

# La biologie synthétique: enjeux et défis

## Buts de la biologie synthétique

- **Créer des microorganismes de synthèse:** châssis vivant, de comportement connu (modélisable), modifiable à façon pour des tâches recherchées.

- **Développer une technologie d'ingénieur pour les systèmes vivants.**

Rendre le génie biologique plus simple, plus rapide, plus accessible et moins onéreux par un usage extensif de principes d'ingénierie.

## Ce faisant:

- Étendre, modifier le comportement d'organismes vivants pour des tâches recherchées (santé, énergie, environnement...).

- Tester et améliorer notre compréhension des principes gouvernant la biologie (apprendre en construisant).

## Domaines d'application

**Industrie chimique:** conception de voies métaboliques pour la synthèse de molécules dans des conditions plus douces (énergie, T, P, matière première, solvants)

### **Biomédecine:**

- médicaments « intelligents »: senseurs, indicateurs moléculaires de diagnostic, système pour délivrer la drogue.
- biosynthèse de molécules naturelles complexes médicaments (artémisinine).

**Etendre la chimie du vivant:** protéines comportant des aa non naturels

**Environnement:** captation du CO<sub>2</sub> par d'autres voies que les habituelles, pour les rendre plus énergétiquement plus rentables, biocapteurs, bio-remédiation

**Energie:** conception de voies métaboliques nouvelles et efficaces production H<sub>2</sub>, éthanol (BP a investi 500 millions de dollars à Berkeley)

Liste non exclusive !!!

grands investisseurs: Cargill, Dupont, Virgin, BP, Pfizer, Microsoft...

# Un peu d'Histoire

## Première Génération: les années 1900

En 1912, **Stéphane Leduc** (1853-1939), publie "La biologie synthétique ». (apparition du terme).

Pour tester la validité de nos connaissances en biologie, il propose que « la synthèse », doit succéder à l'analyse.

*« Quand on est arrivé à connaître le mécanisme physique de la production d'un objet ou d'un phénomène, (...) il devient possible (...) de reproduire l'objet ou le phénomène, la science est devenue synthétique. La biologie est une science comme les autres, (...) elle doit être successivement descriptive, analytique et synthétique. »*

## Un peu d'Histoire (suite)

### Naissance du génie génétique: les années 70/80

Début des biotechnologies « modernes »: techniques d'ADN recombinant (1973, Stanley Cohen et Herbert Boyer), PCR (1984, Kary Mullis)

En 1978, prix Nobel de médecine (Werner Arber, Daniel Nathans, Hamilton O. Smith) pour la découverte des enzymes de restriction et leur application aux problèmes de génétique moléculaire.

Journal Gene : « *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.* »

.

## Un peu d'Histoire (suite)

### Renaissance: les années 2000

Des ingénieurs du MIT se tournent vers la biologie. Introduisent des concepts des sciences de l'ingénieur: les biobricks, des composants biologiques à assembler par un protocole standardisé (gènes, promoteurs, plasmides etc...).

A, Berkeley, Drew Endy prône une approche rationnelle pour la conception et la construction de systèmes biologiques aux fonctions prévisibles et robustes.

Le congrès Synthetic Biology 1.0 organisé au MIT en 2004 marquera l'acte de naissance "officiel" de la biologie synthétique contemporaine.

**SYNTHETIC BIOLOGY 4.0**

**CONFERENCE / MISSION**

Organized by the **BioBricks Foundation**

**OCTOBER 10-12, 2008**  
Hong Kong University of Science & Technology

**The Conference**

- ▄ **Mission**
- ▄ **Agenda** *pdf*
- ▄ **Submit a Paper**

**HK University of Science & Technology**

Photo by Beau Giles

# Développements au 21<sup>ème</sup> siècle

Première conférence: MIT, 2004.

Premier journal international: « Synthetic and Systems Biology » nov. 2006

Très soutenue aux USA: Berkeley, Princeton, MIT.

