

# La biologie de synthèse comme vecteur d'un renouveau de la biotechnologie.

François Képès

'Modelling & Engineering Genome Architecture' Team

Epigenomics Project

institute of Systems and Synthetic Biology

Genopole®, CNRS, UniverSud Paris

Centre de Recherche en Épistémologie Appliquée

École Polytechnique, CNRS

**GenoToul**  
mai 2011

Pour toute utilisation du contenu de cette présentation, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, la plateforme « Génétique et société », l'atelier et la date.  
Merci.

# Paradoxe

La biologie de synthèse fixe de nouvelles ambitions à la biotechnologie.

Paradoxalement, elle tente tout à la fois de perfectionner le caractère industriel de la biotechnologie, en mettant par exemple l'accent sur la normalisation et la ré-utilisation, et de s'affranchir des contraintes existantes pour apporter de nouveaux degrés de liberté créatrice, par exemple en décrétant que le vivant naturel n'est qu'une forme de vivant parmi une myriade d'autres.

Nous examinerons comment cet apparent paradoxe se réduit dans la pratique quotidienne.

# Biologie aux interfaces

**Biologie des Systèmes** : Science de l'analyse systémique des comportements dynamiques et spatiaux de réseaux d'interaction entre bio-molécules.

**Biologie de Synthèse** : Technoscience émergente visant la conception rationnelle et la synthèse ou ré-ingénierie de systèmes complexes basés sur, ou inspirés par le vivant, mais dotés de fonctions absentes dans la nature.

# Motivation ?

La Biologie de Synthèse est une technoscience avancée.

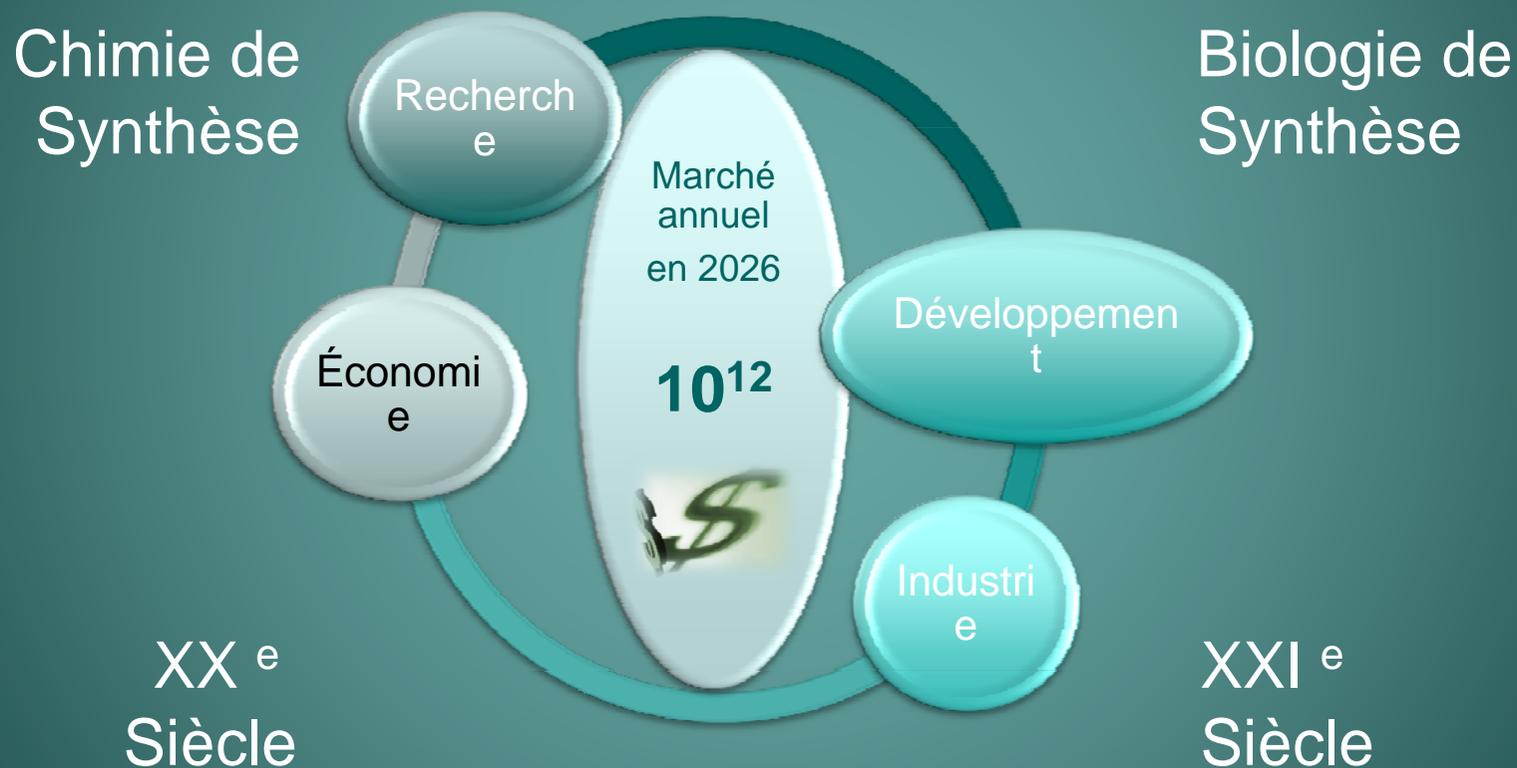
La fin du XIX<sup>è</sup> Siècle a vu le développement de technologies qui furent la base de la création de richesses par de nouvelles industries, par ex. la chimie de synthèse. On pourrait citer l'informatique pour la seconde moitié du XX<sup>è</sup> Siècle, la nano-technoscience pour la fin du XX<sup>è</sup> Siècle.

La Biologie de Synthèse a le même potentiel.

En France la résolution a été récemment prise d'investir pour l'avenir dans des domaines susceptibles de nourrir le tissu industriel et économique national.

La prospective et l'analyse épistémologique pointent sur la Biologie de Synthèse.

