*, en plus d'une recherche fondamentale sur les portes logiques, touchent les oscillateurs de Lotka-Volterra contrôlables en amplitude et un détecteur d'infection urinaire. A

Edimbourg, un détecteur d'arsenic a été développé pour tester les eaux contaminées dans certains pays, et d'autres études visent à développer l'utilisation de la biomasse pour la production de nouveaux biocarburants ou encore à séparer les fonctionnalités complexes intrinsèques chez les cellules. Les chercheurs de l'Université de Cambridge sont, quant à eux, spécialisés dans les plantes.

Enseignement et formation

Les auteurs des deux rapports suggèrent que la mise en place d'une formation rigoureuse est nécessaire à la compétitivité du Royaume-Uni dans le domaine. Elle nécessite des ingénieurs, des mathématiciens et des physiciens ayant des connaissances solides en biologie et sur des problématiques éthiques et sociétales émanant de cette nouvelle discipline. Le problème majeur provient de l'interdisciplinarité de ce domaine, toujours délicat à mettre en place au sein des universités. Les universités *Imperial College*, Edimbourg et Cambridge offrent aujourd'hui des filières variées vers la biologie synthétique, en lien étroit notamment avec les Centres de formation doctorale mis en place par l'*Engineering and Physical Sciences Research Council* (EPSRC, conseil pour la recherche en Sciences de l'Ingénieur et en Physique) et le BBSRC. Il est crucial d'accroître davantage la coordination entre les disciplines impliquées dans ce domaine, et d'inclure des mécanismes de financement adéquats.

Le financement de la biologie synthétique

Aux Etats-Unis, le financement provient en grande partie des ministères de la Défense et de l'Energie. Ces deux dernières années ont

également vu une forte poussée d'intérêt du secteur privé (« *business angels* » ou « *VC* »). Ceci inquiète les experts britanniques qui voient dans ces sources de financements un risque d'inhibition ou de ralentissement des projets collaboratifs anglo-américains. Malgré tout, le printemps 2009 a été témoin de la mise en place d'un workshop entre l'EPSRC et la NSF américaine (*National Science Foundation*), au cours duquel 5,5M£ ont été débloqués pour des projets de recherche communs.

A l'heure actuelle au Royaume-Uni, il n'existe pas de financement dédiés à la recherche à ce domaine, même si les conseils de recherche BBSRC, *Medical Sciences Research Council* (MRC, conseil pour la recherche biomédicale) et l'EPSRC travaillent en étroite collaboration à la mise en place des infrastructures de ce nouveau domaine de recherche interdisciplinaire.

L'EPSRC, qui inclut la biologie synthétique dans ses dix priorités de recherche, a débloqué 8M£ sur cinq ans pour la mise en place et le développement du Centre pour la biologie synthétique à *Imperial College London*, hébergé au sein de l'Institut de Biologie des Systèmes et de Biologie Synthétique, en lien avec la LSE (*London School of Economics and Political Sciences*). Ce

nouveau centre tentera d'identifier les objectifs de la biologie synthétique et de favoriser la création de pépinières dans le domaine, avant de se spécialiser exclusivement dans le domaine de la propriété intellectuelle et de la collaboration.

Les conseils de recherche BBSRC, *Arts and Humanities Research Council* (AHRC, conseil pour la recherche en art et sciences humaines) et *Economic and Social Research Council* (ESRC, conseil pour la recherche en économie et sciences sociales) ont pour leur part investi 970k£ pour la mise en place de 7 réseaux de recherche au sein d'universités britanniques, qui incluront un volet « aspects sociaux et éthiques » :

- *Synthetic Components Network: Towards Synthetic Biology from the Bottom Up*, Bristol (Pr. Derek Woolfson) ;
- *Standards for the Design and Engineering of Modular Biological Devices*, Edinburgh (Dr Alistair Elfick) ;
- *A Synthetic Biology Network for Modelling and Programming Cell-Cell Interactions*, Nottingham (Dr Natalio Krasnogor) ;
- *From Robust Synthetic Biological Parts to Whole Systems: Theoretical, Practical and Ethical Challenges*, Oxford (Pr Antonis Papachristodoulou) ;
- *SPPI-NET: A Network for Synthetic Plant Products for Industry*, Durham (Pr Robert Edwards) ;
- *The UCL Network in Synthetic Biology, University College London & Birkbeck College* (Pr John Ward & Dr Irilena Nobeli) ;
- *MATEs - Microbial Applications to Tissue Engineering: An Exemplar of Synthetic Biology*, Sheffield (Pr Phillip Wright).

A l'échelle européenne, 25M€ sont investis dans 18 projets entrant dans le cadre de la *EU NEST Pathfinder Initiative in Synthetic Biology*, dont l'objectif est de stimuler une recherche coopérative. De son côté, l'*ESF EUROCORES in Synthetic Biology* (Euro-SYNBIO) a lancé un programme de levée de fonds pour lequel le BBSRC et l'EPSRC ont donné 2M£.

2. Les applications futures de la biologie synthétique

Les domaines d'application de la biologie synthétique ont été listés par NEST 2006 dans un papier intitulé « *The vision of Synthetic Biology* » et se déclinent selon les thématiques suivantes : biomédecine et santé, synthèse de composés biopharmaceutiques, industrie chimique durable, environnement et énergie, production des matériaux et biomatériaux intelligents et sécurité/contre-terrorisme. Elles peuvent être résumées de manière non-exhaustive dans le tableau 1.

2.1 Vision à 5 ans

Plusieurs types de recherche menés actuellement dans les laboratoires du monde entier pourraient apporter des applications pratiques dans un délai à court terme, dont voici quelques exemples : i) en biologie et médecine, une artemisine de synthèse pour traiter le paludisme ou la détection précoce d'infections variées ; ii) dans le secteur de l'énergie, la production de biocarburants à partir de biomasse devrait être facilitée, entre autres par des plantes génétiquement modifiées et des organismes utilisés lors des procédés de transformations ; iii) dans le domaine chimique, des capteurs variés seront presque certainement entrés sur le marché ; iv) dans le secteur des matériaux, il est imaginable que l'on soit capable de produire de la soie d'araignée en grande quantité.

2.2 Vision à 10 ans et 25 ans

La prévision à moyen et long terme des avancées scientifiques et de leurs applications est toujours un exercice délicat et prône à l'erreur. Les auteurs du rapport de la RAEng s'y sont cependant engagés, et estiment que le domaine de la biologie synthétique aura fait ses preuves et apportera des applications intéressantes d'ici 10 ans dans les secteurs suivants : développement de médicaments personnalisés, maîtrise de la

Health	Energy	Environment	Agriculture	Other Industry
Cell counter	Bio power units	Emissions sensors	Starch synthesis	Biological computers
Biological sensors	Biofuels	Spill/chemical/radiation detection	New seed products	Digital/bio converters
Disease diagnosis	Enzymes	Biodegradable packaging	Bioenergy feedstock	Logic gates
Disease fighting	Artificial leaf	Stronger/lighter materials	Agro-fuels	Switches/oscillators
Controlling signs of ageing			Optimised food production	Cleansing biofilms
Custom drugs				Responsive materials, eg oil
Tissue engineering				Nano particle production
				Bioremediation
				Biofabrication

Tableau 1 : Applications futures de la biologie synthétique -- Source: *Synthetic Biology: scope, applications and implications*

forme des tissus synthétiques créés par génie tissulaire, large amélioration des procédés de transformation améliorant les biocarburants, développement de feuilles artificielles pour la capture de CO₂, biocapteurs capables de détecter et neutraliser de nombreux produits toxiques, développement de pesticides sans danger pour l'environnement, développement d'usines cellulaires à partir de cellules artificielles, etc. A 25 ans, l'exercice de prédiction est encore plus difficile, mais certains imaginent que des biocapteurs pourraient résister à demeure dans le corps humain, que le développement des vaccins aura été entièrement remodelé, que des traitements efficaces pour le SIDA pourraient être en vue, que des équivalents plastiques biodégradables soient développés, etc.

3. Les défis sociaux et éthiques

3.1 Synthétique ou synbioéthique : des préoccupations grandissantes

Selon le rapport « *Synthetic Biology: Social and Ethical Challenges* », la communauté scientifique non seulement reconnaît qu'il existe des dangers potentiels liés à ces nouvelles formes de vie synthétiques, mais elle souhaite même voir l'adoption de standards éthiques et de bonnes pratiques. Elle fait le parallèle avec le cas du génie génétique dans les années 70 et 80.

Des financements sont attribués dans ce sens. Ainsi le projet NEST 2007 investit un peu plus de 200k€ pour l'étude et la production de conseils et de recommandations sur l'évaluation des risques, la sûreté, l'éthique, les droits de propriété intellectuelle des scientifiques, les parties prenantes et le public.

3.2 Débat public

Le débat qui entoure la recherche sur la biologie synthétique ressemble dans ses grandes lignes à celui ayant eu lieu sur les cultures OGM, avec les sentiments d'un risque de mainmise par quelques multinationales et les peurs du public craignant que les chercheurs se prennent pour Dieu. La communauté des chercheurs est consciente de ces inquiétudes et organise régulièrement une réflexion entre scientifiques en ce qui concerne la régulation et l'information à disséminer vers le public.

Les parties prenantes de la communauté scientifique (chercheurs, sociétés savantes, financeurs, gouvernement, etc.) ont tiré les leçons de l'échec du débat sur les OGM il y a près de 10 ans. A l'époque, les aspirations du public n'avaient été identifiées que trop tard, par l'intermédiaire d'un large débat national « *GM Nation ?* », organisé par la *Royal Society*. Elles sont donc attentives à ne pas médiatiser à outrance les applications potentielles de la biologie synthétique, indiquent clairement que la discipline se développera sur le long terme (environ 25 ans), et cherchent dès aujourd'hui à impliquer le public dans un débat qui évoluera certainement au cours du temps.

Une étude conduite par le DIUS (*Department for Innovation, Universities and Skills*), aujourd'hui refondu au sein du *Business, Innovation and Skills*, « *A vision for science and society* » publiée en 2008, révèle la volonté de participation du public qui veut en savoir plus et plus tôt, alors que ces stratégies de mise en valeur du public sont peu défendues par les politiques et la communauté scientifique. L'idée de cette dernière est plutôt d'éduquer que de débattre. Les élèves en biologie synthétique devraient donc également recevoir une formation sur la théorie de l'implication du public.

3.3 Le cadre de la réglementation

Les organismes britanniques responsables de la réglementation sont la DEFRA (*Department for Environment, Food and Rural Affairs*, Ministère de l'environnement, de l'alimentation et des affaires rurales), l'ACRE (*Actions with Communities in Rural England*, agence nationale chargée des opérations de soutien aux communautés rurales au Royaume-Uni) et la *Health and Safety Executive* (en particulier le SACGM – *Scientific Advisory Committee on Genetically Modified Organisms*). Le point de vue officiel au Royaume-Uni est que la législation actuelle est suffisante.

Dans le cadre de cette étude, les chercheurs spécialisés en biologie synthétique estiment qu'il n'existe actuellement pas de questions éthiques nouvelles soulevées par cette discipline. Dans ce rapport, Andrew Balmer et Paul Martin rassemblent cependant les secteurs particuliers pouvant soulever de nouvelles questions et préoccupations : (i) la libération non contrôlée dans l'environnement ; (ii) le bioterrorisme, les brevets et la création de monopoles ; (iii) le commerce et la justice mondiale, et la création de vie artificielle.

3.4 Libération non contrôlée d'organismes synthétiques dans l'environnement

Développement scientifique/technique

Le premier virus synthétique fut créé en 2003 par Craig Venter, d'une longueur de 5 386 pb. En 2008, son équipe synthétisait une bactérie de près de 600 kpb. Ces organismes synthétiques peuvent être intentionnellement libérés dans l'environnement par exemple pour la bioremédiation des sols (voir encart) dans le but de lutter contre les pollutions. Si ces microorganismes génétiquement créés ont été développés dans cette optique, ils n'ont été testés qu'une seule fois en plein

La bioremédiation

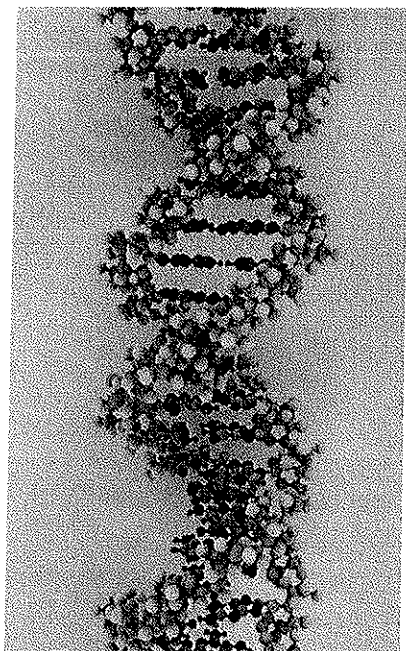
La bioremédiation correspond à l'ensemble des techniques visant à augmenter la biodégradation ou la biotransformation, en inoculant des micro-organismes spécifiques (bioaugmentation) ou en stimulant l'activité de populations microbiennes indigènes (biostimulation) par apport de nutriments et par ajustement des conditions de milieu.

champ et il n'en existe actuellement aucun dans le pipeline réglementaire.

Questions éthiques et sociales

Les préoccupations, qui tiennent à la libération de ces microorganismes dans l'environnement, intentionnelle ou non, rappellent fortement celles liées à la libération des plantes OGM dans l'environnement il y a environ une décennie. Par ailleurs, le dépôt de brevet par Craig Venter sur un génome bactérien minimal, ou sur une liste de gènes dont la bactérie *M. Genitalium* a besoin pour sa survie et sa reproduction, a suscité des questions éthiques importantes. Selon le groupe d'action ETC (*Erosion, Technology and Concentration*), ce dépôt de brevet représente « une course à haut risque vers la commercialisation de la synthèse et de la privatisation des formes vivantes synthétiques » et soulève les risques liés à la mauvaise utilisation de tels organismes, incluant la création d'armes biologiques.