Europe: ETH Zurich, Imperial College Londres, Cambridge.

France: petite communauté (Génopole, IP, U. Paris V).

Enjeu: former des jeunes à l'interface entre les sciences de la vie et les sciences de l'ingénieur (iGEM).

A screenshot of the iGEM Paris website. The page has a green header bar with the text "Welcome". Below the header, there is a navigation menu with links for "iGEM2009", "Sponsors", "Previous Team", "Pages perso", and "Plan du site". A "Links" section contains icons for various services like a red phone, a document, a blue elephant (PHP), a calendar, an email icon, a speech bubble, a yellow bell, a blue mobile phone, and a red and white printer. The main content area features a headline "iGEM 2009 jamboree" and a sub-headline "All details about iGEM Paris participation at 2009 Jamboree here : [iGEM2009](#)". Below this, there is a section for a press release: "Communiqué de presse: [Afficher](#) ou [Télécharger](#)". At the bottom of the screenshot is a photograph of a group of about ten people, mostly young adults, posing for a group photo in an indoor setting.

## Pourquoi maintenant ?

Il y a 20 ans: synthèse de séquences d'ADN de qq dizaines de bases = 1 an

Aujourd'hui: entreprises de service.

1 gène entier (20.000 pb)= 1 journée = 0.4 \$ par base (10 \$ en 2000).

Virus de la polio synthétisé en entier en 2002: infecte la souris

Virus bactériophage  $\Phi$ X174 synthétisé en 2003 en 14 jours (C. Venture)

Génome complet de la bactérie *Mycoplasma genitalium* synthétisé en 2008

On passe de l'ère où on lit les messages codés dans l'ADN (séquençages)  
à celle où on peut écrire des message codés dans l'ADN.

Informations dans l'ADN intrinsèquement modulaires: écrire de nouveaux mots, expressions phrases, à partir de séquences apprises, modifiées....

## Où en est-on ?

### Création d'un microorganisme synthétique: Craig Venter Institute

- Génome complet de la bactérie *Mycoplasma genitalium* synthétisé en 2008 (589.970 pb, sauf gène MG408 pour supprimer pathogénicité).
- Génome cloné dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

### En cours:

- Méthodes pour la préparation et la purification du génome entier à l'échelle de microgrammes.
- Méthodes pour introduire ce génome de le cytoplasme d'un mycoplasme, afin que la cellule résultante l'exprime et que l'on puisse la cultiver.

La plupart des projets visent le but de la biologie, science de l'ingénieur.

## Défi: évolution de l'organisation des disciplines des SdV

- Passer de projets « experts driven » où l'on répond aux questions de manière *ad hoc*, à une science de l'ingénieur.

exemple: Premier oscillateur génétique = 1 an de travail de 2 biophysiciens.

- Développer des concepts: standardisation des composants biologiques, abstraction hiérarchique pour utiliser ces composants dans des systèmes synthétiques complexes.

(ex: standardisation d'un promoteur par son affinité pour l'ADN pol.)

- Développer des outils de simulation: **biologie des systèmes** (« théorie » de la biologie synthétique).