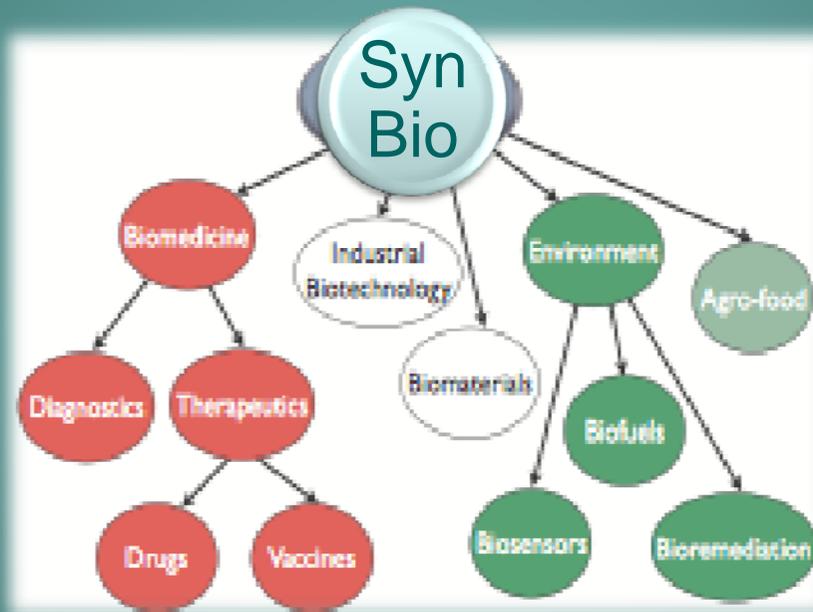
# Perspective



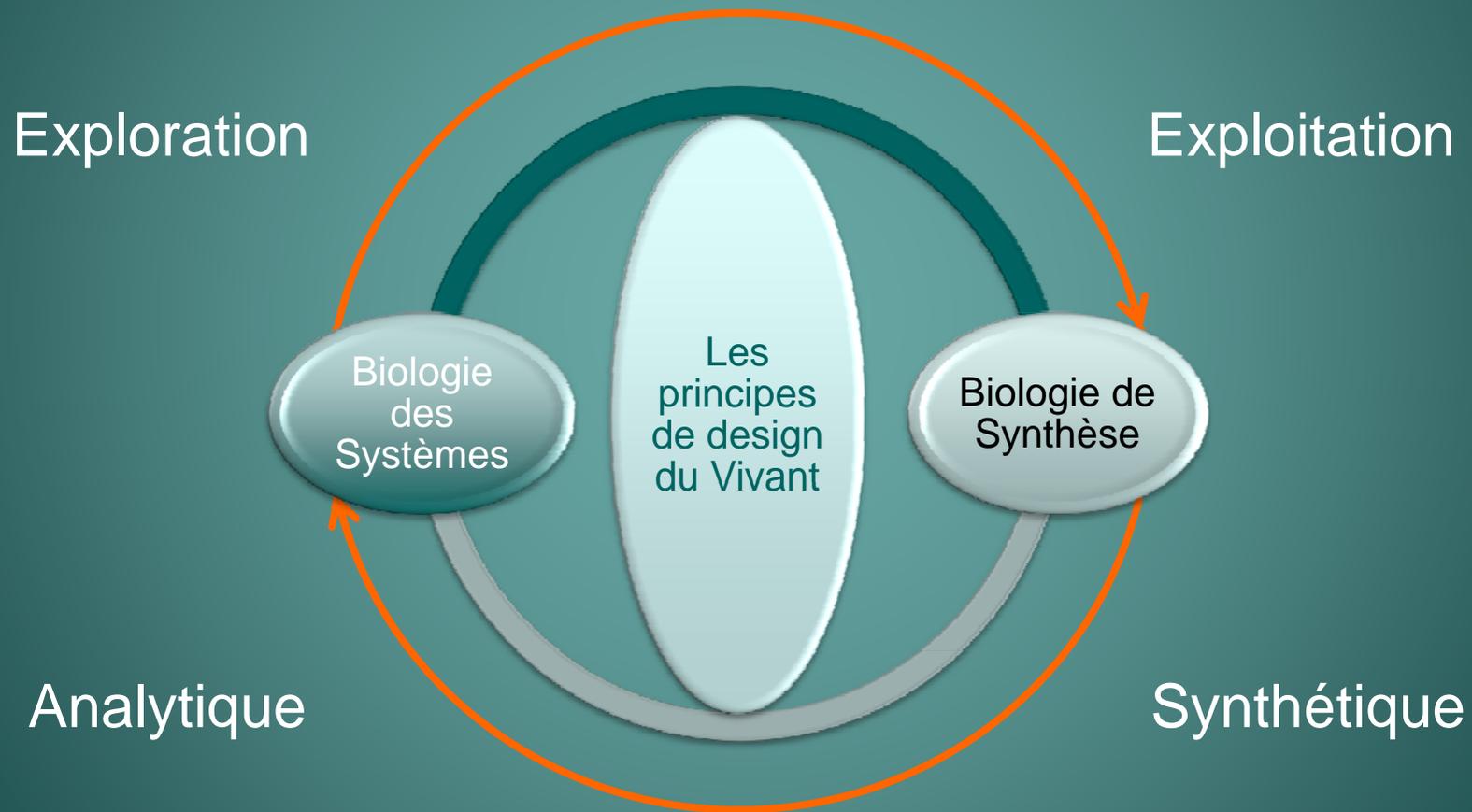
La Biologie de Synthèse connaîtra un développement comparable à celui de la Chimie de Synthèse un siècle plus tôt, pour des raisons essentiellement similaires.

# Applications

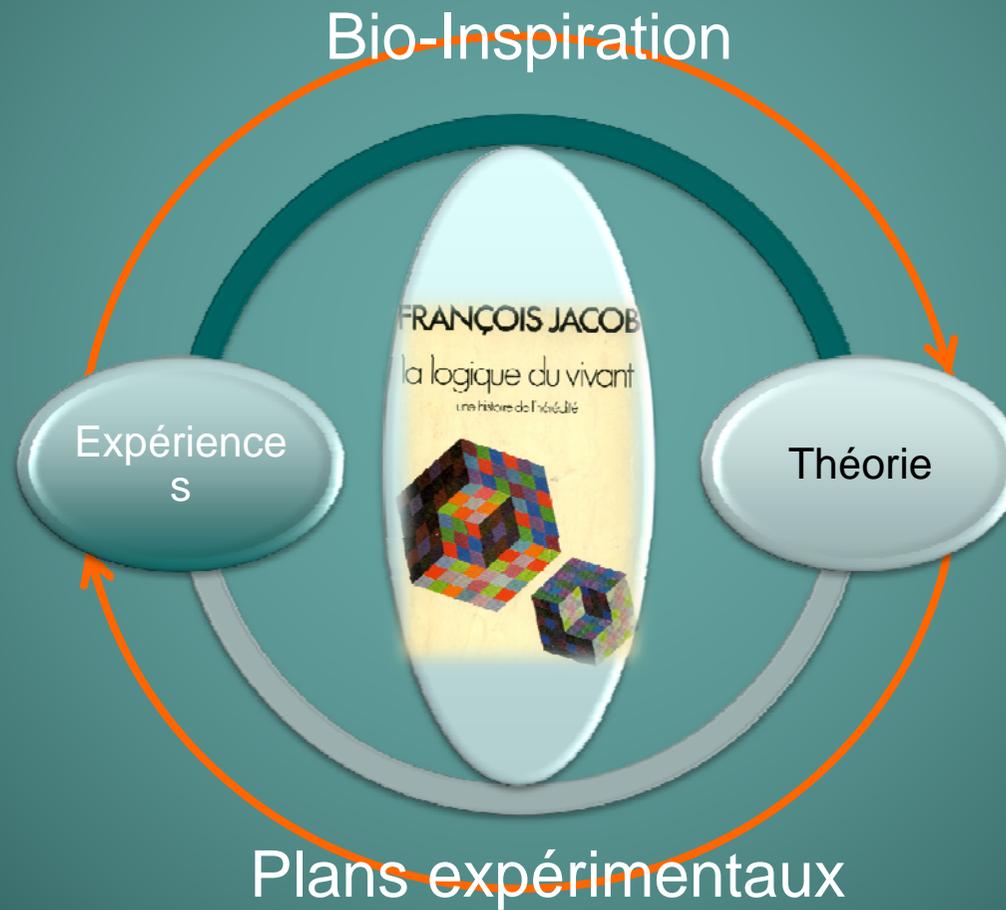
en Biotechnologies rouges, vertes, et blanches