La préoccupation majeure que suscitent ces technologies provient de leur nature même : ce sont des organismes biologiques capables d'évoluer et des mutations au sein de leur génome pourraient ainsi produire des interactions non pressenties avec l'environnement ou d'autres organismes naturels. Théoriquement, il n'est ainsi pas exclu qu'un organisme synthétique, n'ayant par définition jamais été en contact avec la nature, démontre des avantages génétiques et/ou fonctionnels par comparaison à des organismes naturels.



Représentation de la molécule d'ADN
Source : cc ync, attribution and sharealike

Cet organisme synthétique pourrait alors proliférer aux dépens de l'organisme naturel et modifier l'écosystème environnant. Dans ce contexte, certaines parties prenantes s'interrogent sur l'efficacité du cadre

réglementaire en place, établi pour le contrôle des OGM. En effet, les modifications encourues pourraient avoir une portée bien plus large que celles causées par les OGM, car ce sont des voies de signalisation biochimiques entières qui sont impliquées et non simplement le génome. Il est par conséquent possible que des changements importants soient nécessaires eu égard aux méthodes et procédures utilisées pour l'évaluation des risques environnementaux posés par ces nouveaux organismes synthétiques.

Réponses scientifiques et politiques

Ces inquiétudes évoquent celles ayant émergé au moment de l'avènement du génie génétique, et nombreux sont ceux venant rappeler qu'au bout de 20 ans, les menaces potentielles évoquées alors ne se sont pas matérialisées, peut-être grâce aux mesures ayant été prises : développement de bactéries qui dépendent de nutriments spécifiques pour leur survie (n'existant pas à l'état naturel), utilisation de composés synthétiques de la structure d'ADN ne permettant pas leur reproduction dans un environnement naturel, utilisation de *biobriques* capables de contrôler la taille d'une population lorsqu'elle se divise, etc.

Les scientifiques impliqués dans ce type de recherche recommandent une gouvernance qui vienne s'appuyer sur le cadre réglementaire existant « *foresight of the scientists who invented recombinant DNA* », qui a couvert de manière adéquate le développement et les applications sûres des technologies de l'ADN recombinant depuis 3 décennies. Par ailleurs, ils proposent six options pour améliorer la sûreté de la génomique synthétique :

- éduquer les étudiants au niveau *undergraduate* (jusqu'à la licence) et *postgraduate* (Master et Doctorat) sur les risques, et les conseils des bonnes pratiques de la génomique synthétique ;
- créer un manuel de sécurité spécifique destiné aux laboratoires de biologie synthétique ;
- développer un centre d'échange et d'information capable de dispenser des conseils sur les bonnes pratiques et les procédures d'urgences ;
- élargir l'éventail de travail des *Institutional Biosafety Committees* (IBC, comités institutionnels de biosécurité) ;
- créer un comité national de conseil, composé d'experts des nouvelles expériences et des expériences à risque ;
- élargir la révision des IBC et le renforcement de la conformité.

3.5 Le risques de bioterrorisme

Développement scientifique/technique

Les préoccupations majeures concernant les mauvaises utilisations possibles des résultats de biologie synthétique s'articulent autour de microorganismes connus, modifiés ou entièrement nouveaux, et conçus pour être hostiles à l'Homme de manière directe ou

indirecte. Comme indiqué plus haut, la biologie synthétique ne s'intéresse pas seulement à produire de nouvelles formes vivantes, elle cherche également à recréer au laboratoire des pathogènes courants ou disparus tels que le virus de la polio (2002) ou la grippe espagnole de 1918 (2005).

Questions éthiques et sociales

Les inquiétudes ne s'estompent pas malgré les annonces régulières de la communauté scientifique qui dit travailler de manière complètement transparente. Un exemple a en particulier choqué le public britannique : il s'agit d'un journaliste du quotidien « *The Guardian* » qui, ayant commandé une partie de la séquence d'ADN du virus de la variole, l'a reçu chez lui par la poste. Après quelques recherches, ce journaliste a par ailleurs découvert qu'aucune entreprise privée responsable de la vente de ces séquences d'ADN n'effectuait un double contrôle de ses clients et des séquences d'ADN vendues. Par ailleurs, et selon certains rapports médiatiques, la « biologie de garage » est une activité de plus en plus répandue, facilitée par le séquençage devenu bon marché et des pièces d'équipements aujourd'hui disponibles sur eBay.

Bien que la perspective de la création d'armes biologiques à partir de la biologie synthétique soit encore incertaine, un problème fondamental existe au sein de la communauté scientifique : celle-ci trop souvent n'a pas conscience des utilisations potentiellement dangereuses pouvant dériver de leurs travaux. Ce problème est renforcé par le fait que la plupart des règles de gouvernance reposent sur la perception de ces scientifiques d'une utilisation inappropriée potentielle de leurs résultats de recherche, et de le rapporter aux autorités compétentes.

Réponses scientifiques et politiques

Un groupe de travail américain (NSABB – *National Science Advisory Board Working Group on Synthetic Genomics*) a tenté de savoir si la cadre réglementaire était suffisant pour couvrir les organismes créés *de novo*, et les premiers résultats ne sont pas encourageants. Le NSABB propose donc les quatre recommandations suivantes :

- le HHS (*Department for Health and Human Services*, ministère américain de la santé et des services à l'Homme) et l'USDA (*United States Department of Agriculture*) devraient travailler en étroite collaboration pour la mise en place de conseils harmonisés vers les scientifiques et les fournisseurs, dans le domaine de la biologie synthétique ;
- le gouvernement américain devrait prendre en charge l'instruction des agences fédérales et des experts indépendants en vue d'améliorer le processus de screening ou encore encourager les collaborations internationales pour l'établissement des standards et des bonnes pratiques ;

- les textes interdisant la production, la synthèse ou l'ingénierie de tout ou partie du virus de la variole devraient être révoqués et la sémantique révisée pour s'assurer qu'elle couvre les organismes synthétiques ;
- le gouvernement américain devrait examiner le système de classification des *Select Agents* (SA, voir encadré) pour s'assurer qu'il couvre tout futur développement scientifique et devrait considérer des cadres réglementaires alternatifs, si nécessaire.

3.6 Propriété intellectuelle et création de monopoles

Il existe deux préoccupations majeures concernant la propriété intellectuelle relative à la biologie synthétique, qui peuvent être résumées par des brevets couvrant un spectre trop large ou ceux couvrant un spectre au contraire trop étroit. Dans le premier cas, les risques encourus relèvent d'une restriction importante des collaborations et par conséquent d'un étouffement des étapes de développement du domaine. Le deuxième cas pourrait conduire à des complications du processus par la multiplication du nombre de brevets à négocier.

Ce débat a en partie été suscité à la suite du brevet de Synthia déposé aux Etats-Unis et à travers la *World Intellectual Property Organisation* par l'équipe de Craig Venter. Ce dernier a également déposé des brevets sur la production de génomes synthétiques et leur insertion au sein de cellules vivantes, un positionnement comparable en biologie synthétique, selon le groupe ETC, à celui de Microsoft dans le domaine de l'informatique.

En réponse à cette préoccupation s'est développée une approche « *open-source* » afin que des brevets n'empêchent pas la recherche de prospérer. La fondation *BioBricks* a ainsi créé, libre d'accès et de droits, une vaste base de données d'éléments standards. Mais cette question des brevets pose également d'autres questions auxquelles il est difficile de répondre : est-il possible de distinguer les différentes échelles d'une entité synthétique ? Qu'est-ce que la propriété du vivant ?

3.7 Le commerce et la justice à l'échelle mondiale

La production de trapézoïdes, précurseurs entre autres de l'artémisine, composé démontrant un immense potentiel pour traiter le paludisme, a été récemment permise grâce aux avancées de la biologie synthétique. Le gène de cette plante responsable des fonctions anti-malaria et anti-cancéreuse est maintenant produit à grande échelle grâce à son insertion au sein de la bactérie *E. coli*. Selon le groupe ETC, les résultats positifs de cette recherche ont été médiatisés au maxi-

Select Agents

Les *Select Agents* sont des agents biologiques et toxines couverts dans le cadre de la réglementation *SA Rules* car présentant le potentiel de menaces sérieuses sur la santé du public, des animaux et des plantes. Une liste de ces agents peut être trouvée à l'adresse suivante : www.cdc.gov/od/sap/docs/salist.pdf

mum pour maintenir un financement important, conduisant dans le même temps à la réduction de programmes alternatifs de recherche, au moins aussi important si l'on en croit l'OMS. Cette dernière recommande en effet que l'artémisine soit mixée avec d'autres composés anti-malaria pour traiter les personnes atteintes, ceci afin de réduire les risques de résistance.

Cet exemple, qui peut être comparé à celui des OGM, soulève des questions éthiques touchant aux technologies avancées appliquées au développement économique, à la santé publique et à la justice à l'échelle mondiale : ces innovations technologiques sont-elles bénéfiques à tous ou au contraire conduisent-elles à un maintien d'un fossé entre les nations riches et les nations pauvres ou en développement ?

3.8 Créer du vivant artificiellement

L'un des objectifs de la biologie synthétique est de créer une « vie artificielle », ce qui suscite des peurs au sein du public et soulève des questions d'ordre philosophique et religieux : les scientifiques se prennent-ils pour Dieu ? Quelle est la nature-même de la vie ? Qu'est-ce que le processus de création ? Selon un rapport du NEST datant de 2005, les avancées technologiques apportées par la biologie synthétique sont en train de dépasser les références éthiques sur lesquelles reposent les règles morales collectives actuelles. Par ailleurs, un nombre de voix grandissant se fait entendre sur la place publique concernant la définition de la vie : il s'agit d'un terme difficile à définir, pour lequel il n'existe pas de consensus sur son début ou sa fin, et pour lequel, selon un éditorial récent dans le journal *Nature* (2007), il serait bon d'accepter qu'il ne s'agit pas d'un concept scientifique. De ce fait, les auteurs arguent que la vie n'est pas un concept stable : peut-on alors considérer qu'il est amoral de la créer ?

En réponse à ces questions, un certain nombre de scientifiques proposent une version modifiée du test de Turing qui tentait d'évaluer à quel degré une machine était capable d'imiter un être vivant. Ce test modifié cherche à évaluer si un objet peut être considéré comme vivant ou non. Leur version de la vie inclut, d'une façon réductionniste, la capacité de self-réplication, de systèmes durables et d'un mécanisme permettant une organisation spatio-temporelle de l'information entre et au sein de ces systèmes. Malgré cela, il est particulièrement difficile de prévoir si la mise en place de ces tests cherchant à répondre à une question évasive viendra réduire les peurs liées à la disparition engagée des frontières entre les mondes artificiels et naturels.

4. Conclusions et recommandations

Le rapport commissionné par le BBSRC indique l'importance de considérer la biologie synthétique en termes à la fois de traditions bien établies de la biologie moléculaire et de domaine propre émergent. Nous assistons à l'heure actuelle à des développements im-

portants, représentant, d'une part, une confiance grandissante, au sein la communauté scientifique, à s'investir dans un projet visant à créer la vie, et, d'autre part, la maturation d'une série de technologies puissantes, qui convergent avec les avancées en informatique, science des matériaux et nanotechnologies.

Les recommandations émanant du rapport de la RAEng mettent l'accent sur les stratégies à adopter nationalement pour favoriser l'essor de la biologie synthétique, et le développement de la formation et des infrastructures de recherche dans cette discipline.

- La biologie synthétique a le potentiel de devenir un nouveau secteur majeur pouvant apporter des solutions aux grandes problématiques actuelles. Le Royaume-Uni, actuellement en tête des pays européens dans ce domaine de recherche, se doit d'établir dès maintenant une stratégie à l'échelle nationale, qui prenne en compte le caractère multidisciplinaire de la biologie synthétique et l'interdépendance des facteurs qui permettront son développement. L'implication des acteurs doit être aussi large que possible, et rassembler aussi bien les universités que l'industrie.
- Les nouveaux centres doivent se trouver dans des complexes universitaires compétitifs à l'échelle internationale. Chaque grand pôle dans le domaine aura besoin de financement à hauteur de 60 M£ sur une période de 10 ans : coût d'investissement de 12 M£ pour les trois premières années ; budget annuel de 4M£ pour rémunérer une équipe de trente à trente-cinq chercheurs ; programme de formation doctorale de 800k£ par an (sur une base de sept étudiants nouvellement recrutés chaque année et de 40k£ par étudiant). Les centres devraient être progressivement intégrés aux universités, et une grande synergie entre les centres sera nécessaire, de même que la recherche de partenaires industriels.
- De leur côté, les recommandations faites dans le rapport commissionné par le BBSRC sont sans surprise focalisées sur les aspects éthiques et sociaux de la biologie synthétique. D'après les auteurs, le débat actuel concernant les questions éthiques et sociales suit un pattern aujourd'hui bien établi à la suite des questions liées à l'ADN recombinant qui avait pris place dans les années 80. La création, alors, de gouvernances robustes aux échelles locale, nationale et internationale avait permis un contrôle des applications de sciences et technologies dans ce domaine. Toutes les questions n'avaient cependant pas été résolues et la biologie synthétique les fait aujourd'hui resurgir.
- Le soutien du public sera crucial ; il est donc important que les applications potentielles de la biologie synthétique puissent démontrer des bénéfices sociaux, économiques et de santé clairs, et que ces bénéfices ne soient pas médiatisés à outrance au risque de créer des espoirs non réalistes.
- La communauté scientifique doit engager des débats sur les implications de sa recherche et les questions soulevées par la biologie synthétique.

- Du fait de l'interdisciplinarité de la biologie synthétique, il serait bon de créer des groupes de réflexion composés de personnes de la société civile, d'éthiciens, de sociologues ; ceci dans le but d'élargir la compréhension adéquate des questions critiques, d'engager un dialogue constructif avec le public et gagner son soutien.
- Un cadre réglementaire robuste doit être en place avant que les applications de la biologie synthétique ne soient réalisées. Ceci nécessitera une révision globale des contrôles et réglementations existants et le développement de nouvelles mesures, en particulier eu égard à la biosûreté, la libération dans l'environnement et la biosécurité.■

Dossier rédigé par Claire Mouchot.