# Biologie synthétique - Biologie des systèmes

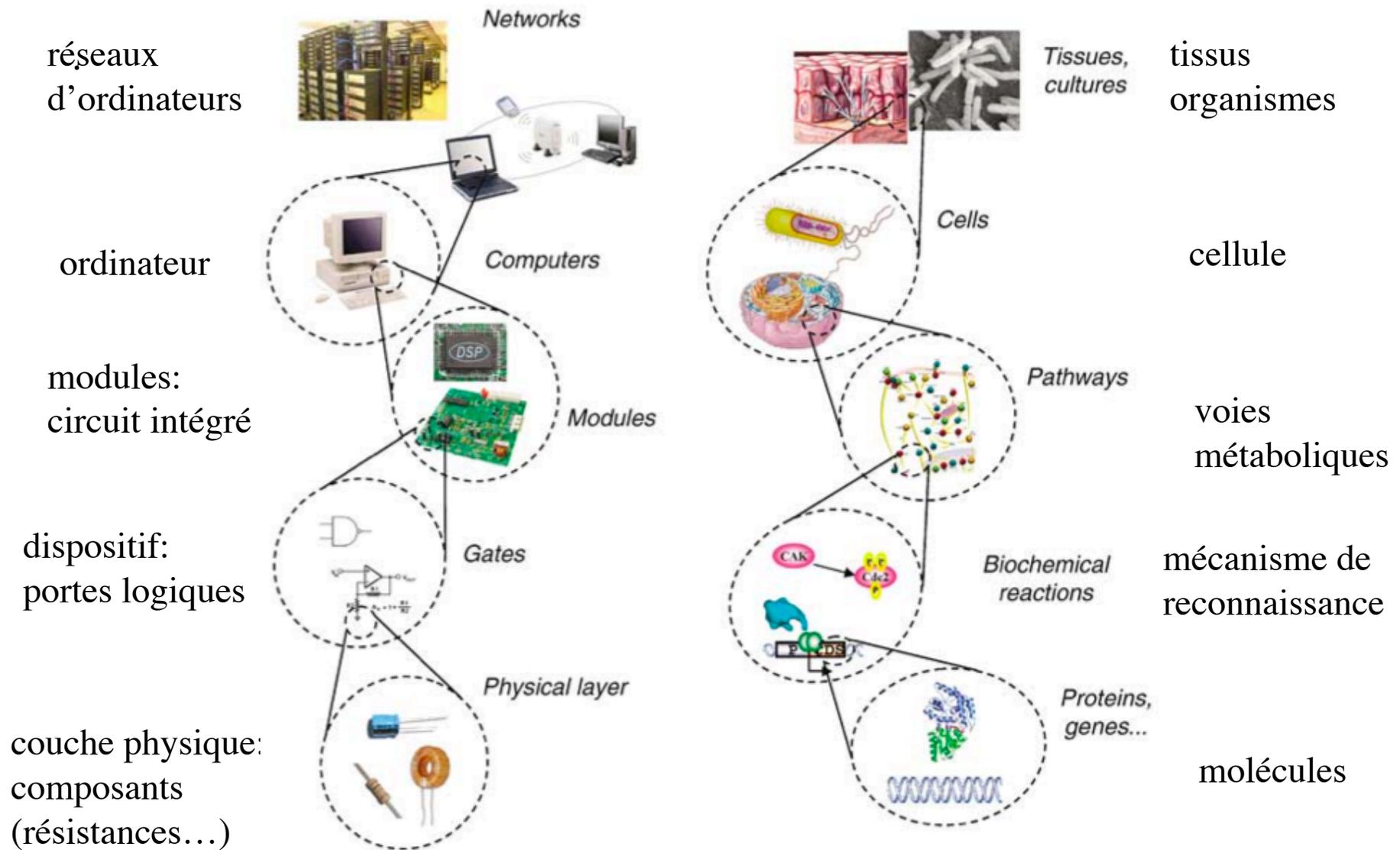
But de la biologie des systèmes: modéliser et prédire le fonctionnement des organismes vivants.

Permet d'améliorer les modèles admis.

Permet de prédire le comportement des systèmes synthétiques.

Biologie des systèmes : « théorie » de la biologie synthétique.

# Conception par approche hiérarchique



## Notions à transférer en biologie

abstraction, modularité, standardisation, prédictibilité....

avec les aménagements spécifiques à la biologie:

Objets non indépendants, échanges avec milieu biologique, interférences avec l'organisme hôte.

Comportement final de l'hôte pas toujours prédictible.

Manque d'informations pour décrire le fonctionnement de la cellule.

L'hôte est un organisme vivant qui évolue et s'adapte: comment maintenir les caractéristiques recherchées ?