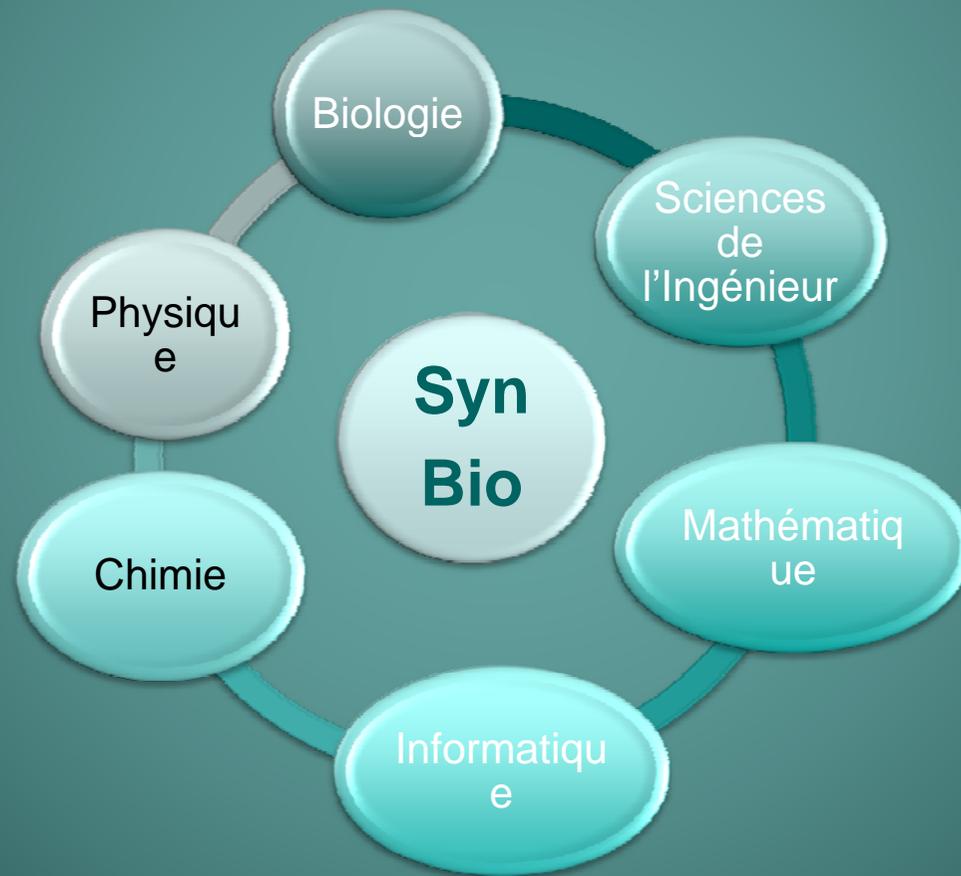
# Coupler analytique et synthétique



# Coupler expériences et théories



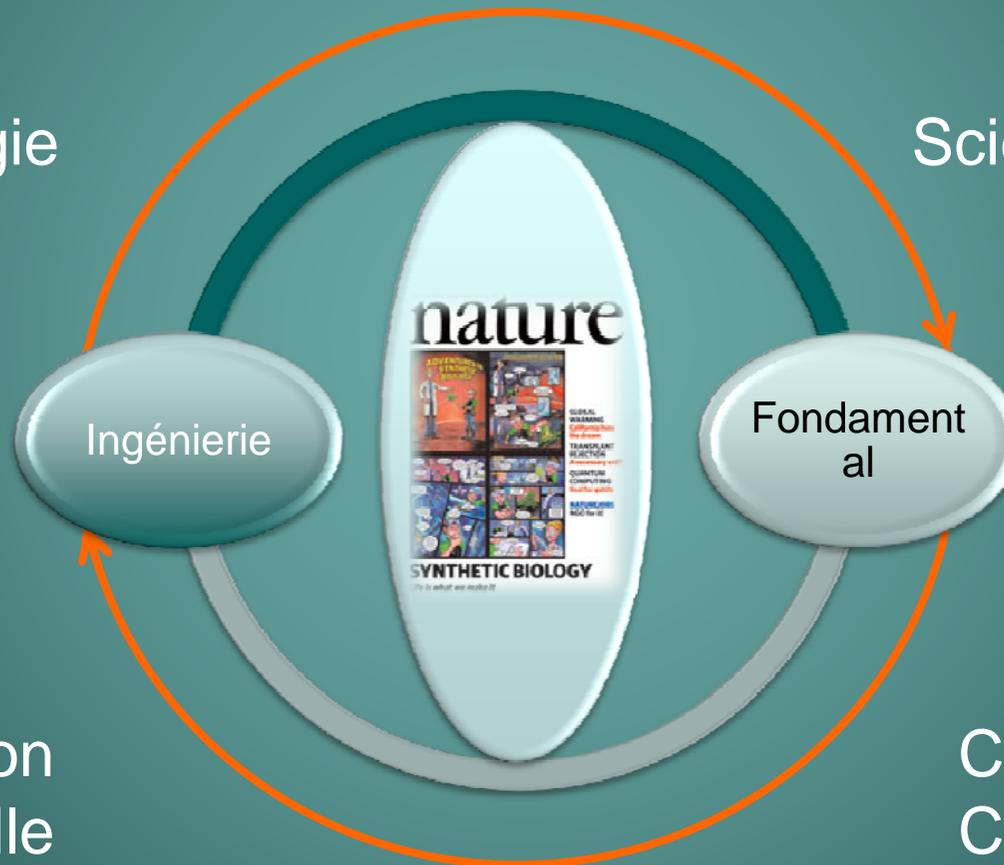
# Coupler les disciplines



# Coupler fondamental et ingénierie

Biotechnologie

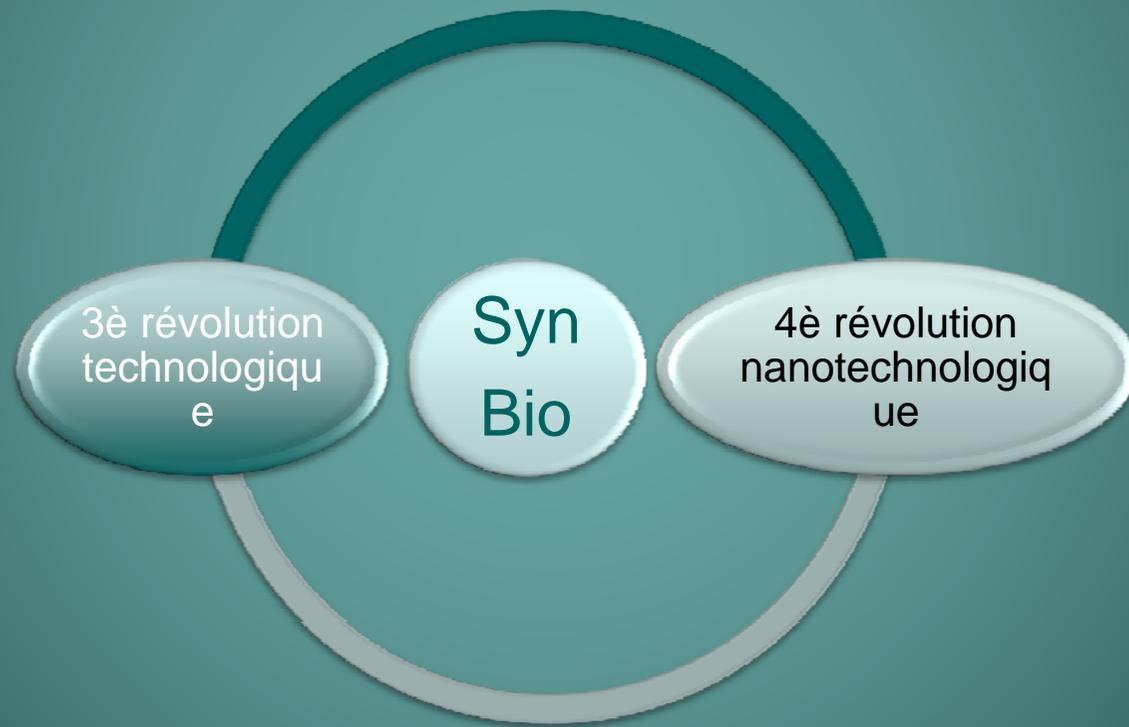
Sciences du Vivant



Conception  
rationnelle

Contraintes et  
Contingences

# Une révolution ?



# Étapes de notre maîtrise sur les propriétés désirables du Vivant

Chasse et cueillette

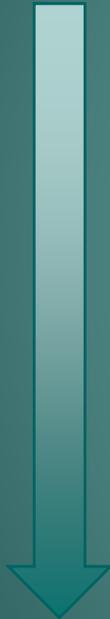
Élevage et culture

Croisement contrôlé

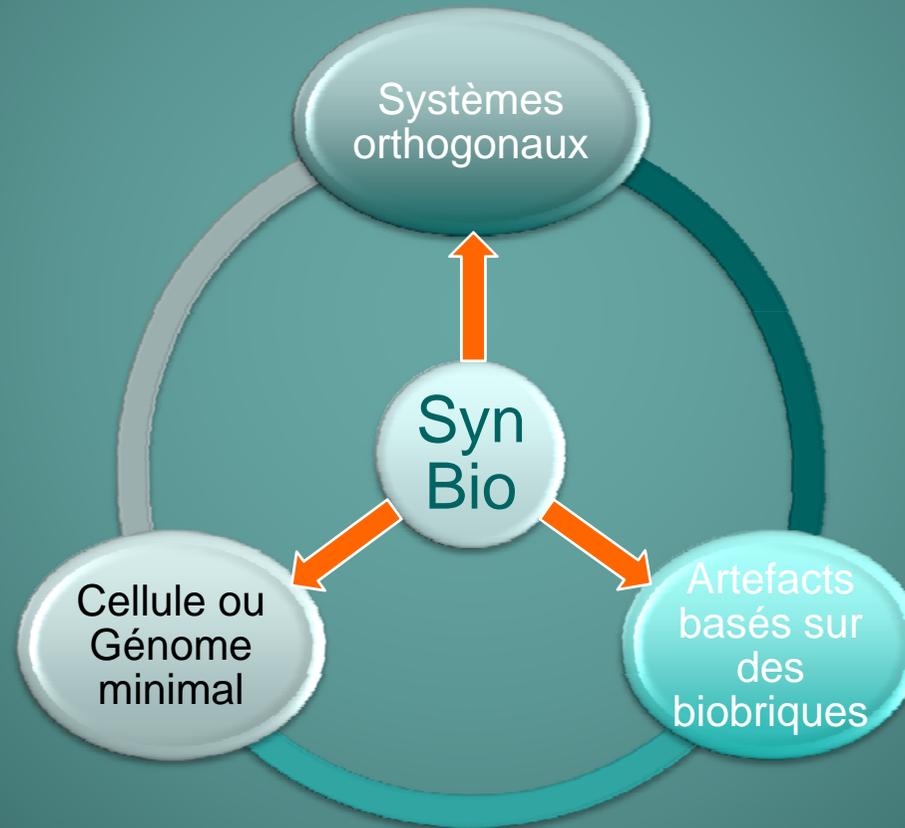