Sources :

- *Synthetic Biology: scope, applications and implications*, Royal Academy of Engineering, mai 2009, http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf ;

- *Synthetic Biology: Social and Ethical Challenges*, BBSRC, mai 2008, http://www.bbsrc.ac.uk/organisation/policies/reviews/scientific_areas/0806_synthetic_biology.pdf

LES ENTREPRENEURS DE LA BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

Et maintenant,
fabriquer de la matière vivante

Un demi-siècle après la découverte de l'ADN, des chercheurs en biologie s'estiment mûrs pour franchir le cap de la création d'organismes vivants artificiels. Ils ont décidé – certains d'entre eux du moins – d'appliquer à la génétique les méthodes des ingénieurs en informatique de la Silicon Valley. Portés par les marchés fortement spéculatifs de la bioénergie et des droits à polluer, ils perfectionnent leurs technologies, en espérant toucher de l'or.

PAR DOROTHÉE BENOIT BROWAEYS *

VERS une industrialisation du vivant ? L'annonce, faite en mai dernier par le chercheur américain Craig Venter, de la fabrication d'une bactérie au génome artificiel peut laisser penser que l'on s'en approche. Déjà, la biologie de synthèse est un grand marché, où l'on trouve de nombreuses « pièces » permettant de construire des virus, des bactéries ou des levures. Voici désormais la vague des organismes génétiquement fabriqués.

« Nous avons besoin de vous ! La puissance de vos outils implique de la responsabilité. » C'est en ces termes que M. Edward You, agent du Federal Bureau of Investigation (FBI), interpelle les étudiants aux tee-shirts multicolores venus de toute la planète pour le concours de biologie synthétique iGEM (International Genetically Engineered Machine Competition). Nous sommes à Boston, dans les locaux du Massachusetts Institute of Technology (MIT). En cette fin octobre 2009, le FBI, partenaire de l'événement, entend faire passer un message aux jeunes compétiteurs : sans eux, pas de surveillance du bioterrorisme ! M. Piers Millett, du Bureau des armes biologiques des Nations unies (Genève), évoque la mise en place d'un code de conduite « pour une meilleure sécurité qui permet plus de fun ». Car l'exploration ludique reste le moteur de ce rendez-vous annuel.

Le principe du concours est simple : chacune des 112 équipes candidates (1 700 étudiants) de cette sixième édition d'iGEM vient présenter son « bricolage bactérien ». Chacune a coupé, greffé, rabouté des gènes... pour produire un médicament, émettre des odeurs ou une lumière clignotante, ou encore détecter de l'arsenic. Dans cette grande cuisine du

* Déléguée générale de VivAgora, auteure de l'ouvrage *Le Meilleur des nanomondes*, Buchet-Chastel, Paris, 2009.
vivant, au cours de deux jours de présentations non-stop, les recettes sont discutées, contestées, amendées. Les étudiants portent les couleurs de leur équipe comme pour un match de football, tantôt interpellant un concurrent indien, tantôt répondant aux questions éthiques posées par les membres du jury. C'est une aventure intellectuelle forte, avec une soirée au club Jillian's de Boston, où les visages des participants sont projetés en boucle sur deux niveaux, entre billards, bowling et pistes de danse.

La seule règle de ce grand « jeu » est de contribuer au pot commun ; chacun dépose ses résultats en accès libre (*open source*) dans la collection des biobriques (1) – morceaux d'ADN commandant des fonctions-clés (*voir le glossaire*). « On en compte aujourd'hui environ cinq mille », sourit Randy Rettberg, ingénieur en intelligence artificielle, l'un des fondateurs de ce « jamboree », en ouvrant le congélateur où sont gardés ces morceaux de gènes

synthétiques gérés par la BioBricks Foundation. « Le but est de disposer d'un jeu de Lego génétique », précise Tom Knight, qui, lui aussi, est passé de l'informatique (*software*) à la programmation du vivant (*wetware*).

Avec les biobriques, le MIT a instauré un modèle standard d'échange qui permet de commander des « pièces détachées compatibles » du vivant, comme on le fait dans l'informatique avec le code source ou dans l'électronique avec les circuits imprimés. Toutefois, la communauté scientifique ne s'approvisionne pas auprès du MIT. « Ce concours iGEM est un amusement pour adolescents, estime Victor de Lorenzo, coordinateur du programme de biotechnologies synthétiques au Centre national de biotechnologies de Madrid. *Aucun travail n'est publiable, car les preuves de faisabilité ne sont le plus souvent pas suffisantes : en tant que chercheurs, nous utilisons chacun nos propres séquences génétiques, produites dans nos laboratoires.* »

Il s'agit d'un tournant dans l'histoire de la génétique. En 1953, Francis Crick et James Watson publiaient dans la revue *Nature* la description de la structure en double hélice de l'ADN, le support de l'information héréditaire (2). Un demi-siècle plus tard, l'humanité a accumulé une masse impressionnante d'informations sur la composition moléculaire du vivant.

Frénésie d'investissements

DESORMAIS, la biologie synthétique ne se cantonne plus à l'observation, mais passe par l'ingénierie. Elle met en actes l'adage du grand physicien Richard Feynman : « On ne connaît que ce que l'on fabrique. » Pratiquée par plus de dix mille laboratoires dans le monde, la discipline est devenue possible du fait que l'on sait maintenant synthétiser rapidement, et pour vingt fois moins cher qu'en 2000, soit 35 centimes d'euros la paire de bases, des séquences codantes d'ADN, et que la puissance de l'informatique permet de disséquer et de concevoir des systèmes vivants.

La biologie synthétique n'est pas non plus un simple perfectionnement de la biologie moléculaire – discipline mère des organismes génétiquement modifiés (OGM). L'ambition de ces ingénieurs est de programmer des systèmes biologiques en s'appuyant sur les principes de design, de modules standard et d'optimisation. Tous les chercheurs parlent de « châssis », en référence au support-type sur lequel on greffe des fonctions. Ils envisagent de construire des génomes inédits. Certains prônent, pour éviter toute contamination de la biologie naturelle – une expression qui n'est plus incongrue –, de faire « diverger radicalement ces créations biologiques des organismes connus (3) ». Par exemple en employant un alphabet différent de l'TGC (voir le glossaire). Il ne s'agit plus seulement de manipuler des gènes et des OGM, mais de construire des génomes de toutes pièces et de produire

(1) <http://bbf.openwetware.org/>

(2) Avec la contribution précieuse de la cristallographe Rosalind Franklin, qui a obtenu le premier cliché de l'acide désoxyribonucléique.

(3) Philippe Marlière, Université de tous les savoirs, 7 juillet 2008.

des organismes génétiquement fabriqués (OGF). L'horizon est bien « l'industrialisation de la biologie », souligne Richard Kitney, directeur du centre des systèmes biologiques et médicaux de l'Imperial College à Londres.

Le secteur suscite une frénésie d'investissements, car il est porté par de nouveaux marchés hautement spéculatifs : l'énergie, avec la production de biocarburants et la Bourse des émissions de CO₂ décidée par l'accord de Kyoto; la pharmacie, avec des organismes transformés en usines à médicaments; la chimie, plus généralement, avec la synthèse de molécules complexes ou de tissus biologiques, la détection de substances (organismes « sentinelles ») ou la décontamination de l'environnement. Ces secteurs d'application sont d'ailleurs les catégories d'évaluation de l'iGEM, preuve que sciences et marché sont, pour la bio-ingénierie, de moins en moins dissociables.

Remuante vedette de cette aventure, Craig Venter fut l'un des pionniers du séquençage du génome humain dans les années 1990 (4). Le 20 mai dernier, il a annoncé dans *Science* avoir créé la « première bactérie synthétique (5) ». Le chercheur a réussi à fabriquer, par assemblage de séquences copiées sur celles de la bactérie *Mycoplasma mycoides* (agent de la péripneumonie des bovidés), un chromosome « artificiel », puis à le réinjecter dans une autre bactérie (*Mycoplasma capricolum*, qui infecte les chèvres), débarrassée de son propre génome. La cellule ainsi créée a fonctionné, s'est reproduite et a formé des colonies...

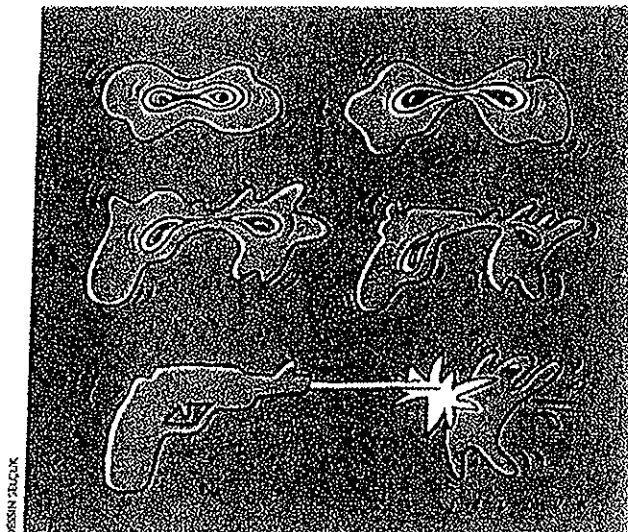
La revue *Nature Biotechnology* illustre le foisonnement du domaine en publiant

les définitions disparates de vingt experts (6). L'ingénierie se focalise sur trois démarches concurrentes, intervenant à des échelles différentes. La première s'occupe des constituants génétiques, la deuxième du génome entier, et la dernière des parois de la cellule (7).

Dans la première catégorie, les démarches d'assemblage (*bottom-up*, « à partir du bas »), promues dans l'iGEM. La culture d'ingénieur de son chef de file, Drew Endy, valorise l'idée de briques de Lego moléculaires. En transformant des micro-organismes en systèmes pilotables, des chercheurs comme Tim Gardner, Jim Collins ou Stanislas Leibler (California Institute of Technology) ont démontré dès 2000 que l'on pouvait concevoir des modules standard capables de programmer des comportements.

La deuxième approche est une démarche de miniaturisation *top-down* (« descendante »); il s'agit de créer le « génome minimum vital », sorte de « châssis de base » sur lequel on pourrait greffer de façon viable n'importe quel module fonctionnel. L'une des équipes de Craig Venter est parvenue à réduire le génome de la bactérie *Escherichia coli* de 15 %, en éliminant les parties non codantes ou non vitales.

Lauréat du prix Nobel en 1978, Hamilton Smith a annoncé en janvier 2008 avoir réalisé la synthèse complète du chromosome (réduit à 386 gènes au lieu de 517) de la bactérie *Mycoplasma genitalium*. Cependant, la preuve de son fonctionnement une fois réinséré dans une bactérie vidée de son matériel héréditaire reste à faire.



« Programmer avec de l'ADN, c'est cool »

LA TROISIÈME démarche rejoint les travaux sur l'origine de la vie. Elle s'intéresse à la capacité d'autoassemblage des molécules que l'on trouve dans les parois cellulaires. Des chercheurs comme Jack W. Szostak, de la Harvard Medical School (Boston), tentent ainsi de fabriquer des protocellules, c'est-à-dire des espaces biologiques clos. Auteur du premier chromosome artificiel de levure, Szostak a mis en évidence la capacité spontanée d'acides gras bipolaires (dont une extrémité, hydrophile, cherche les molécules d'eau et l'autre, hydrophobe, les repousse) à s'accoler et à former une sphère en réaction à l'eau (8). Le chercheur en convient : « Il y a de nombreux moyens de faire émerger des propriétés d'auto-organisation ; la réplication que nous obtenons n'est pas encore totalement autonome, mais nous n'avons jamais été aussi près de transformer les molécules en organismes vivants. »

Ces tentatives évoquent les recherches sur la morphogénèse (naissance des formes) menées il y a un siècle par le médecin Stéphane Leduc (9), imitant formes, couleurs, textures et mouvements des organismes vivants dans des « jardins

chimiques ». Dans son livre *La Biologie synthétique* (1912), Leduc développait une ambitieuse théorie physico-chimique de la vie à l'appui de ses convictions matérialistes et antivitalistes (10). Soixante-six ans plus tard et la révolution génétique derrière lui, le généticien polonais Waclaw Szybalski ne se trompe guère en prédisant, en 1978, l'avènement de la biologie synthétique : « Jusqu'à présent, nous travaillons sur la phase descriptive de la biologie moléculaire. Mais le vrai défi commencera avec la recherche d'une biologie de synthèse : nous allons concevoir les nouveaux éléments de contrôle et ajouter ces nouveaux modules aux génomes existants, et construire entièrement de nouveaux génomes. Ce sera un champ d'expansion illimitée pour fabriquer des circuits mieux contrôlés et des organismes synthétiques. Je ne doute pas de l'excitation et des idées nouvelles qui vont alors fuser (11). »

On comprend l'enthousiasme de Drew Endy, qui trouve que « programmer avec de l'ADN est plus cool, plus attractif et puissant qu'avec le silicium ». Il confie cependant : « La biologie synthétique est

la plate-forme la plus excitante jamais produite par la science, mais les questions qu'elle pose sont aussi les plus difficiles. Effrayantes comme l'enfer (12) ! »

Les risques de dissémination accidentelle ou intentionnelle de ces organismes artificiels soulèvent les craintes. Dès lors que ces produits sortiraient du laboratoire – ce qui, pour les projets de dépollution, serait une nécessité –, comment éviter qu'ils ne se mélangent aux autres organismes ? Dans ce but, certains biologistes préconisent de les confiner en employant des porteurs d'information génétique étrangers au vivant actuel et incompatibles avec lui, dits acides xénonucléiques. Cependant, même si l'on parvient à interdire tout croisement biologique, ces organismes synthétiques pourraient entrer en concurrence avec la nature pour l'accès à la nourriture. Dès lors, il faut envisager un « confinement trophique » (ou nutritionnel) : l'organisme servant de châssis serait conçu pour ne pouvoir survivre qu'en présence de substances rares ou inconnues dans la nature, comme le fluor ou la silice. Ce qui permettrait d'interrompre leur prolifération.

Usages militaires et industriels

D'AUTRES préoccupations portent sur le vivier fantastique de nouvelles formes d'armement. Un journaliste rapporte qu'en 2006 il a pu commander à une firme privée un morceau d'ADN du virus de la variole (13). La communauté des « bidouilleurs » de la biologie qui achètent les séquences d'ADN sur Internet témoigne aussi des risques de cette libre circulation de gènes bricolés.