# Quelques exemples de réalisations

## Échelle des composants: molécules

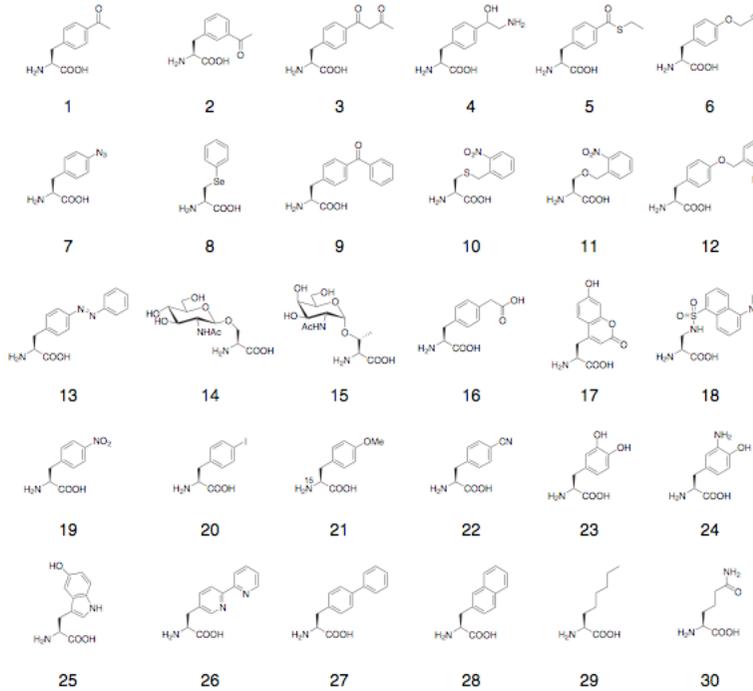
### Expanding the Genetic Code

Lei Wang,<sup>1</sup> Jianming Xie,<sup>2</sup> and Peter G. Schultz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Jack H. Skirball Center for Chemical Biology & Proteomics, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California 92037

<sup>2</sup>Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037; email: schultz@scripps.edu

Ann Rev Biophys Biomol Struct, 2006, 35, 225-49



Programmer des codons pour des acides aminés non naturels:  
synthèse de protéines ayant des fonctions nouvelles

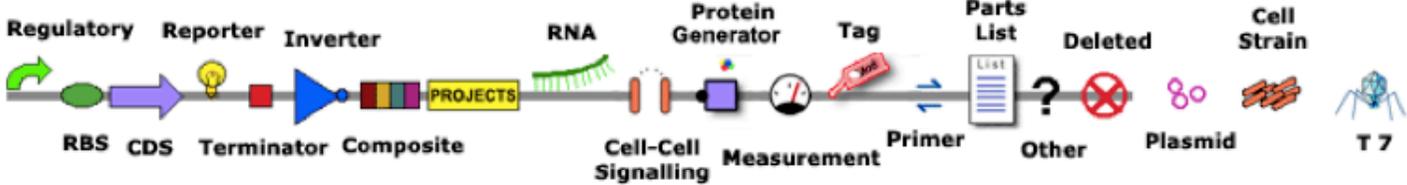
# Création d'une banque de composants avec catalogue