Systematisation du croisement contrôlé

Modification génétique dirigée

Conception rationnelle des modifications



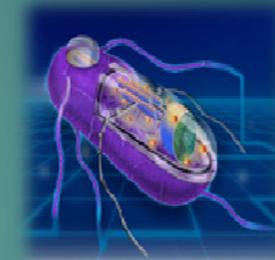
# Contenus



# Niveaux de design en SynBio constructiviste

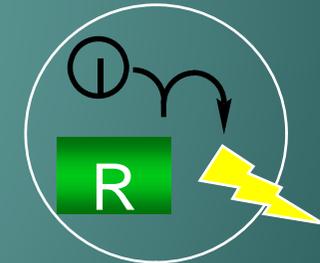
## SYSTÈMES

- Organisme; Châssis; Nanomachine



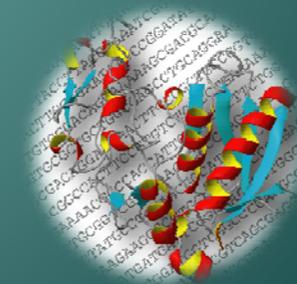
## DISPOSITIFS

- Circuit régulateur ou métabolique



## BIO-BRIQUES

- Protéine; ARN



# Cellule / Génome minimaux : un schéma déconstructiviste

## CHASSIS

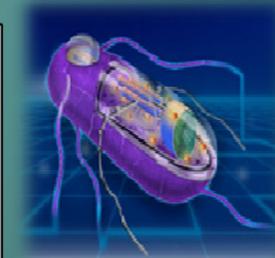
- Une usine miniature ou un tube à essai vivant