Alors que les génomes de virus dangereux ont été recréés par Eckard Wimmer (le virus de la poliomyélite, à l'Université de l'Etat de New York) et Jeffrey Taubenberger (celui de la grippe espagnole, à l'Institut américain des forces armées), on constate que peu de garde-fous sont envisagés. Exemplaire, la firme américaine Blue Heron Biotechnology refuse d'honorer les commandes dangereuses. Elle utilise un logiciel de balayage systématique pour détecter les séquences d'agents classifiés « bioterrorisme » et rejeter les demandes suspectes. Mais à peine un tiers des entreprises manifestent

ce type de vigilance.

« On devrait s'inquiéter du manque de réalisme des scientifiques vis-à-vis des usages militaires », estime Alexander Kelle, chercheur au Centre de recherche sur le désarmement de Bradford, qui a réalisé une enquête dans le cadre du projet Synbiosafe (14). Un collectif composé de chercheurs, de représentants d'institutions gouvernementales américaines et d'industriels a proposé un plan pour contrôler l'élaboration des séquences d'ADN (15). Certains réclament une loi obligeant à la vigilance tous les fabricants de génomes synthétiques (16).

Si la réglementation actuelle sur les OGM est applicable aux organismes synthétiques, elle ne prévoit pas le cas des organismes voués à la dissémination, qui devront être évalués de manière spécifique (17). Au plan international, de vives discussions à propos de la définition des OGM témoignent d'une forte volonté de certains groupes de soustraire les « orga-

nismes artificiels » à cette appellation. Avec, à la clé, un affranchissement des contraintes réglementaires.

La recherche de méthodes biologiques pour produire de l'énergie à partir de matières premières agricoles pourrait conduire à affecter de plus en plus de produits agricoles à des débouchés énergétiques ou chimiques, au préjudice de l'alimentation humaine. A l'occasion du congrès mondial SynBio 4.0, qui s'est déroulé au mois d'octobre 2008 à Hongkong, le groupe canadien ETC (Erosion, technologies et concentration), chargé d'une session sur les conséquences sociales de la biologie synthétique, a publié un dossier inquiétant sur les risques de captation des ressources alimentaires (18), montrant comment les industries du sucre, du pétrole et de la chimie sont en train de se regrouper, pour la plus grande prospérité des fabricants de vie artificielle.

- (4) Lire John Sulston, «Le génome humain: sauvé de la spéculation», *Le Monde diplomatique*, décembre 2002.
- (5) Lire Hervé Le Crosnier, «La boîte de Pandore de la biologie synthétique» et «Les prédicateurs de la génétique extrême», *Puces savantes*, <http://blog.mondediplo.net>, respectivement 21 mai et 17 juin 2010.
- (6) *Nature Biotechnology*, vol. 27, n° 12, New York, décembre 2009.
- (7) Maureen O'Malley, Alexander Powell, Jonathan F. Davies, Jane Calvert, «Knowledge-making distinctions in synthetic biology», *BioEssays*, Cambridge, 2007.
- (8) Vidéo présentée avec l'article d'Alexis Madrigal, «Biologists on the verge of creating new form of life», www.wired.com, 8 septembre 2008.
- (9) Voir l'exposition «Recréer la vie? Jardins chimiques et cellules osmotiques», www.espci.fr, septembre 2007.
- (10) Le vitalisme est une tradition philosophique pour laquelle le vivant n'est pas réductible aux lois physico-chimiques.
- (11) Wacław Szybalski et Anna Śkałka, «Nobel prizes and restriction enzymes», *Gene*, vol. 4, n° 3, 1978.
- (12) Michael Specter, «A life of its own», *The New Yorker*, septembre 2009.
- (13) James Randerson, «Lax, laws, virus DNA and potential for terror», *The Guardian*, Londres, 14 juin 2006.
- (14) Alexander Kelle, «Synthetic biology and biosecurity awareness in Europe», *Bradford Science and Technology Report*, n° 9, www.brad.ac.uk
- (15) «DNA synthesis and biological security», *Nature Biotechnology*, vol. 25, n° 6, juin 2007.
- (16) Raymond A. Zilinskas et Jonathan B. Tucker, «The promise and perils of synthetic biology», *The New Atlantis*, Washington, 2006.
- (17) Michael Rodemeyer, «New life, old bottles», Woodrow Wilson International Center for Scholars, 25 mars 2009.
- (18) «Commodifying nature's last straw? Extreme genetic engineering and the post-petroleum sugar economy», ETC Group, <http://etcblog.org>

Dans le tube à essai

ADN. Longue molécule constituée de deux brins enroulés en forme d'hélice, l'acide désoxyribonucléique (ADN) est le support de l'information génétique.

Bactérie. Cellule procaryote (sans noyau). La plus utilisée en laboratoire est le colibacille *Escherichia coli*, qui connaît une génération toutes les vingt minutes.

Bases nucléotidiques. Notées A, T, G ou C selon leur composition chimique (adénine, thymine, guanine ou cytosine), les bases (ou nucléotides) sont les quatre lettres de l'alphabet génétique. Elles se succèdent le long de l'ADN, formant une séquence. On parle souvent de «paires de bases» en raison des deux brins qui se font face dans la double hélice de l'ADN.

Blobriques. Ce projet de trois universités américaines propose aux étudiants qui «bricolent» de nouveaux organismes vivants de mettre en commun leurs productions. Le partage se fait sur des bases juridiques similaires à celles du logiciel libre (*open source*) : chacun conserve ses droits d'auteur, mais donne licence à quiconque de réutiliser, adapter et redistribuer ses «briques».

Biologie moléculaire. Les sciences de la vie concernent aussi bien le fonctionnement chimique d'une cellule que la physiologie d'un organe. La biologie moléculaire s'intéresse à la plus petite

échelle du vivant : celle des molécules, ADN et protéines.

Biologie synthétique. Cette discipline envisage non plus seulement d'observer, mais de construire des formes vivantes.

Châssis. Bactérie minimale, n'ayant d'autre propriété que de savoir se reproduire. Les ingénieurs souhaitent y greffer des gènes spécifiques qui conféreront à l'organisme ainsi créé une fonction particulière.

Gènes. Les gènes sont les «mots» présents au sein des séquences d'ADN. Lorsque le ribosome – machine chimique de la cellule – s'attache à un gène, il produit une molécule, appelée protéine, dont la composition chimique et la forme sont déterminées par la suite des lettres qui composent le gène.

Hérédité et sélection. Dès lors qu'une protéine est nécessaire à la vie, son gène est indispensable. Un gène modifié («mutant») peut conduire à une protéine altérée, affectant les chances de survie de l'individu. Si la mutation est dysfonctionnelle, l'individu porteur ne sera pas viable ; si, en revanche, elle confère un avantage, elle a une probabilité supérieure de se développer au sein de la population, l'individu concerné se reproduisant avec plus de succès que ses congénères. C'est le mécanisme de la sélection naturelle.

Un dossier sur les enjeux de la biologie de synthèse dans la revue Transversales

Transversales n° 7 - décembre 2004

vendredi 31 décembre 2004

- Français
 - Breton
- Ce numéro dresse le tableau des avancées actuelles de la "biologie de synthèse". Il souligne un carrefour essentiel pour l'avenir des sociétés humaines.

Un avertissement majeur

éditorial de Jacques Robin



Joël de Rosnay dans son article cerne les réalités de cette "biologie de synthèse" comme un couronnement de la "biologie systémique". Une convergence entre des recherches pointues en biologie, et l'emploi de techniques inédites performantes permet en effet depuis une dizaine d'années de jeter un regard nouveau sur la biologie en prenant en compte les interactions et les interdépendances des éléments partiels mis à jour par la "biologie moléculaire et génétique". Cette dernière, après les découvertes majeures dans les années 50 du code génétique, de la structure de l'ADN, du rôle des protéines, a régenté toute la biologie pendant plusieurs décennies. Elle l'a circonscrite finalement dans les limites d'un réductionnisme génomique et s'est attachée aux applications de la biologie moléculaire et génétique dans les biotechnologies, le séquençage du génome, le clonage reproductif et thérapeutique, et les nanotechnologies avec leurs puces indiscrettes.

Sans doute d'autres interrogations s'étaient-elles manifestées :

- ▶ ainsi Jacques Monod dès 1970 attirait l'attention sur la place capitale de l'allostérie des protéines. Depuis lors, la maladie du prion et les travaux du Prix Nobel Prusiner sont venus vérifier l'existence de propriétés pathologiques inédites capables d'être transmises par des altérations de l'allostérie protéinique ;
- ▶ ainsi Henri Atlan dès le début des années 90 réfutait le concept de programme génétique, considérant nos connaissances dans ce dernier domaine comme des "données" qui se combinent à d'autres éléments (immunologiques, environnementaux, ...) pour conditionner le vivant et son évolution ;
- ▶ ainsi les immunologistes décortiquaient les modalités du "suicide cellulaire" qui donne à ce vivant une forme et une complexité individuelles et le rend même capable de maîtriser certains états pathologiques et peut-être le vieillissement.

La biologie de synthèse envisage un bond en avant d'une toute autre portée : elle se propose de programmer et de fabriquer de novo des systèmes biologiques complexes qui n'existent pas encore dans la Nature -par exemple de nouvelles bactéries, des micro-algues productrices d'hydrogène, voire des armes biologiques impressionnantes. Surtout elle prépare la création d'organismes vivants entiers et de fonctions biologiques nouvelles qui pourraient être "lâchés" dans la Nature et la Biosphère. Comme Marc Vasseur le souligne aussi, l'existence de ces systèmes de modélisations et de simulation amplifiera l'expérimentation de la recherche biologique. Mais une "vie synthétique" engagerait aussi l'évolution des sociétés humaines dans des chemins aux conséquences imprévisibles, submergerait notre réel vivant si fragile de quantifiable technologique, et transformerait nos conduites et nos valeurs.

On conçoit que Jacques Testart et Hervé Chneiweiss demandent que les sciences humaines, la discussion démocratique et le renforcement des réflexions éthiques sur ces sujets soient alertés d'extrême urgence. Jean-Claude Ameisen soulève avec bonheur des interrogations essentielles.

Dans l'économisme de marché qui domine la planète, la biologie de synthèse sera présentée sous d'alléchants espoirs de guérisons médicales, camouflant la réalité d'intérêts de profit immédiat, et les dérives ne manqueront pas de se produire vers l'incertain sans que l'on n'en ait pesé les conséquences.

Au moment où l'ONU se déclare incapable de prendre une décision générale sur le clonage (thérapeutique comme reproductif), l'instauration d'un moratoire mondial pour prendre conscience des perspectives de la biologie de synthèse se révèle une pressante nécessité, à condition que ce temps d'arrêt des travaux en cours soit occupé d'emblée à orienter les principales questions éthiques en jeu.

Jacques Robin

Transversales Sciences & culture

Biologie de synthèse : enjeux et défis pour l'humanité

13 décembre 2004 | par Joël de Rosnay

Après l'essor du génie génétique et la prise de conscience des enjeux représentés par cette discipline, voici de nouvelles craintes - mais pour certains de nouveaux espoirs - engendrés par deux domaines émergents : la biologie systémique et la biologie de synthèse. Ils sont susceptibles de conduire à de nouveaux problèmes éthiques compte tenu du caractère récent des découvertes et des applications qui leur sont liées.

La biologie systémique ouvre la voie à la biologie de synthèse. La biologie systémique émerge de la convergence d'un certain nombre de secteurs : bioinformatique, étude du génome et du protéome humain, appareils d'analyse, tels que chromatographie en phase gazeuse, spectrométrie de masse, systèmes de détection laser, biopuces et imagerie moléculaire. Ces techniques permettent une véritable dissection du vivant pour en comprendre les composants et leurs modes d'action. Les techniques classiques d'analyse avaient conduit à un éparpillement de la vision que les biologistes avaient de la cellule et des organismes vivants. L'analyse était précise mais on ne comprenait pas les interactions et les interdépendances. Grâce à l'ordinateur, à la simulation et au « grid computing », (des ordinateurs fonctionnant en réseaux de traitements mutualisés grâce à l'internet), il devient possible de simuler des systèmes complexes, dont l'interaction de molécules avec des macromolécules et jusqu'au « comportement » physiologique schématisé d'une cellule ou d'un ensemble de cellules.

C'est ainsi qu'est née progressivement la biologie systémique. Elle va se concentrer sur les interdépendances entre les éléments, en déduire des fonctions émergentes, prédire les propriétés de nouvelles molécules et, éventuellement, de médicaments capables d'agir sur ce comportement global. On a également la possibilité de fabriquer des « e-cells », cellules simulées, virtuelles, sur lesquelles on peut faire des expériences « *in silico* ».

L'autre secteur complémentaire qui se développe rapidement, présente, certes, des débouchés pour la médecine et la connaissance

en biologie, mais ouvre des voies dont la bioéthique devra s'efforcer d'analyser les conséquences. Il s'agit de ce qu'on appelle en anglais « synthetic biology », que l'on pourrait traduire par « biologie de synthèse » ou « biologie synthétique ». Les objectifs de la biologie de synthèse sont la conception de novo de systèmes biologiques, tels qu'enzymes, biomatériaux, voies métaboliques, ou systèmes de contrôle génétique. Pour y parvenir il est nécessaire d'écrire des plans de configuration biologique, de copier les systèmes de régulation, de feed-back, de reconnaissance moléculaire et de tester les fonctionnements de chaque élément dans des e-cells et « in vitro ». Pour comprendre comment atteindre ces objectifs il convient de partir des bases de la biologie de synthèse. Il s'agit rien de moins que la reprogrammation complète d'organismes vivants (et pas seulement l'introduction d'un gène, objectif du génie génétique), afin de leur faire exécuter les fonctions souhaitées, même si elles n'existent pas dans la nature. Pour le moment une poignée de chercheurs, au MIT, à Princeton ou à Berkeley, travaille dans ce domaine. Ces pionniers de la biologie de synthèse sont : James J. Collins (Boston University), Michael Elowitz (Caltech, Pasadena, CA), Jay Keasling (University of California, Berkeley), Tom Knight et Drew Endy (MIT, Cambridge, MA), J. Craig Venter (Institute for Biological Energy Alternatives, Rockville, MD). Ces laboratoires ont réussi, par exemple, à introduire des fonctions « on », « off » dans des bactéries et programmer leur capacité à émettre une lumière fluorescente en fonction de molécules présentes dans leur environnement. Ces travaux posent d'importants problèmes dans la mesure où certains laboratoires songent déjà à fabriquer des bactéries ou des micro algues productrices d'hydrogène (projet de Craig Venter, dont le laboratoire a récemment réussi à synthétiser un virus artificiel), des biodétecteurs de pollution, voire de nouvelles armes biologiques.