## Registry of Standard Biological Parts

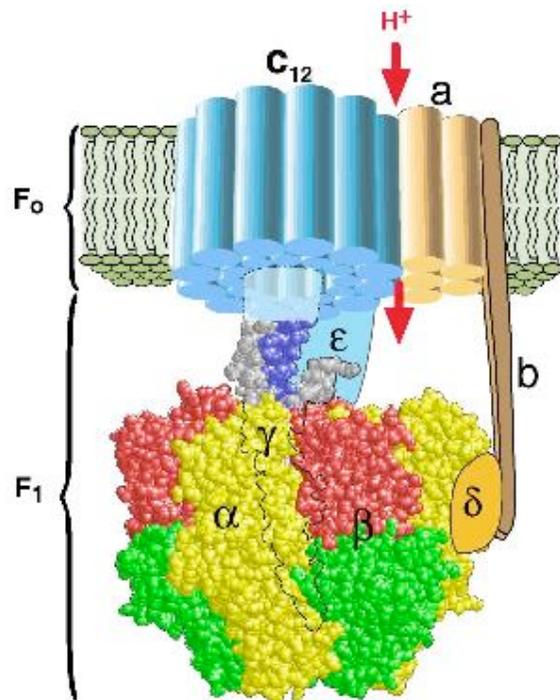


Massachusetts Institute of Technology

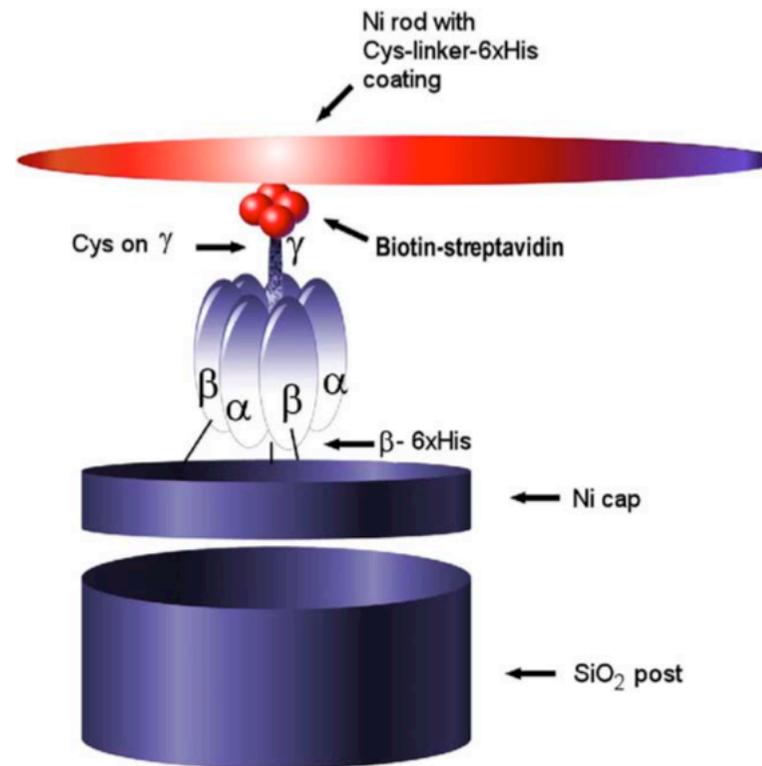


<p><b>About the Registry</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Using the Registry</li><li>- User Accounts</li></ul> <p><b>Parts, Devices &amp; Systems</b></p> <p><b>About Parts</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Adding Parts</li><li>- Measuring Parts</li></ul> <p><b>Assembly</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Standard Assembly</li><li>- Assembly Tool</li><li>- DNA Synthesis</li><li>- DNA Repository</li></ul> <p><b>Educational Program</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- IAP 2003/2004</li><li>- SBC 2004</li><li>- iGEM 2005</li></ul> <p><b>References</b></p> <p><b>Glossary</b></p> <p><b>FAQ</b></p> <p><b>Links</b></p> <p><b>Search</b></p> <p><b>View Part</b></p>	<p><b>Parts Catalog</b> Click on the icons below to see parts by category. <a href="#">more...</a></p>  <p><b>Regulatory</b> <b>Reporter</b> <b>Inverter</b> <b>RBS</b> <b>CDS</b> <b>Terminator</b> <b>Composite</b> <b>RNA</b> <b>Cell-Cell Signalling</b> <b>Protein Generator</b> <b>Measurement</b> <b>Tag</b> <b>Primer</b> <b>Deleted</b> <b>Other</b> <b>Plasmid</b> <b>Cell Strain</b> <b>T 7</b></p>	<p><b>Web Site Update</b></p> <p>Registry web site changes in support of iGEM 2005 are under way.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- The new account manager is in place with better support for groups, group leaders, and editing.</li><li>- Part categories are becoming more detailed, see the signalling category for an example.</li><li>- The new part viewer and editor is on the way soon.</li><li>- New Rolling Assembly tool under development.</li></ul>	<p><b>Educational Programs</b></p> <p>The Registry supports design classes where students make simple systems from standard, interchangeable biological parts and operate them in living cells.</p> <p>Thirteen schools are participating in the 2005 Intercollegiate Genetically Engineered Machine competition (iGEM 2005). The schools are: Berkeley, Caltech, Cambridge, Davidson, ETH Zurich, Harvard, MIT, Oklahoma, Penn State, Princeton, Toronto, UCSF, and UT Austin.</p>	<p><b>Employment</b></p> <p>The Registry is looking for full-time Technical Assistants and Web Programmers. Please contact Staffing Services at MIT for details: <a href="#">Technical Assistant</a>, <a href="#">Web Programmer</a>.</p>
---	--	---	---	---