## ÉPIGÉNOME

- Une conception rationnelle

## GÉNOME

- Synthèse totale



# Systemes orthogonaux : une tendance plus fondamentale

## PROTOCELLULES

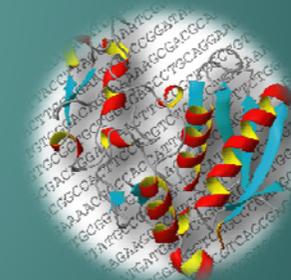
- Liposomes; Microfluidique; Vie artificielle

## CHIMIES INNOVANTES

- acides nucléiques du 3<sup>eme</sup> type ;  
nouveaux acides aminés ou  
métabolismes

## RECODAGE DE L'INFORMATION

- Code génétique ; code de l'expression  
génique



# Mots-clés

Normalisation

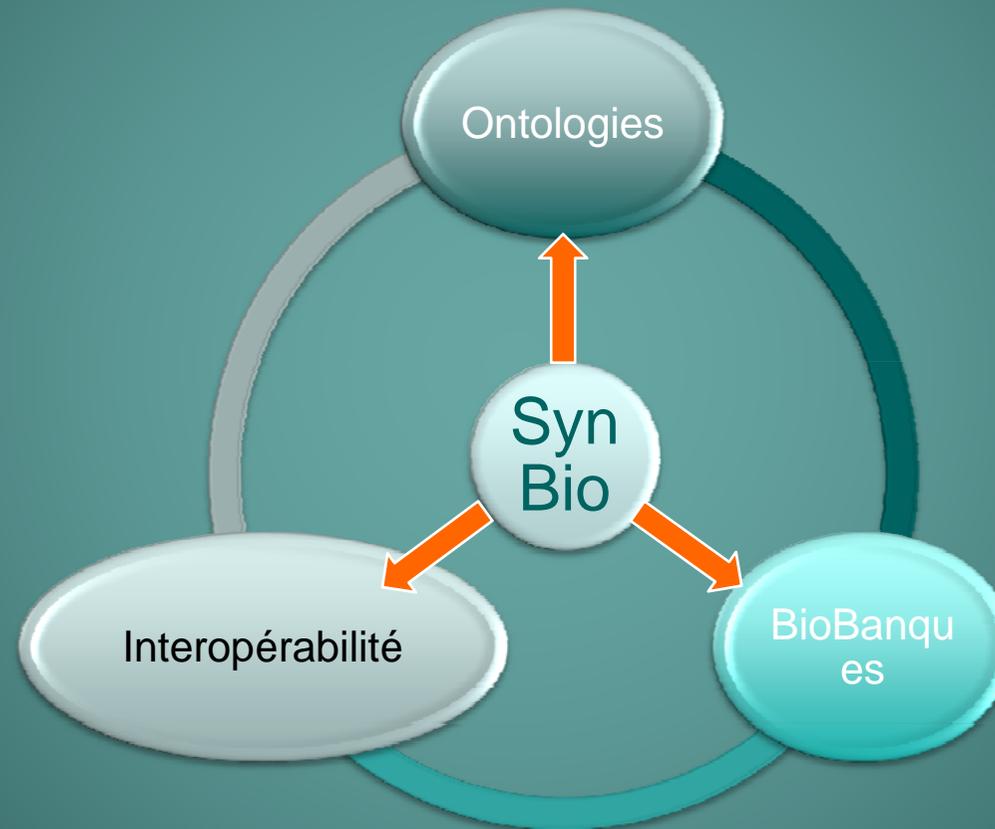
Ré-utilisation

Découplage entre conception et fabrication

Orthogonalité

Hiérarchie

# Normalisation



OCDE

EC-US Task Force on Biotechnology Research (Segovia, June 2010)

# Normalisation

Hybrid systems

Systems



Devices

Bioproduction

Components

Processes

Classifications

Terminologies

Metrology

Norms

Consensus  
solutions

# Exemples de liberté créatrice

Acides nucléiques du 3<sup>eme</sup> type (P Herdewijn, S Benner)

Machines et pavages à ADN (N Seeman, E Winfree)

Codons quadruplets et leurs ribosomes (G Church)

Approches évolutives

Protéines jamais nées (PL Luisi)

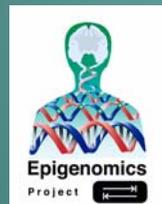
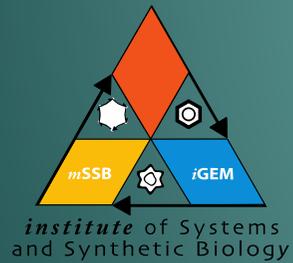
...

# Le diagnostic Versant™

Permet de suivre l'état de 400 000 patients par an,  
atteints de SIDA ou d'hépatite.

Siemens®

# MERCI !



# Applications

## Quelques exemples

### Bangladesh :

Les points d'eau douce sont contaminés et transmettent des maladies graves, menant à une mort rapide.

=> 10 millions de puits ont été creusés.  
1 sur 2 ou 4 puits est contaminé par de l'arsenic, poison lent et mortel.

Lesquels ?

Le test existant coûte trop cher pour être pratiqué à tous les 10 millions de puits.  
Peut-on réaliser un test bon marché ?