Pour réaliser une telle programmation les chercheurs ont mis au point, et utilisent désormais, un langage génétique voisin d'un langage de programmation informatique (avec des fonctions analogues à START, STOP, GO TO, DO LOOP, SUBROUTINE...bien connues des informaticiens). Des modules de programmation sont disponibles sur Internet et transférables en instructions biologiques. On les appelle des « DNA Cassettes » ou des « BioBriks ». Ces modules s'échangent couramment sur Internet entre chercheurs et laboratoires, sans contrôle ou vente de licences. L'objectif des chercheurs est la création d'organismes vivants et de fonctions n'existant pas dans la nature, ce qui, pour certains, jette les bases d'une bio-industrie de synthèse dont l'impact sera pour eux, plus important encore que l'industrie chimique de synthèse de la première moitié du 20ème siècle.

Quelles sont les applications actuelles de la biologie de synthèse ? Parmi les projets des laboratoires engagés dans ce type de recherches on compte la synthèse de molécules complexes n'existant pas dans la nature ; des enzymes synthétiques ; des cellules reconstituées avec des

Biologie de synthèse : enjeux et défis pour l'humanité - Transversales

enzymes de synthèse ; des nouveaux matériaux et notamment des biomatériaux « soft » de synthèse pour le « tissue engineering » et l'administration de médicaments, ainsi que des biomatériaux « hard » de synthèse pour les nanotechnologies, la microélectronique, les membranes et les surfaces catalytiques ; la détection de menaces et risques chimiques et biologiques ; des nouvelles voies métaboliques pour la dégradation de substances dangereuses ; la production d'énergie (hydrogène ou éthanol) par la conversion efficace de déchets. Il existe déjà des sociétés qui fabriquent des bactéries devenant fluorescente (vertes ou rouges) si, une molécule dangereuse est présente dans l'environnement. Elles jouent le rôle de détecteurs ou d'éco-capteurs capables de signaler dans l'écosystème la présence de tels produits chimiques.

A partir du moment où l'on peut introduire des DNA cassettes dans un programme génétique totalement contrôlé, pour créer de nouvelles fonctions biologiques, les applications sont illimitées. Mais dans le cas du bioterrorisme ou de projets industriels susceptibles de réduire la biodiversité, des bactéries reprogrammées pourrait anéantir d'autres bactéries nécessaires à la diversité de l'écosystème. On ignore comment vont réagir de tels organismes de synthèse. Seront-ils détruits par les organismes existants dans l'écosystème ou bien vont-ils les remplacer ? Pourrait-il y avoir interdépendances et transferts de gènes entre bactéries « naturelles » et bactéries intégrant des DNA cassettes modifiées ? Si on avait à réglementer ou à créer un comité de surveillance, quelle serait sa composition et quelles seraient les questions à lui poser ? Est-ce que des grandes entreprises industrielles sont déjà sensibilisées à ces questions ? Le public est-il suffisamment informé ? Est-ce que la systémique, qui fait un retour remarqué dans cette discipline particulièrement analytique qu'est la biologie moléculaire, n'est elle pas en train de conduire à une vision nouvelle des interdépendances et de la dynamique des interactions dans les systèmes complexes ?

Quelles que puissent être les applications envisagées par les laboratoires de recherches et les grandes entreprises de la chimie ou de la pharmacie, la plus grande vigilance s'impose afin d'éviter des dérives résultant de la poursuite de seuls objectifs commerciaux ou militaires. Il serait temps d'organiser une nouvelle conférence internationale du type de celle d'Asilomar, qui, en 1975, avait conduit à un moratoire des chercheurs pour réfléchir aux risques du génie génétique avant de s'engager, « apprentis sorciers », dans un secteur prometteur. En ce début du 21ème, les enjeux de la biologie de synthèse pour l'humanité, paraissent encore plus importants.

Quel agenda politique pour la biologie de synthèse ?

mercredi 23 juin 2010
par Joël de Rosnay

Association Vivagora

Vivagora publie deux excellents articles qui relancent les débats sur la biologie de synthèse après la fracassante déclaration de Craig Venter du 21 mai sur la « création d'une vie synthétique ». L'article argumenté et plein d'humour de Philippe Marière, (qui restera dans la communauté des biologistes de synthèse comme « l'article des 3 P » : Prométhée, Pandore, Pétri), attire l'attention sur la nécessité de prise de conscience des pouvoirs politiques sur « l'extraordinaire capacité d'intervention que confère la synthèse chimique de matériel héréditaire, l'ADN, et de son potentiel pour façonner le monde ». Quand on explique la prouesse de Venter, ce qui frappe les responsables politiques et industriels est la relation entre l'informatique (générer des séquences numériques, télécharger des DNA cassettes) et les machines automatiques à synthétiser les gènes. Cette liaison fait comprendre l'immense potentiel et les risques d'un domaine scientifique émergent qui dépasse largement désormais le « génie génétique » ou le « clonage », qui ont pourtant fait tardivement réagir industriels et politiques. Mais n'inventons surtout pas des organismes globaux de contrôle, avertit Philippe Marière. A fortiori un organisme international dépassé par la complexité de la biologie de synthèse et son caractère pluridisciplinaire. « Au moins ne doit-on pas redouter l'instauration d'un GIEC de la biologie synthétique : son incompétence serait criante ». Mais il ajoute une note d'espoir, ayant même une large portée écologique pour le maintien de la vie sur la planète : la biologie de synthèse pourrait contribuer à créer « une biodiversité artificielle » équilibrant la disparition d'espèces par suite de l'action humaine.

Hervé Le Crosnier, de son côté, remet à leur place les travaux de Venter, comme nous l'avons dit dans nos récents articles. « En réalité, l'expérience est plus modeste... et plus inquiétante ». Il a raison d'ajouter ce terme. En effet la « facilité » et la diminution des coûts de la synthèse d'ADN artificiel mais biologiquement actif, ouvrent des portes vers de biens inquiétant projets, voire des « scénarios catastrophes » comme nous les décrivons dans « Et l'homme créa la vie ». Au-delà de ces dérives, l'emballement de la course industrielle et économique n'est pas le moindre des dangers. Le Crosnier se réfère très justement aux superlatifs employés par Craig Venter pour « vendre » la biologie de synthèse et obtenir des crédits supplémentaires, notamment des pétroliers qui financent déjà très largement les travaux de SGI (Synthetic Genomics Inc, la société de Venter) pour modifier des cyanobactéries et leur faire hyper-produire du bioéthanol ou de l'hydrogène. Il est plus que jamais nécessaire, comme nous le demandons depuis longtemps, d'assurer une « réelle indépendance pour une science susceptible de se pencher sur les problèmes des sociétés ». C'est pourquoi les grands thèmes de la biologie de synthèse « doivent rapidement venir s'inscrire dans l'agenda et les réflexions des citoyens et des décideurs politiques ». On ne saurait mieux le dire.

Post Scriptum :

Joël de Rosnay est conseiller de la présidence d'Universcience

Biologie synthétique

Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre.

Biologie synthétique peut avoir deux sens :

- Le mot a d'abord décrit une approche de la biologie intégrant divers axes de recherche et disciplines pour atteindre une compréhension holistique de la vie ;
- Puis, plus récemment, avec l'apparition des biotechnologies, ce terme a plutôt décrit un nouveau type de recherche (fondamentale et appliquée) combinant les principes et moyens du génie génétique pour créer des *molécules informatives* différentes de celles qui existent dans la nature, visant à construire des systèmes et des fonctions biologiques nouveaux (génomome artificiel, nouveaux acides nucléiques ; « *biological design* » pour les anglophones...).

Une des motivations de cette discipline est de produire artificiellement des génomes plus performants (améliorés) que ceux qui ont été naturellement produit ou qui pourraient l'être naturellement. Il s'agit pour Philippe Marlière, promoteur de cette discipline de fabriquer un organisme vivant qui non seulement n'est pas apparu au cours de l'évolution, mais qui n'aurait en aucun cas pu apparaître, l'homme mettant ici sa « raison » à changer le sens de l'évolution¹.

Une controverse importante est née de la question de savoir si la « biologie synthétique » actuelle (très applicative) est en accord avec la biologie de synthèse « classique » de la fin du XX^e siècle (plutôt « théorique »), a l'objectif anti-réductionniste.

Modifier le vivant pose aussi des questions philosophiques et éthiques nouvelles et complexes, de même en termes de brevetage du vivant ou des ses produits et de propriété intellectuelle

Sommaire

- 1 Histoire
- 2 Etat des lieux
- 3 Chimie, biochimie et néocodage du vivant
- 4 Ingénierie
- 5 Réécriture
- 6 Sécurité
- 7 Questions sociales et éthiques
- 8 Voir aussi
- 9 Notes et références
 - 9.1 Liens externes
 - 9.1.1 Multimédia
 - 9.1.2 Concours iGEM
 - 9.1.3 Autres

Histoire

En 1978, le prix Nobel de médecine était décerné à Werner Arber, Daniel Nathans et Hamilton O.

Smith pour la découverte des enzymes de restriction et leur application aux problèmes de génétique moléculaire. Dans un éditorial du journal *Gene*, Waclaw Szybalski écrivait : « Le travail sur les nucléases de synthèse nous permet non seulement de construire aisément les molécules d'ADN recombinant et d'analyser les gènes individuels, mais nous a aussi mené à *une nouvelle ère de la biologie de synthèse* où non seulement les gènes existants sont décrits et analysés, mais où aussi de nouvelles configurations génétiques peuvent être construites et évaluées. »²

Les biologistes cherchant à connaître le fonctionnement des systèmes vivants naturels, certains ont proposé de vérifier leur compréhension actuelle du vivant en construire un exemplaire (ou une version) d'un système vivant. Le travail avant-gardiste de Michael Elowitz³ sur les répressilateurs⁴ est un exemple d'une telle approche.

Michael Elowitz avait un modèle du fonctionnement de l'expression génétique dans les cellules vivantes. Pour le vérifier, il construisit un morceau d'ADN selon son modèle, le plaça dans les cellules vivantes et regarda ce qui se passa. De légères différences entre ce qu'il attendait et ce qu'il observa mirent en lumière qu'une nouvelle discipline scientifique valait d'être créée. De tels travaux utilisent beaucoup de mathématiques pour prédire et modéliser les dynamiques des systèmes biologiques avant de les reconstruire ou d'en construire d'autres de manière expérimentale. Une large palette de descriptions mathématiques ont été utilisées avec une précision variable, incluant la théorie des graphes, les réseaux booléens, les équations différentielles ordinaires et stochastiques et les maîtres équations (afin d'améliorer la précision). Parmi les exemples probants, citons les travaux d'Adam Arkin⁵ et Alexander van Oudenaarden⁶ ; voir aussi le numéro spécial de *PBS Nova* sur la vie artificielle⁷.

Etat des lieux

Dans les années 2000-2010, trois façons de *faire du neuf dans le Vivant* (« *metabolic design* » pour les anglophones) semblent biotechnologiquement possibles¹ :

- 1) à partir de *l'inanimé prébiotique*, c'est à dire en utilisant des acides aminés nouveaux construits à partir de "briques élémentaires" disponibles ou à créer)
- 2) de manière *parabiotique* (à côté du vivant, en le modifiant), en considérant que les conditions initiales et l'évolution sont imparfaites et qu'on peut les améliorer.
- 3) de manière *post-biotique* ; il s'agit alors de « corriger », « améliorer » ou transformer les créatures vivantes pour en faire de nouvelles formes de vie « utiles » et « captives » (non susceptibles de pulluler..) ; c'est un des projets de la biologie synthétique. Craig Venter a ainsi aux USA lancé une entreprise de fabrication de génomes artificiels, visant la reprogrammation de cellules bactériennes par automates de synthèse d'ADN. On sait déjà « écrire » de nouvelles phrases d'ADN, mais on ne sait pas aujourd'hui prédire si ces instructions artificielles seront lues et exprimées par la cellule, ni si l'organisme ainsi modifié sera viable.

Nouveaux objectifs de la biologie synthétique appliquée : Les médias et la littérature spécialisée citent notamment :

- la construction de nouvelles voies métaboliques « *sur-mesure* » présentée comme nécessaire à une industrie chimique moins polluante et moins consommatrices d'énergie ;
- la diversification et l'optimisation des utilisations du carbone, de l'azote, de l'hydrogène.. (en consommant moins d'énergie). 25 % du tonnage de fixation de l'azote sur la planète serait déjà anthropique (industrie, engrais) et cette activité est très consommatrice d'énergie et de ressources peu renouvelables ;
- création d'*habitats industriels synthétiques* et biosynthétisés : avec des organismes utilisés

- seuls ou collectivement, mais de manière contrôlée, pour produire des molécules ou objets ;
- trouver des alternatives aux OGM actuels qui posent trop de problèmes de risques de pollution génétique. Ici les « bifurcations évolutives » fortes sont présentées comme empêchant la pollution génétique (par exemple par Philippe Marlière qui cite l'exemple du CEA à Evry qui vise la conception et création de bactéries modifiées pour capter le carbone du CO₂ via le formaldéhyde, ou par d'autres voies autres que les voies métaboliques habituelles, avec l'espoir de fixer le CO₂ d'une manière énergétiquement plus rentable).
 - Certains veulent - à partir du langage génétique connu, réputé « universel » - produire et rendre disponible et commercialisables des batteries d'instructions génétiques faciles à réassembler dans des organismes existants (bactéries en général, car relativement faciles à élever en bioréacteurs) ou nouveaux.