## Échelle des dispositifs: moteurs moléculaires



H. Wang and G. Oster (1998). Nature 396:279-282.

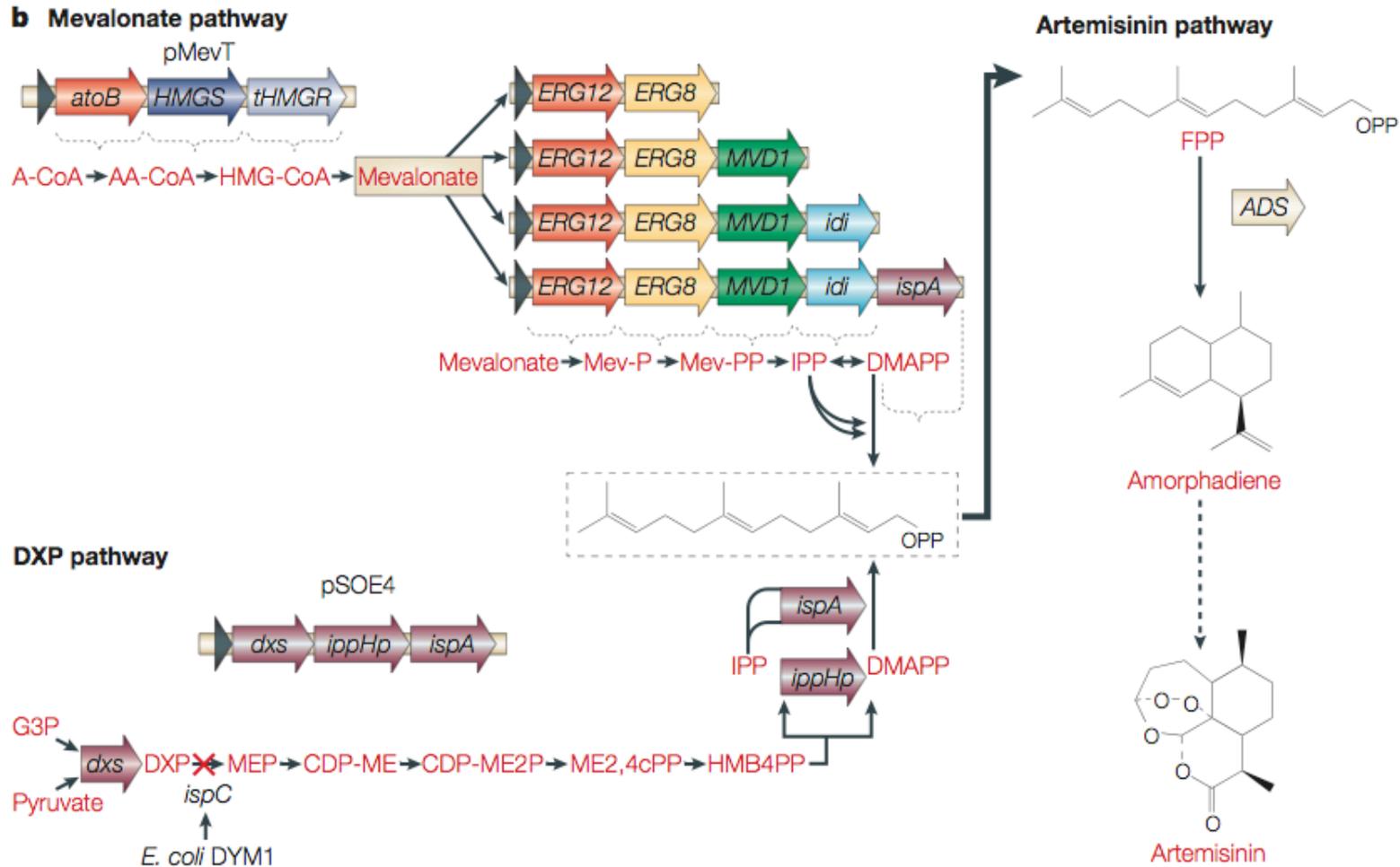


Conception de nano-moteurs inspirés de l'ATP-synthase

# Échelle circuits intégrés:voies métaboliques

# SYNTHETIC BIOLOGY

Steven A. Benner and A. Michael Sismour



Synthèse de l'artémisinine par des bactéries, Nature reviews, Genetics, vol 6, 2005

## Des bactéries contre le cancer

doi:10.1016/j.jmb.2005.10.078