**100 millions de personnes dans le monde  
sont soumises aujourd'hui à empoisonnement par l'arsenic.**

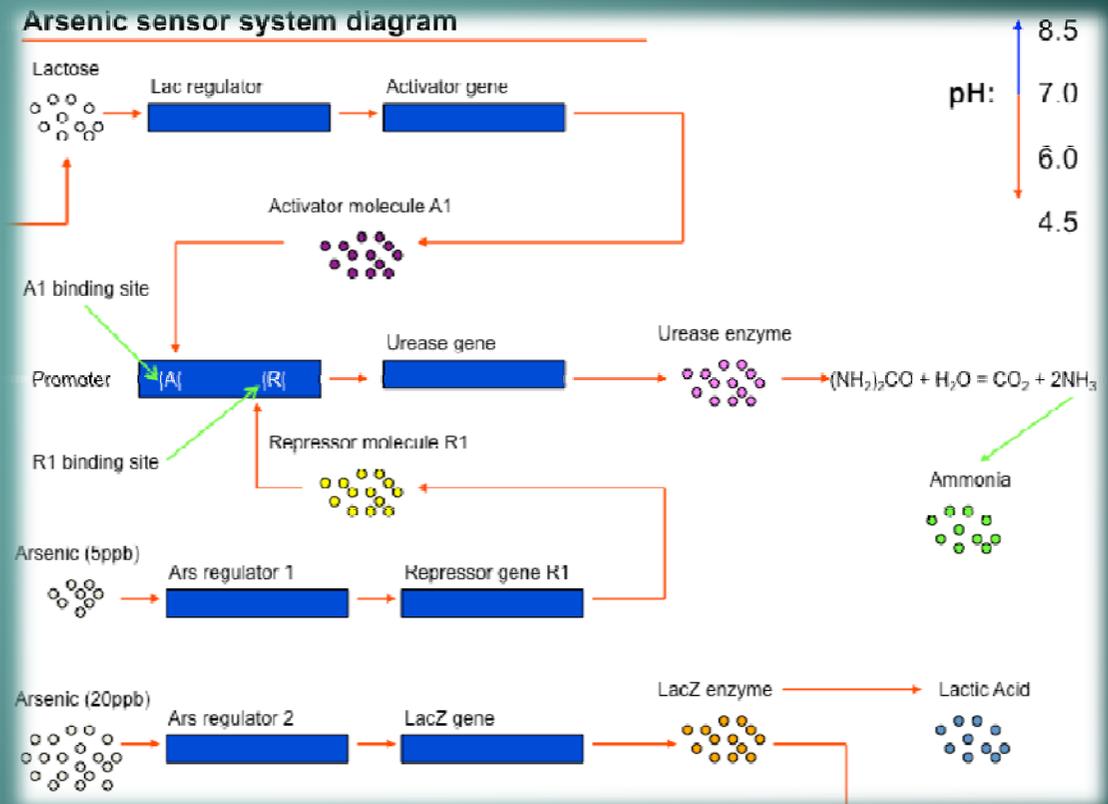


# Le bio-senseur à arsenic

Principe : implanter dans des bactéries inoffensives un circuit moléculaire qui change le pH en présence d'arsenic, même à très faible dose.

On teste l'eau en en mettant un peu dans un tube où se trouvent les bactéries modifiés.

Le pH est évalué par un colorant visible à l'oeil nu dans le tube où poussent les bactéries.



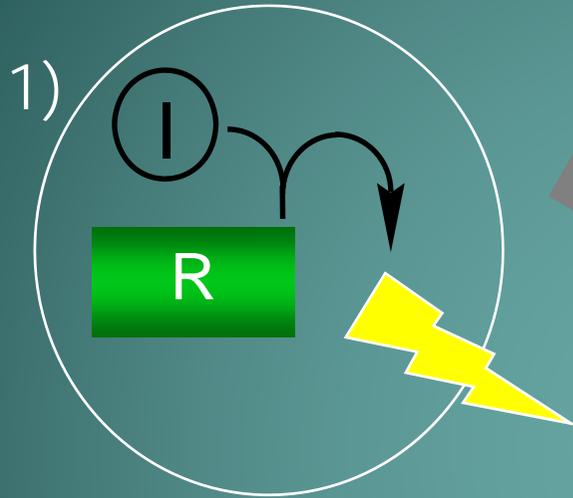
# Le bio-senseur à arsenic



iGEM, compétition internationale d'étudiants  
MIT, Boston, USA, novembre 2006

# La bio-remédiation environnementale

## Un bio-senseur de mines



2)



3)

RDX  
2,4-DNT

# Le médicament Artemisinine

Permet de traiter la malaria à un stade avancé.

La Biologie de Synthèse a permis d'obtenir un produit moins cher en se libérant de la variabilité de l'approvisionnement et de la qualité.  
La chimie de synthèse n'était pas une option viable.

Amyris Technology (US), license à Sanofi-Aventis

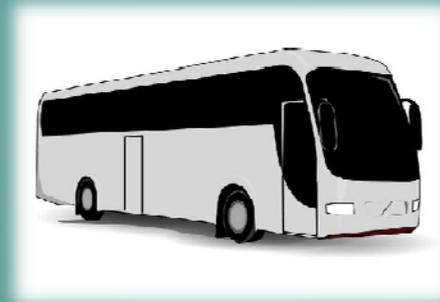
# Les biofuels

## La bio-énergie

Extrêmement dépendant du prix du pétrole

Hydrogène  
Éthanol

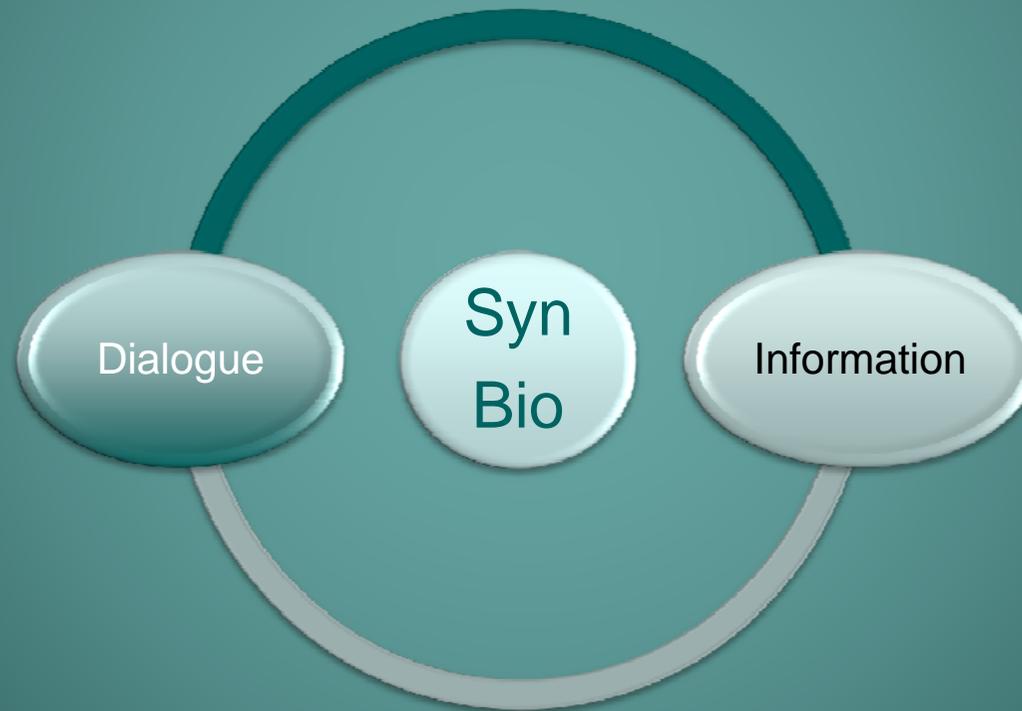
...