Ils voudraient utiliser l'exaptation (notion de "potentiel adaptatif" inventée par Stephen Jay Gould pour décrire la capacité du vivant à détourner au cours de l'évolution une fonction et/ou un organe pour un autre usage ; par exemple : la plume des dinosaures a probablement eu une fonction de protection thermique de l'animal et/ou de signal visuel avant de devenir la plume qui a permis la maîtrise du vol). Il existerait alors des risques significatifs et potentiellement graves de pollution génétique. Pour limiter ce risque, certains proposent de créer un nouveau code génétique avec des gènes et/ou des bases (parce que synthétique) ne pouvant se mélanger avec notre ADN ou celui d'organismes sauvages.. Certains proposent, pour maîtriser ces nouvelles formes de vies, de les rendre dépendantes de « vitamines artificielles » ou de catalyseurs non présent dans la nature ou n'intervenant pas ou peu dans le vivant (Fluor, silice..), ou encore ou de produire des organismes artificiels ne pouvant pas spontanément échanger de gènes entre eux ou avec d'autres.

Chimie, biochimie et néocodage du vivant

Du point de vue de la chimie organique, les systèmes biologiques sont des systèmes physiques composés de matériaux chimiques. Il y a environ cent ans, la chimie passa de l'étude des matériaux chimiques naturels à la conception et l'élaboration de nouveaux matériaux chimiques. Cette transition inaugura le domaine de la *chimie de synthèse*. Dans le même esprit, certains aspects de la biologie de synthèse peuvent être vus comme une extension et une application de la chimie de synthèse à la biologie, et inclure des travaux allant de la création de nouveaux matériaux biochimiques jusqu'à l'étude des origines de la vie. Les groupes d'Eric Kool⁸ à Stanford, de Steven Benner⁹ à l'université de Floride, de Carlos Bustamante¹⁰ à Berkeley et de Jack Szostak¹¹ à Harvard sont de bons exemples de cette tradition.

Ingénierie

Les ingénieurs du domaine des biotechnologies voient la biologie comme une *technologie* de base. La biologie de synthèse inclut une large redéfinition et extension de la biotechnologie, avec le but ultime d'être capable de concevoir et construire des systèmes biologiques fabriqués qui traitent l'information, manipulent les éléments chimiques, produisent de l'énergie ou des molécules (nouveaux polymères, aliments, médicaments..) susceptible d'améliorer l'environnement voire l'homme.

Un des aspects qui distingue la biologie synthétique de l'ingénierie génétique conventionnelle est sa forte attention à développer des technologies fondamentales rendant l'ingénierie biologique plus facile et plus fiable.

Parmi les exemples de biologie synthétique figurent les travaux pionniers de Tim Gardner et Jim Collins sur un construction d'un interrupteur génétiquement encodé¹², le Registre des Pièces Biologiques Standardisées ou "Biobriques"¹³, et la Compétition Internationale des Machines Génétiquement Modifiées¹⁴.

Réécriture

Les « récrivains » sont des biologistes synthétiques souhaitant vérifier l'idée que, puisque les systèmes biologiques naturels sont si compliqués et pas nécessairement optimaux, ils feraient mieux de reconstruire le système naturel qui nous intéresse à partir de zéro, afin de fournir des engineered surrogates plus faciles à comprendre et avec lesquels l'interaction soit plus facile. Les récrivains tirent leur inspiration du réusinage, une procédure parfois utilisée pour améliorer les logiciels. Drew Endy et son groupe¹⁵ ont effectué quelques travaux préliminaires sur la réécriture¹⁶. Les oligonucléotides récoltés depuis une puce à ADN fabriquée par photolithographie ou jet d'encre DNA chip combinés avec les corrections d'erreurs d'ADN permettent des changements de codons à vaste échelle dans les systèmes génétiques pour améliorer l'expression génétique ou incorporer des amino-acides novateurs¹⁷. Tout comme dans l'exemple ci-dessus du T7, ceci favorise une approche *ex nihilo* de la synthèse.

Sécurité

Les systèmes vivants font preuve de fortes capacités d'adaptation. Produire des formes de vies artificielles, ou des processus métaboliques n'existant pas dans la nature invite donc à la prudence et à l'application du principe de précaution. En termes de biosécurité, les promoteurs de la biologie synthétique proposent généralement de combiner au moins trois types de *verrous*¹ ;

1. le **confinement trophique** (ou *nutritionnel*) : il s'agirait de créer un organisme nécessitant des substances rares ou inconnues dans la nature pour survivre (*vitamines artificielles*),
2. le **confinement évolutif** : il s'agit de créer des organismes modifiés, recombinants (par exemple des bactéries « reprogrammées » et conçues pour être maladaptées à la survie autonome dans la nature. Pour réduire les coûts de production, il est déjà relativement facile de massivement produire des organismes neufs recombinants (organismes reprogrammés) sans équivalents naturels. S'ils sont très différents et fortement altérés, ils sont peu viables dans le milieu naturel. L'utilisation de tels organismes, dits *losers* (Ex : bactérie "amoindries" rendues si peu compétitives face aux formes "sauvages" qu'elles ne survivront que cultivées en condition optimale artificiellement entretenue par l'homme). Ceci est une forme de sécurisation du dispositif, mais qui induit un coût d'entretien du milieu et de la population considérés.

Philippe Marlière note cependant qu'il suffirait ensuite de soumettre cette masse d'organismes à un processus de type sélection naturelle pour sélectionner les individus et souches les plus aptes à survivre (possible avec bactéries grâce à leur taux rapide de reproduction). mais cette solution pose à nouveau la question des risques de fuites dans le milieu naturel d'un organisme ou d'un élément génomique devenu "compétitif", voire *supercompétitif* (« gagnant » ou « winner »).

3. le **confinement sémantique** (grille de lecture génétique, changement de codons).
On a aussi envisagé pour les OGM classiques de construire des organismes programmés pour se suicider ou ne pas pouvoir se reproduire (ex : gène terminator, inhibition de la reproduction...).

Dans les conditions scientifiques et techniques actuelles, aucun de ces trois « verrous » n'offre à lui seul de protection absolue, certaine ou définitive¹, car on ne peut exclure d'adaptations inattendues suite à des mutations spontanées, ou suite à ou échanges de gènes avec d'autres organismes sauvages, artificiels ou modifiés. C'est selon les promoteurs de leur utilisation la combinaison de ces trois *barrières* qui devrait fortement et en théorie renforcer la sécurité face à des phénomènes d'adaptation biologique (un peu à la manière d'une trithérapie, mais même la trithérapie a ses limites puisqu'un variant semblant résistant du virus HIV/SIDA est assez rapidement apparu en Amérique du nord suite la trithérapie développée pour bloquer les adaptations de ce virus à ARN, qui comme celui de la grippe ne cesse de muter).

Les applications biotechnologiques qui apparaissent intègrent de plus en plus de précautions, car les adaptations récentes et parfois spectaculaires de nombreux microbes aux antibiotiques, de plantes aux désherbants, de champignons aux fongicides, d'insectes aux insecticides) et les problèmes nosocomiaux croissant et persistant ont montré ou confirmé les puissantes capacités évolutives et adaptatives du vivant. Par ailleurs, le confinement total peut rarement être garanti, surtout si ces usages se généralisent.

Questions sociales et éthiques

En plus des nombreux défis techniques, le vaste potentiel de la biologie de synthèses inquiète aussi les bioéthiciens quant à ses potentiels abus par des états voyous et des terroristes¹⁸ ou simplement par inconscience. Les innovations dans le travail du métal ont permis le soc de charrue et l'aiguille à coudre, mais aussi la lance, l'épée et les armes qui ont suivi. La physique nucléaire a mené aux traitements des cancer par radiation, mais aussi aux armes nucléaires. L'étude de la biologie de synthèse peut mener à mieux traiter la malaria, qui tue tous les ans des millions de personnes, mais pourrait aussi mener à une forme modifiée de petite vérole utilisée comme arme biologique et pour laquelle il n'y aurait pas actuellement de défense immunitaire chez l'homme. Certains promoteurs et expérimentateurs de ces techniques avancent qu'ils pourraient utiliser divers moyens de contention et de contrôle des nouveaux organismes ou gènes qu'ils créeraient. D'autres et la société n'ont pas confiance dans le fait que les systèmes de contrôle et de défense suffisent à gérer les accidents et abus d'une telle activité. On voit cependant apparaître quelques suggestions détaillées pour la licence et la surveillance¹⁹ des diverses phases de la synthèse des gènes et du génome. Notons aussi des discussion en ligne en cours, détaillées et ouvertes, sur les problèmes sociétaux à l'OpenWetWare²⁰.

De nombreux romans ou films de science fiction, et le jeu de rôles *Transhuman Space* ont popularisé le concept d'androïdes pour partie artificiels et de bioroïdes (introduits par (GURPS Cyberpunk), des androïdes biologiques créés par biogenèse (le terme qu'emploie le jeu de rôle pour la biologie synthétique)

Le projet européen SYNBIOSAFE²¹ étudie les aspects éthiques et de sécurité de la biologie synthétique, alors que déjà sont développés des projets de création d'acide nucléique artificiel. L'Europe soutient financièrement un projet dit « 3NA » (acronyme anglais de "3ème forme d'acide nucléique") de création d'un acide nucléique artificiel différent de l'ADN et de l'ARN. Le CEA y participe avec des laboratoires anglais et belges. Les promoteurs de ce projet estiment qu'il s'agit aussi d'un moyen de rendre les biotechnologies plus sûres que les OGM actuels, en limitant les risques qu'ils contaminent l'environnement, d'autres espèces ou des espèces parentes¹.

Soixante-dix entreprises, près de dix mille laboratoires dans le monde, et pas moins de 18 programmes européens se consacrent actuellement à la biologie synthétique. Leur objectif : construire des systèmes vivants comme on élabore des machines, en assemblant des modules fonctionnels. Il ne s'agit plus ici de manipuler le vivant, mais bien plutôt de construire des organismes de pièce en pièce ! Deux réalisations-phares publiées en 2000, ont donné le coup d'envoi de ce secteur : la première, celle de Tim Gardner et Jim Collins est une bactérie contrôlable par un interrupteur ; la seconde, de Stanislas Leibler et son élève Michael Elowitz, est un réseau moléculaire capable d'induire rythmiquement la synthèse d'une protéine. En transformant des microsystèmes en systèmes pilotables, ces auteurs ont démontré que l'on pouvait concevoir – faire le design – de modules standards capables d'animer des organismes vivants, comme on construit des circuits électroniques avec des composants réalisant chacun une fonction.

La vie comme un jeu

Depuis, la démarche ne cesse de rallier des émules. Surtout depuis 2004, date du lancement par trois ingénieurs du MIT (Institut de technologie du Massachusetts) du concours international de machines génétiques (iGEM) (1). Chaque année, une soixante d'équipes de jeunes post-doc et thésards issus de tous les coins du monde, formés à l'informatique, la biologie moléculaire, la chimie... partagent leurs innovations : bactéries clignotantes, pilotables, capables d'apprentissage, pourvoyeuses d'énergie... Et ils ne manquent pas d'apporter au « pot commun » leurs « biobriques », ces composants stratégiques à partir desquels les chercheurs espèrent pouvoir fabriquer une sorte de « microbe-chassis ». Ici la règle du jeu c'est l'open-source.

On en compte environ 3 000 aujourd'hui, dans le « Registre des éléments standards » mis en place au MIT (2).

Publications et investissements se déploient pour faire produire des substances inédites à des levures (l'artémisinine par exemple pour lutter contre le paludisme) ou à des bactéries (l'hydrogène ou des carburants). La fondation Bill et Melinda Gates a versé 42,5 millions de dollars, en 2004, pour soutenir l'Université de Berkeley, OneWorld Health et Amyris Biotechnologies dans le développement d'usines microbiennes à artémisinine.

Cette démarche de « legos génétiques » est complétée par une approche inverse dite « descendante » qui consiste à déterminer les « génomes minimaux » suffisant à « faire tourner » un organisme vivant. Il s'agit de dépouiller les génomes de toutes les informations superflues. Les premières tentatives ont ciblé le patrimoine génétique des virus, formes de vies parasites les plus simples. Ainsi le virologue américain Eckard Wimmer a élaboré en 2002 un poliovirus, à partir de « pièces détachées » (3) ; puis fut reconstitué, en 2005, un autre agent virulent, le virus de la grippe espagnole (4). Mais c'est surtout Craig Venter, champion du séquençage du génome humain et déjà surnommé le « Bill Gates de la vie artificielle » (5) qui devrait battre tout le monde sur le fil : il a annoncé en janvier 2008 avoir synthétisé le chromosome artificiel minimal, constitué de 386 gènes, de la bactérie modèle *Mycoplasma genitalium*. Reste à le réintroduire dans une bactérie sans noyau et vérifier que ça marche !

Risques, information et gouvernance

Avec comme horizon la fabrique d'organismes vivants artificiels, la biologie synthétique soulève des questions vertigineuses en matière de sécurité, de protection, de contrôle. Le bioterrorisme va être de plus en plus difficile à contrôler d'autant que ces outils moléculaires sont faciles d'accès et leurs prix deviennent dérisoires. Du côté économique, le risque de monopoles va aller croissant par le dépôt de brevets sur les génomes minimaux aux revendications très larges. En janvier 2007, le groupe ETC produisait un gros rapport de 65 pages intitulé « Ingénierie génétique extrême : une introduction à la biologie synthétique » (6) qui critiquait les tentations monopolistiques qui reproduisent les dominations de Microsoft (en informatique) et de Monsanto (en agriculture).

D'autres rapports soulignent la difficulté de contrôle de ces créations (7). Les options techniques de confinement sont peu convaincantes : isolement en laboratoire P4 ou P5, confinement alimentaire... Certains chercheurs comme Philippe Marlière, fondateur de la société Isthmus (Evry), propose de s'éloigner le plus possible des organismes naturels pour assurer l'étanchéité entre les mondes (8). Le

Conseil international sur la gouvernance des risques (basé en Suisse) a planché sur « les risques et opportunités, générés par la biologie synthétique ». Son rapport s'achève par une avalanche de questions (9) à l'instar du document publié par les deux Britanniques Andrew Balmer et Paul Martin en mai 2008 (10) qui pointe la nécessité d'associer la société civile à l'information et à la démonstration des avantages sociaux potentiels. « Des expériences d'engagement précoce des parties prenantes doivent être menées pour clarifier ce qu'est une science socialement acceptable », concluent les deux auteurs. C'était déjà la revendication des trente-huit associations qui, dès mai 2006, à l'occasion de la conférence Synbio 2.0 (11) avaient rédigé une lettre ouverte (11) pour s'opposer à une autorégulation de ces activités par les scientifiques eux-mêmes.