J. Mol. Biol. (2006) 355, 619–627

**JMB**

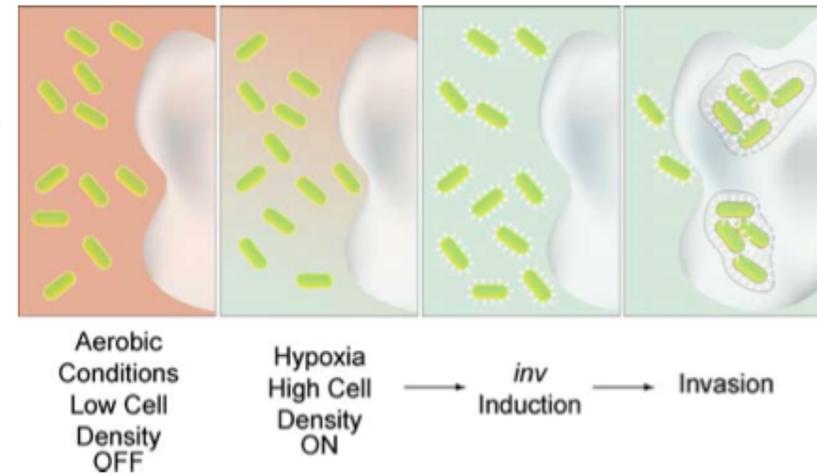
Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®



### Environmentally Controlled Invasion of Cancer Cells by Engineered Bacteria

J. Christopher Anderson<sup>1,3</sup>, Elizabeth J. Clarke<sup>3</sup>, Adam P. Arkin<sup>1,2\*</sup> and Christopher A. Voigt<sup>2,3</sup>



Idée à terme: bactéries reconnaissent cellules tumorales, s'y internalisent, et y délivrent une drogue antitumorale.