Exemples :

- Projet européen BioModularH2 : 3 M€
- Joint BioEnergy Institute (USA) : 600 M\$
- C'est aussi le business de plusieurs BioSynTechs en France

# Public

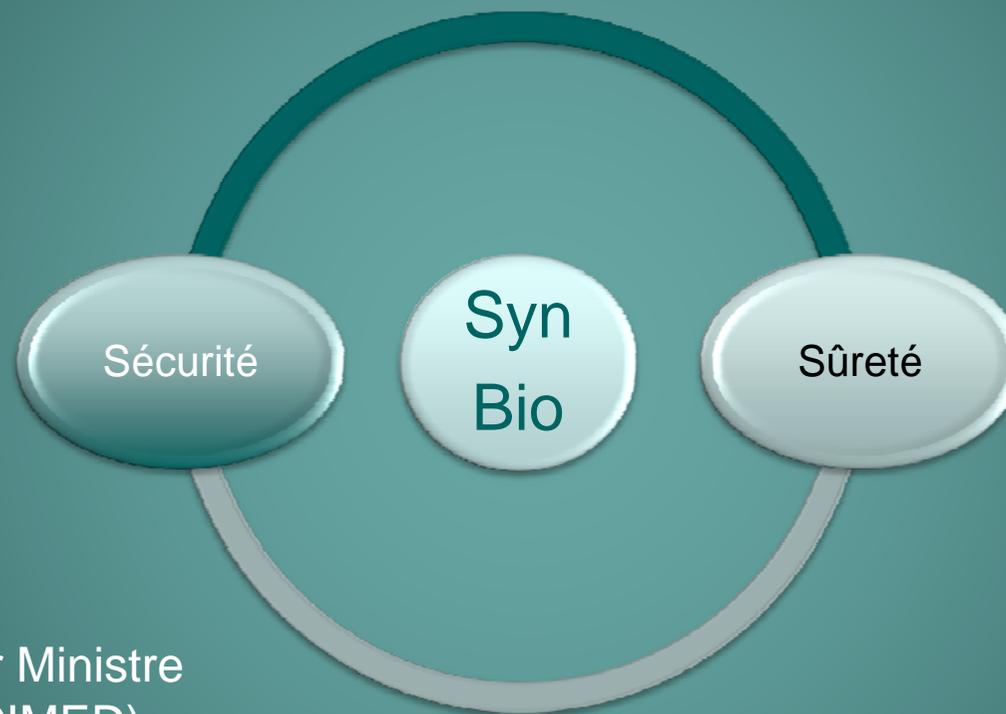


VivAgora  
Portail web  
Articles de presse (iGEM, Venter)

# Considerations éthiques, légales et sociétales (ELSI)

- À quel moment, à travers quelles agences, avec quels moyens, développer la réflexion éthique et le dialogue public à propos de biologie de synthèse ?
- Comment susciter un journalisme scientifique informé pour nourrir le lien avec le grand public ?
- Comment structurer un travail de qualité entre scientifiques SHS et sciences dures ?

# Bio-Hazard



SGDSN Premier Ministre  
DGA (étude ALCIMED)  
Réseau BioTox PiraTox

NAS US, RAS UK Conference (Washington DC, July 2009)  
Groupe Australie  
Quasi-toutes conférences de Biologie de Synthèse

# Bio-Hazard focalisé sur le génie génétique

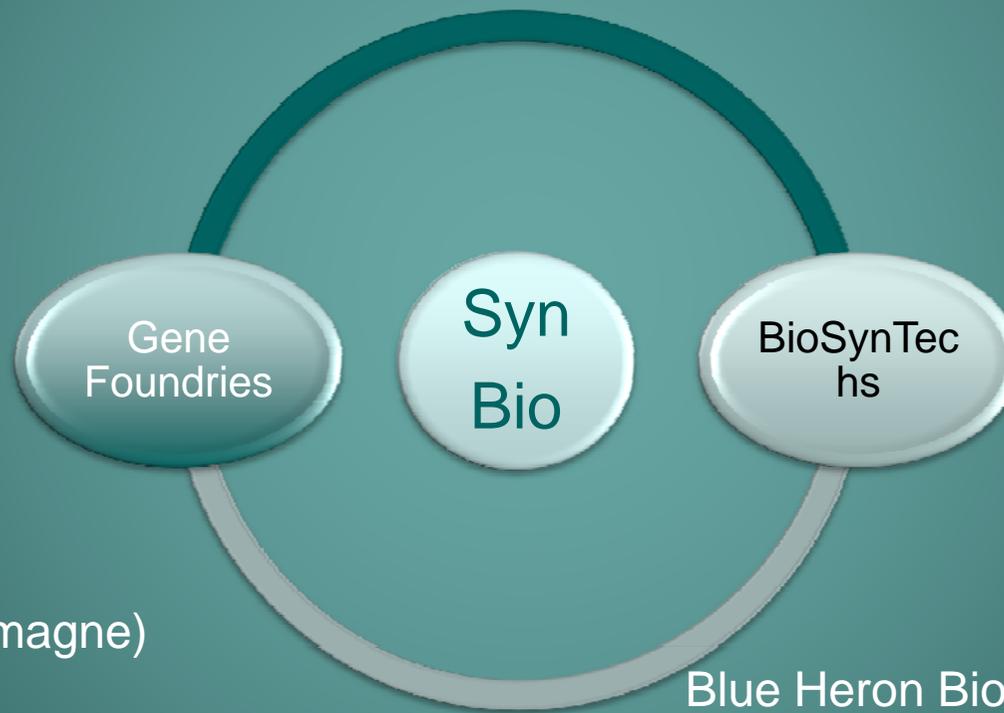
- Le génie génétique est la seule expression moléculaire de la biologie de synthèse qui soit pertinente.
- La plupart des activités du génie génétique ne relève pas de la biologie de synthèse.
- Points stratégiques d'intervention proposés en 2007 :
  - les compagnies commercialisant de l'ADN synthétisé ;
  - les compagnies commercialisant des synthétiseurs d'ADN ;
  - les propriétaires de technologies de synthèse d'ADN ;
  - les utilisateurs d'ADN synthétique (individus et institutions).

# Bio-Hazard

## Les questions en suspens sont :

- sous quelle réglementation existante placer la R&D en biologie de synthèse ? Les réglementations les plus plausibles sont actuellement celles concernant les organismes génétiquement modifiés ou les produits de la nanotechnologie.
- la réglementation existante, une fois déterminée, devra-t-elle faire l'objet d'adaptations au cas de la biologie de synthèse ?
- devrait-on durant quelques années réviser à intervalle régulier les réponses à ces deux premières questions en fonction des évolutions du domaine ?
- comment engager efficacement un dialogue pour dégager des solutions communes, avec les autres pays concernés en Europe et au-delà, ainsi qu'avec les organisations concernées comme la Commission Européenne, l'OCDE, les initiatives auto-disciplinaires des compagnies de synthèse d'ADN ?
- la Défense devrait-elle évaluer l'intérêt défensif de la biologie de synthèse, et les menaces extérieures qu'elle pourrait apporter à la sécurité nationale ?