(1) Les plus importantes sociétés aux Etats-Unis sont Codon Devices, Amyris Biotechnologies, Genencor, DuPont, EraGen Biosciences, Firebird Biomolecular Sciences, LS9 et Agrivida.

(2) <http://2008.igem.org/>

(3) <http://parts.mit.edu/>

(4) J. Cello, A.V. Paul and E. Wimmer, *Science* 297 (2002), pp. 1016–1018

(5) Terrence M. Tumpey et al, Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus, *Science* 310 (2005), pp. 77–80

(6) http://www.vivagora.org/spip.php?page=recherche&recherche=craig+venter&bouton_ok=OK

(7) Michele Garfinkel, S Endy et Al. Synthetic Genomics : options for governance <http://www.jcvi.org/> ; voir aussi le programme européen Synbiosafe, <http://www.synbiosafe.eu/>

(8) <http://www.vivagora.org/spip.php?breve150>

(9) Note conceptuelle Irgc 2008, Biologie synthétique : Risques et opportunités d'un domaine émergent.

(10) Andrew Balmer, Paul Martin. Synthetic Biology : Social and Ethical Challenges, commandité par le Conseil de la recherche en biotechnologie et en sciences biologiques (BBSRC)

(11) Deuxième conférence de la série 1.0, 2.0 et 3.0 qui se sont tenues respectivement au MIT, à Berkeley, et à Zurich. La prochaine Synbio 4.0 est prévue en octobre 2008 à Hong Kong

(12) http://sciencescitoyennes.org/article.php3?id_article=1497

DOCUMENT n°17

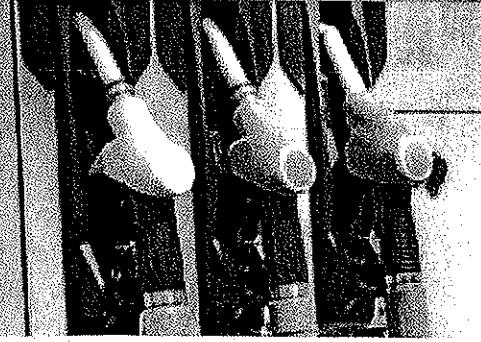
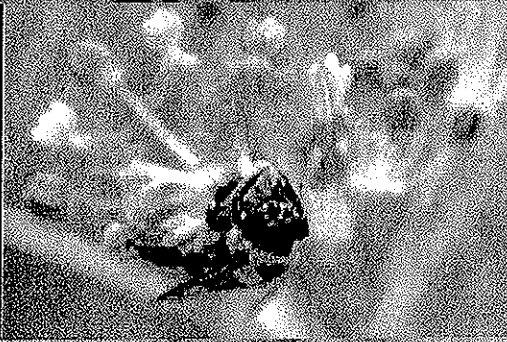
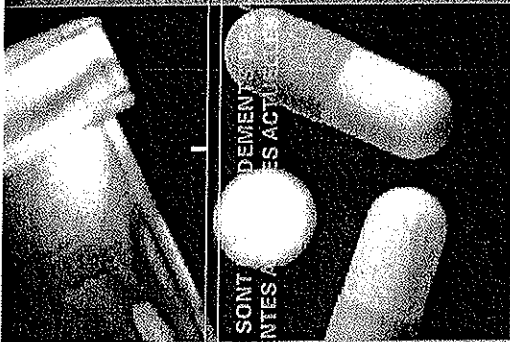
EXTRAIT

DOSSIER DE PRESSE

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

ORIGINES, APPLICATIONS ET PROMESSES

LES BIOTECHNOLOGIES SONT DEVENUES UN SECTEUR CLÉ DE LA BIOMÉDECINE



7 décembre 2010

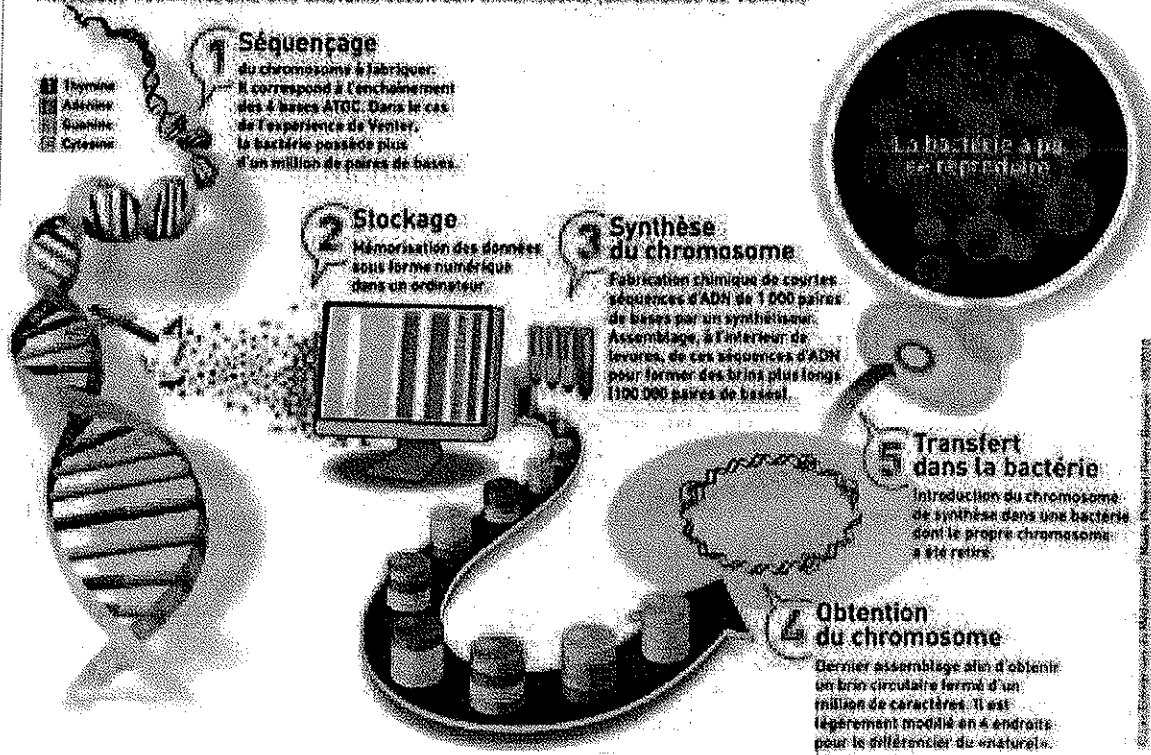
LES BIOTECHNOLOGIES SONT DEVENUES UN SECTEUR CLÉ DE LA BIOMÉDECINE



REUSSIR ENSEMBLE EN BIOTECHNOLOGIES

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

PROCESSUS POUR PRODUIRE UNE BACTÉRIE SELON SON CHROMOSÔME (EXPERIENCE DE VENTUR)



→ LES APPLICATIONS

AUJOURD'HUI : LES PREMIÈRES APPLICATIONS

••• La biologie de synthèse a un très fort potentiel d'applications dans des domaines aussi variés que la santé, l'énergie, les matériaux, l'agro-alimentaire ou encore l'environnement. La construction de voies métaboliques produisant des composés d'intérêt (« bioproduction ») apparaît comme l'une des utilisations les plus prometteuses.

Même si les sciences n'ont pas encore créé d'organismes entièrement synthétiques et que le premier génome complètement synthétique construit n'a pas une taille suffisante pour être adapté à la bioproduction, des applications ont déjà vu le jour, utilisant des organismes dans lesquels dix gènes au moins ont été transférés pour y faire fonctionner une voie métabolique absente naturellement. C'est ainsi que le processus de bioproduction de l'artémisinine, développé par l'équipe de Jay Keasling (Laboratoire de Berkeley, Université de Californie), est en cours d'industrialisation chez Sanofi-Aventis.

Cette molécule, utilisée dans les stades avancés de paludisme, était jusqu'à présent extraite de la plante *Artemisia annua*, car sa synthèse chimique est impossible. Sa bioproduction permettra à la fois une diminution du coût de production, un rythme d'approvisionnement régulier et une qualité constante des lots. Toujours dans le domaine de la santé, une collaboration entre Sanofi-Aventis et le CNRS de Gif-sur-Yvette [91] a conduit au développement d'une levure synthétisant l'hydrocortisone, une hormone humaine produite actuellement par voie chimique.

Un outil de diagnostic médical issu de la biologie de synthèse, Versant™ permet d'ores et déjà le suivi de 400 000 patients par an atteints de viroses multiples, en particulier sida et hépatite.

Des biocapteurs bactériens ont été mis au point. Ils sont capables de détecter par exemple des doses subtoxiques d'arsenic ou la présence d'explosifs, avec des applications directes respectivement pour la surveillance des puits utilisés comme sources d'eau dans les pays en voie de développement et pour le repérage des mines antipersonnelles.

➔ LES ENJEUX DE DEMAIN

DÉVELOPPER ET ORGANISER LES COMPÉTENCES EN EUROPE, EN FRANCE

••• Même si les Etats-Unis restent encore les acteurs principaux de la biologie de synthèse, l'Europe commence à afficher une présence significative, avec un nombre croissant d'équipes de pointe travaillant sur le sujet. La France s'engage aussi dans cette voie, en particulier à Genopole® Evry, qui constitue l'une des premières concentrations françaises de laboratoires et d'entreprises spécialisés en biologie de synthèse.

RECHERCHE

••• Le développement de la recherche en biologie synthétique en Europe nécessite la mobilisation de moyens financiers et la mise en place d'infrastructures dédiées. Les enjeux le justifient. Pour exemple, le plus gros financement connu dans l'histoire de la recherche en sciences de la vie (1 milliard \$ au total) est celui obtenu par l'Université de Californie de la part de British Petroleum et du Département de l'Energie des Etats-Unis, pour un projet de recherche en biologie de synthèse. On conçoit effectivement que les applications évoquées ci-dessus dans le domaine de l'énergie justifient cette concentration de moyens.

En Europe, le programme NEST (New and Emerging Science and Technology) a identifié dès 2003 la biologie synthétique comme un domaine de recherche innovant et prometteur. Des projets ont été financés, en particulier pour coordonner et stimuler la recherche en Europe dans ce domaine. S'il y a cinq ans, il n'apparaissait pas encore de communauté scientifique sur le sujet, on compte maintenant une vingtaine de projets européens.

En France, les équipes de recherche sont encore peu nombreuses mais ce sont des équipes de pointe. Il n'existe pas de financement spécifiquement dédié, mais la biologie de synthèse entre dans certains appels d'offres, émanant en particulier de l'Agence Nationale de la



Recherche et du Programme Cadre de Recherche et Développement. La mobilisation de l'OPECST (Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques) pourrait aider à la définition d'une stratégie nationale. La France doit investir dans la recherche et créer les infrastructures requises. C'est le cas à Genopole® où une réflexion et des actions sont menées activement depuis 2001, afin de définir clairement les orientations et de mettre en place à la fois les infrastructures, la formation et la communication. Ces efforts conjoints sont nécessaires à l'essor de cette science récente, très attractive quant à ses débouchés fondamentaux et appliqués, mais complexe et sujette à des débats scientifiques et sociétaux.

INDUSTRIE

••• Il existe aujourd'hui plusieurs entreprises françaises avec une orientation purement biologie de synthèse. On peut citer en particulier AMAbiotics (Evry), Biométhodes (Evry), Collectis (Romainville), Global Bioenergies (Evry), Isthmus (Evry), Metabolic Explorer (Clermont-Ferrand).

FORMATION

••• L'avenir de la biologie de synthèse ne peut pas se préparer sans former la future génération de chercheurs et d'ingénieurs. Parallèlement au développement de la recherche et de l'industrie européennes et françaises, il est nécessaire de mettre en place des formations spécifiques. L'Université d'Evry-Val-d'Essonne a ouvert un master de biologie systémique et synthétique en 2010, en langue anglaise et co-habilité avec l'Ecole Centrale Paris, AgroParisTech, Sup Telecom Paris et SupBioTech. Ce master a pour vocation de devenir européen, en partenariat avec les autres grands centres européens.



→ ANTICIPER LES DÉBATS SOCIÉTAUX

SÛRETÉ/SÉCURITÉ

••• Les recherches actuelles laissent présager que la biologie synthétique est en mesure de répondre aux grandes attentes de la société, que ce soit en termes de progrès médicaux, de protection des ressources alimentaires ou de protection de l'environnement. Mais en construisant des génomes ou des cellules, la biologie de synthèse représente aussi de nouveaux dangers. La communauté scientifique internationale se doit de les identifier précisément de manière à contrôler les risques associés. Il s'agit de mener des recherches sûres (« sûreté ») et d'éviter tout détournement dans les applications de la biologie synthétique (« sécurité »).

Les inquiétudes concernent la protection de la santé humaine et de l'environnement. Elles portent par exemple sur d'éventuelles fuites accidentelles d'organismes synthétiques, sur du bioterrorisme ou encore sur des usages militaires. Il est possible d'imaginer par exemple la création d'agents pathogènes nouveaux, modifiés intentionnellement, ou d'organismes destinés à répandre une toxine. Quelle protection peut-on apporter à ces déviations d'usage de la biologie de synthèse ? A-t-on les moyens de les empêcher ? La réglementation sur les OGM ou sur les nanotechnologies suffit-elle ?

Même si la science est nouvelle, les risques associés sont peu différents de ceux des technologies qu'elle utilise. Certaines entreprises de synthèse d'ADN (Gene Foundries) ont déjà mis en place une procédure de contrôle des séquences que leurs clients leur commandent.