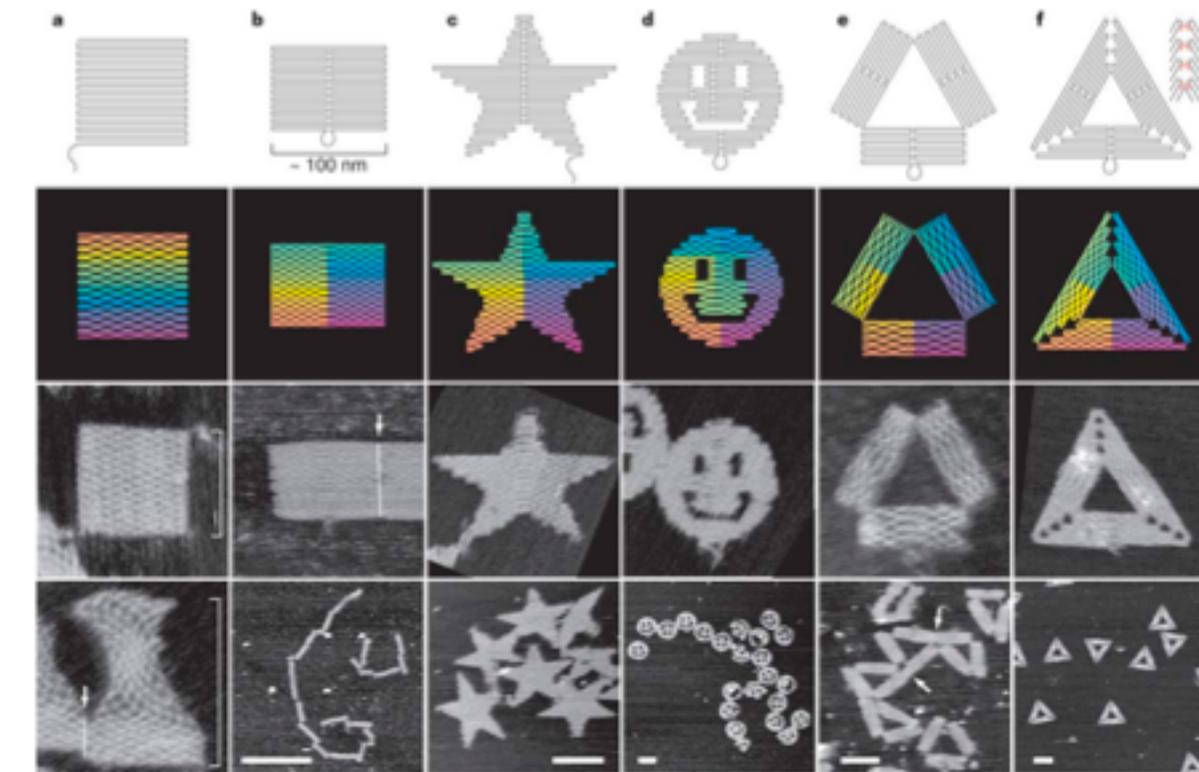
Interfacer des systèmes de détection d'informations environnementales avec l'activation de gènes impliqués dans l'invasion.

Preuve de concept dans E.coli (normalement non invasive), en réponse à des systèmes senseurs (quorum sensing, hypoxie, signaux chimiques).

# Des nanostructures avec de l'ADN

## Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns

Paul W. K. Rothemund<sup>1</sup>



Nature, vol 440, 2006

# Enjeux éthiques

## Biosécurité:

Risque de détournement des technologies à des fins criminelles, terroristes.  
Mêmes risques qu'en biotechnologie, mais aggravés par une technologie simplifiée (synthétiseurs de nucléotides d'occasion sur e-Bay !!!).  
Risque similaire par erreur.

## Propriété intellectuelle:

Quel statut pour des organismes vivants synthétiques ?

## Libre accès à l'information et au matériel biologique:

Séquences d'ADN pathogènes, synthétiques téléchargeables ????

Circuits génétiques.

Contrôle des commandes d'ADN par les sociétés qui les fournissent ???

## Questions qui relèvent de la société :

A-t-on le droit de créer des organismes vivants ?

Posée à Craig Venter : **are you playing God ?** Rép: **we are not playing.**