# Les types d'industries

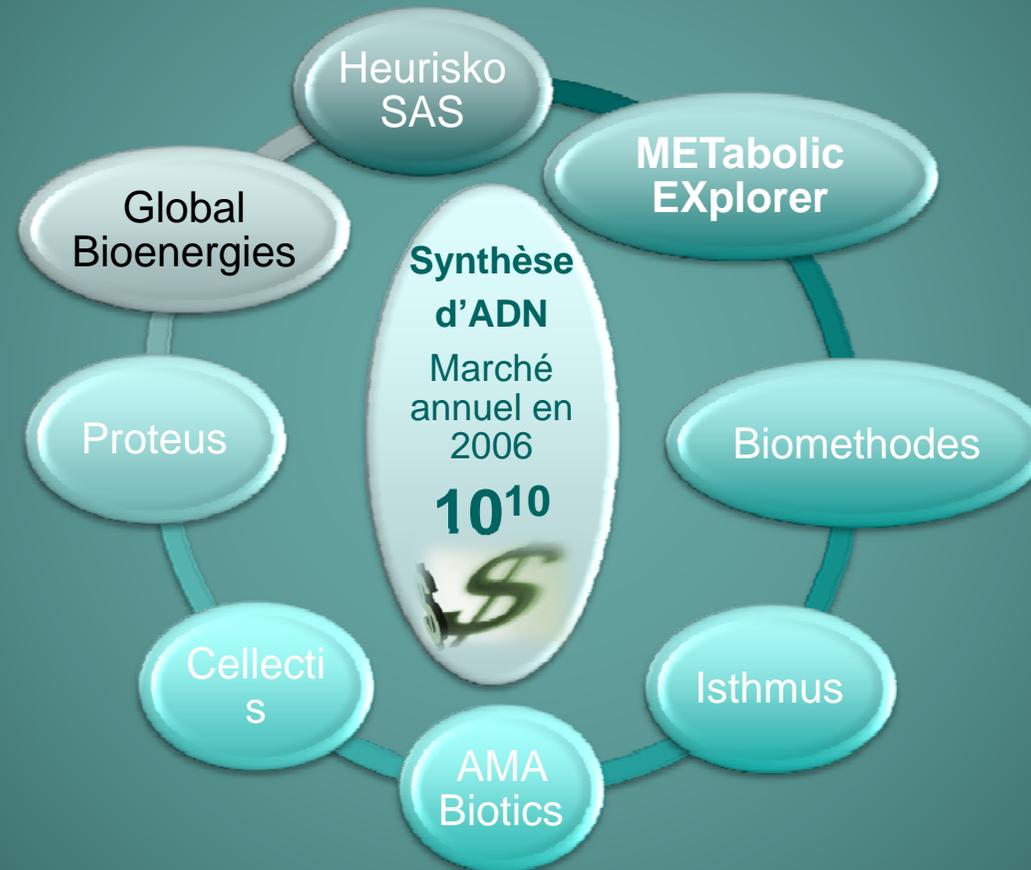


GeneArt (Allemagne)

Blue Heron Biotech (USA)

Intérêt de susciter des Gene Foundries en France ?  
Des compagnies de synthèse d'ADN à façon sont implantées en France  
(EuroBio, Eurogentec, Sigma Proligo)

# Les BioSynTechs en France



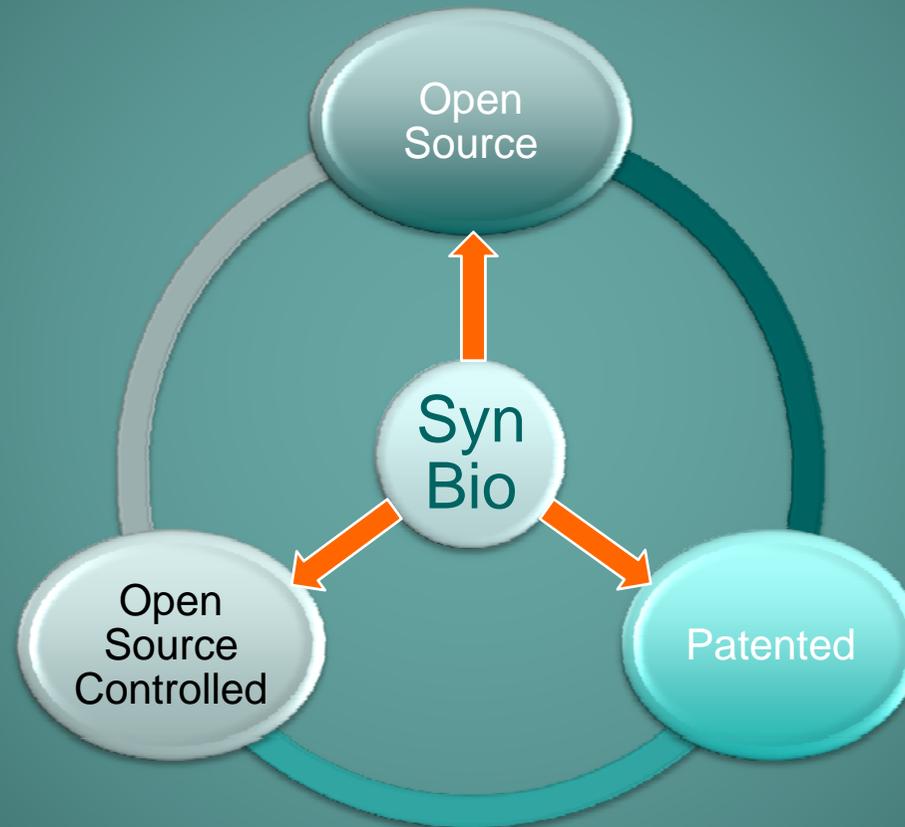
Une grande solidité en génie métabolique

# Futur industriel en France

- **Les acteurs privés** soumis aux contraintes de rentabilité à court terme doivent pouvoir compter sur un investissement public atteignant la taille critique pour produire dans la durée des résultats de classe internationale et permettre une innovation responsable qui soit en phase avec les grands enjeux sociétaux (emploi, santé et sécurité publiques, changement climatique, éradication de la pauvreté) en prenant en considération le temps long du retour sur investissement .

(1) Roure, Françoise. Des nanotechnologies à la biologie de synthèse. Réalités Industrielles, fév. 2010 (p.15).

# Propriété Intellectuelle



OCDE

NAS US, RAS UK Conference (Washington DC, July 2009)

Genopole Conference (Evry, Dec 2010)

# Propriété Intellectuelle

- Sous couvert d'une culture open-source pour les briques de base standardisées consignées au répertoire numérique des composants biologiques standard, se dessine une architecture et une utilisation de cette base de données à des fins productives de connaissances dont la gouvernance devient en soi un enjeu économique, réglementaire, de sécurité et sociétal majeur (1).

(1) Roure, Françoise. Des nanotechnologies à la biologie de synthèse. Réalités Industrielles, fév. 2010 (p.15).

# Plateformes technologiques

## *Existant :*

Faible en France et ailleurs

Une plateforme de biologie de synthèse insérée dans un laboratoire à Evry

Ambitions européennes – mise en réseau – insertion proche de centres d'excellence

## *Futur :*

A penser en termes d'investissements d'avenir

Pur BioSynth ?

Hybrides Bio-électroniques (lien avec NanoInnov ?)

Process microfluidiques ?

Génie génétique automatisé (Amyris USA) ?