Pour éviter toute prolifération accidentelle d'organismes synthétiques dans l'environnement, des solutions de confinement trophique sont envisagées : il s'agirait de les modifier pour qu'ils dépendent pour leur nutrition de substances rares, absentes dans la nature. Pour prévenir tout risque d'échanges génétiques entre organismes synthétiques et organismes naturels, une piste à l'étude est la création d'une nouvelle base chimique de l'information génétique, différente de celle de l'ADN, qui serait utilisée pour

construire ces organismes. Le projet Xenome de l'Institut de Biologie Systémique et Synthétique (ISSB, Génopole®) travaille sur cette nouvelle forme d'acides nucléiques, les acides « xénonucléiques ». L'isolement génétique et le contrôle de la propagation seront nécessaires en particulier pour les organismes synthétiques qui, par leur fonction, seront obligatoirement disséminés dans l'environnement, par exemple ceux qui pourraient assurer une dépollution.

Il est important également d'engager dès maintenant un débat citoyen sur ces questions, afin de ne pas créer des peurs inconsidérées et non fondées des applications de la biologie de synthèse. C'est dans cet esprit que Génopole® et l'IFRIS (Institut Francilien Recherche Innovation Société) ont organisé en septembre 2010 un colloque intitulé « Sciences de la vie en société »,



dont une session entière était consacrée à la biologie de synthèse. Son objectif était de réfléchir à la manière d'organiser le débat sur le sujet et de définir le public concerné. Ce colloque est le premier d'une série de cinq, prévus sur cinq années consécutives.

<http://sdvensociete.genopole.fr>

BREVETER OU NON ?

••• La question des brevets en biologie de synthèse est délicate car il est concevable qu'il faille effectivement protéger les procédés ou les séquences développées par les entreprises, mais il ne faut pas non plus étouffer la recherche par des brevets trop larges. Les avis sont partagés sur le sujet. Certains pensent qu'il faut complètement interdire les brevets sur les séquences et les organismes. D'autres proposent des systèmes de type « open source », comme celui de la fondation bio-briques, qui gère les BioBricks du MIT.

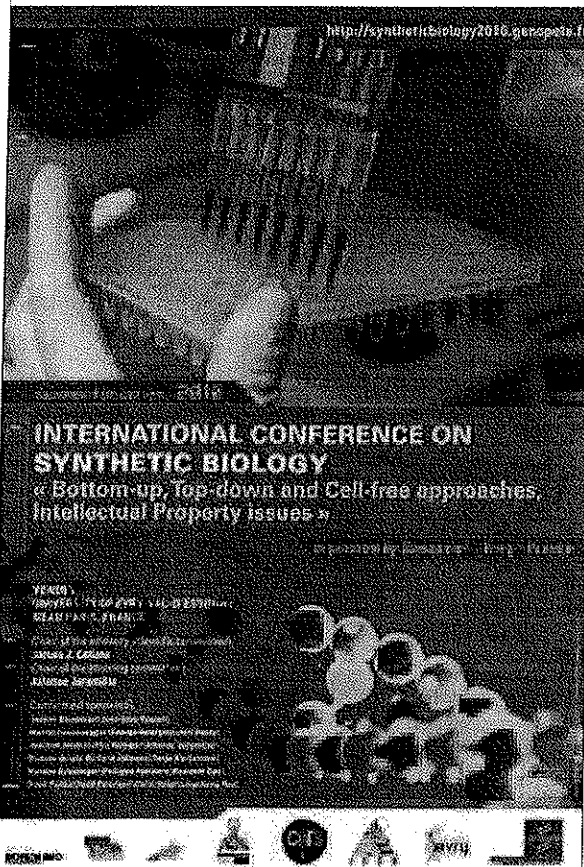
→ GENOPOLE® ET BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

••• Genopole®, premier bioparc français dédié aux biotechnologies et aux biothérapies, fait de la biologie de synthèse une de ses priorités. Actuellement, il représente en France le groupement le plus important de spécialistes scientifiques et industriels du domaine.

Dès 2001, Genopole® s'est engagé dans la voie de la biologie systémique en signant une convention de partenariat avec l'Institut des Hautes Etudes Scientifiques (IHES), instituant un cadre multidisciplinaire de travail sur la génomique fonctionnelle. Le programme Epigénomique est lancé en 2002 pour fédérer plusieurs laboratoires sur ce sujet. Il donne lieu à la création en 2008 d'une unité CNRS (UPS 3201) et d'un master d'enseignement en biologie intégrative (AIV, Approches Interdisciplinaires du Vivant). Depuis 2001, Genopole® étend progressivement son activité à la biologie de synthèse et un institut spécialisé, l'Institut de Biologie Systémique et Synthétique (ISSB) est créé en 2010.

Actif aussi dans ses partenariats avec l'Université d'Évry-Val-d'Essonne (UEVE), Genopole® participe à la fondation en 2008 du master mSSB (master in Systems and Synthetic Biology), qui fonctionnera en partenariat avec l'École Centrale Paris, AgroParisTech, Sup Telecom Paris et SupBioTech. C'est aujourd'hui la seule formation en France dédiée à la biologie synthétique. Une habilitation européenne (Erasmus mundus) a été demandée pour ce master en 2011.

Afin de favoriser les échanges français, européens et internationaux sur le sujet, Genopole® organise les 15 et 16 décembre 2010 une conférence internationale sur la biologie synthétique « ICSynthbio2010 », dont le chairman sera J. Collins, scientifique de renom de l'Université de Boston. Genopole® a également organisé en juin dernier une réunion de travail à Évry qui réunissait toutes les équipes européennes candidates au célèbre concours iGEM (international Genetically Engineered Machines), organisé par le MIT.



<http://syntheticbiology2010.genopole.fr>

INTERVIEWS SUR LA BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

Antoine Danchin
Président d'AMAbiotics et Professeur
honoraire à la Faculté de Médecine Li
Ka Shing de l'Université de Hong Kong

Quels sont pour vous les grands enjeux de la biologie de synthèse? La biologie synthétique : évolution ou révolution ?

••• « Sans aucun doute, révolution. Mais pour une raison qui n'est jamais mise en avant. Je crois en effet que pour comprendre la vie, la transformer et la reconstruire, il faut introduire une nouvelle catégorie du Réel. Depuis quelques centaines d'années nous considérons le Réel comme fondé à partir de quatre catégories, matière, énergie, espace, et temps. Mais depuis quelque temps, dans un grand nombre de domaines, nous en utilisons implicitement une cinquième : information. Avec cette façon de voir, on peut considérer les organismes vivants, pour faire bref, comme des ordinateurs faisant des ordinateurs. Mais un ordinateur, c'est une machine, et un programme. Dans la plupart des efforts de la biologie de synthèse, on ne considère, en pratique, que le programme. Craig Venter, d'ailleurs, n'a pas créé de vie synthétique, il n'a créé qu'un programme (semi)-synthétique. La cellule hôte lui était nécessaire, et il ne l'a pas faite. Mais cela permet de mettre en évidence une propriété presque jamais soulignée : la cellule hôte n'est pas retrouvée à la fin de l'expérience, c'est une autre cellule qui l'a remplacée, alors que le programme que Craig Venter a construit est le même à la fin ; ainsi il faut séparer deux niveaux : la cellule se reproduit (fait une copie semblable) alors que le programme se réplique (fait une copie identique). Nous connaissons tous cette propriété, car les bébés naissent ... très jeunes, à partir d'un organisme déjà âgé. L'enjeu central de la biologie de synthèse, pour moi, n'est donc pas du tout le génie métabolique, la synthèse de nouvelles molécules, ou même le remplacement d'une chimie particulière par une autre (par exemple remplacer le tryptophane, un des vingt acides aminés, par le 4-fluorotryptophane, un voisin, entièrement synthétique), mais bien réussir à asservir le processus central qui permet, au cours de la reproduction, de capturer l'information du contexte

afin de maintenir, au cours de leur reproduction, les organismes synthétiques tels qu'ils ont été réalisés par l'homme. Les organismes vivants sont des pièges à information, et c'est cela qu'il faut comprendre. L'enjeu central de la génétique devient alors celui de comprendre les gènes, et les fonctions qu'ils codent, qui permettent cette capture, et parfois même la création de l'information. Dans ce contexte, ce que nous appelons sélection naturelle devient un authentique principe de la physique. C'est le suivant : faire de la place en utilisant de l'énergie, pour éviter de détruire ce qui est fonctionnel (dit autrement, riche en information, dans le contexte considéré). Cette façon de voir est révolutionnaire. Elle implique de reconsidérer entièrement ce qu'on sait de la physique pour l'appliquer à la biologie, comme système physique original. Le futur de la biologie de synthèse passe par une collaboration forte avec les physiciens de l'information ».

Quelles sont les actions qui peuvent permettre à la recherche française publique ou privée de s'imposer dans le domaine ?

••• « La situation de la recherche en France est catastrophique, pour des raisons bien trop longues à analyser ici, et qui datent d'une longue évolution (plusieurs décennies). Il est de bon ton de décrier les « classements » de Shanghai, du *Times* etc, mais ce qu'ils montrent n'est pas sans fondements. En bref, une bonne pratique de gouvernance serait : construire un dispositif qui fasse de la place, continûment et à un rythme à définir de façon réfléchie, et qui utilise toute l'énergie dont il peut disposer (pour l'essentiel, du financement, mais pas seulement) pour éviter de détruire ce qui fonctionne bien. Or, on peut remarquer que beaucoup d'énergie est utilisée pour détruire, et il n'en reste plus pour protéger ce qui est innovant. Un processus de ce genre a la particularité qu'il implique ne laisser aucune structure subsister indéfiniment, simplement parce qu'elle est là. Elle ne peut perdurer que dans le cas où elle produit de l'innovation. Ce dispositif donne le pouvoir à tous les acteurs inventifs de produire jusqu'à leur mort, s'ils le souhaitent, et tout est fait pour les identifier, et les protéger. Ce type de gouvernance, d'ailleurs, devrait s'appliquer partout, dès qu'il s'agit de favoriser la création, la découverte, ou l'inventivité ».



INTERVIEWS SUR LA BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

Marc Delcourt
Président Directeur Général
de la société Global Bioenergies

Quels sont pour vous les grands enjeux de la biologie de synthèse ? La biologie synthétique : évolution ou révolution ?

••• « Notre domaine est l'ingénierie métabolique, une des branches de la biologie de synthèse. C'est la progression très rapide des connaissances en génomique et des techniques de séquençage qui ont abouti à son essor ; il s'agit d'une évolution logique. Le fait que de nombreux organismes aient été complètement séquencés et la standardisation de la synthèse de fragments d'ADN à bas coût, ont permis cette « étape importante », plus que cette « révolution ». Par exemple, depuis longtemps, des composés chimiques sont produits industriellement par des micro-organismes naturels ou modifiés, tels que la levure de bière ou des champignons [antibiotiques].

Dans un premier temps, le développement de la biologie moléculaire a d'abord permis de modifier de façon ciblée le génome de micro-organismes. Aujourd'hui, les résultats obtenus par Global Bioenergies prouvent qu'il est possible de créer des voies métaboliques totalement nouvelles, c'est-à-dire reposant sur des activités enzymatiques n'existant pas dans la nature, et faisant appel à des métabolites inédits ».

Quelles sont les actions qui peuvent permettre à la recherche française publique ou privée de s'imposer dans le domaine ?

••• « Parce que notre procédé est unique, Global Bioenergies se trouve en très bonne position sur le territoire français, voire européen, en matière d'applications dans ce domaine. Nous bénéficions d'investissements privés et de marques d'intérêt de plus en plus fortes des grands acteurs de l'industrie. Cependant, le lancement de nouveaux appels d'offres consacrés au domaine est nécessaire pour que le potentiel français émerge. Peu de candidats avaient répondu aux précédents ; maintenant, un certain nombre d'équipes sont prêtes ».

François Képès
Directeur du Programme d'Épigénomique

Quels sont pour vous les grands enjeux de la biologie de synthèse ?

••• « En biologie de synthèse, certains enjeux sont d'ordre fondamental : par exemple quels sont les attributs minimaux de la vie ? Quels sont les scénarii plausibles à l'origine de la vie ? À quel degré les composants d'une cellule sont-ils indépendants les uns des autres ? D'autres enjeux sont d'ordre méthodologique : par exemple comment réaliser l'ingénierie conjointe de circuits métaboliques et des circuits régulateurs associés, c'est-à-dire des circuits régulant les gènes codant pour les enzymes de ces circuits métaboliques ? Comment modifier le patrimoine génétique de cellules vivantes sans risquer le transfert horizontal de ces modifications vers d'autres organismes - et éviter une pollution génétique ?

Un enjeu global de la biologie de synthèse est de réussir l'industrialisation par un transfert technologique efficace. Et un autre enjeu global est de promouvoir un véritable dialogue entre science et société autour de la biologie de synthèse ».

La biologie synthétique : évolution ou révolution ?

••• « La biologie de synthèse est une évolution significative de la maîtrise de l'homme sur le biotope. Elle apporte en effet une nette augmentation de notre

capacité à rationaliser la construction d'objets basés sur, ou inspirés par la biologie. Elle pense de façon volontariste l'ingénierie de la biologie de manière normalisée, modularisée, hiérarchisée ; même s'il s'agit aujourd'hui d'une perspective plutôt que d'une réalité, cette volonté changera rapidement notre pratique de la biologie ».

Quelles sont les actions qui peuvent permettre à la recherche française publique ou privée de s'imposer dans le domaine ?

••• « Pour que la recherche française en biologie de synthèse puisse s'imposer, il faudra qu'elle se positionne de manière originale et qu'elle soit soutenue vigoureusement. Le positionnement original est rendu nécessaire par la forte dominance américaine en biologie de synthèse (68 % des publications viennent des USA, 17 % de l'Union Européenne, la France se situant parmi les quatre pays en tête en Europe). Pour que ce positionnement se réalise de manière auto-adaptative, la recette est de faire confiance aux chercheurs. Pour un soutien vigoureux, un guichet visible doit être mis en place aux échelons national et européen, de manière à financer des projets fondamentaux en compétition. Ultérieurement, ces financements pourront être redirigés en partie vers des projets impliquant l'industrie, afin de favoriser le transfert. Un point déterminant sera de traiter de manière harmonieuse l'ensemble des aspects autour de la recherche en biologie de synthèse ».