

## INNOVATION

## Les promesses de la biologie de synthèse

L'amélioration ou la création de systèmes biologiques nouveaux aura un impact industriel considérable. Si la biologie de synthèse est encore une discipline émergente, il est déjà possible de prédire certaines de ses applications.

La publication, dans la revue « Science », des travaux de Craig Venter sur la création d'une bactérie au génome synthétique a donné un coup de projecteur sur une discipline encore peu médiatisée : la biologie de synthèse. Celle-ci vise à améliorer les systèmes biologiques existants, mais aussi à en concevoir et en fabriquer de nouveaux, artificiels, pour aboutir à des applications industrielles. Comme l'explique Philippe Marlière, cofondateur de Global Bioenergies, elle renouvelle complètement la démarche de la biologie. « Il ne s'agit plus, comme avec la biologie moléculaire, de formuler une hypothèse théorique pour en déduire un résultat dominant lieu, peut-être, à une application. La démarche de la biologie de synthèse est celle de l'ingénieur qui comprend en construisant avec un objectif utilitaire intrinsèque. » Son potentiel économique est donc jugé considérable puisqu'elle promet d'améliorer l'efficacité des processus, de réduire leur impact sur l'environnement et de diminuer les coûts. Même si c'est à ce stade, impossible à chiffrer.

La discipline est en effet émergente, y compris aux Etats-Unis, pourtant pionniers en la matière dès le milieu des années 2000, avec des investissements non négligeables : 16 millions de dollars de la National Science Foundation pour financer le Synthetic Biology Engineering Research Center de Berkeley, 43 millions de la Fondation Bill & Melinda Gates destinés aux applications médicales, 500 millions de dollars du département de l'Energie et de BP pour financer l'Energy Biosciences Institute. Et

## Principaux domaines d'applications de la biologie de synthèse



**ENERGIE**  
Des carburants fabriqués par des micro-organismes au métabolisme amélioré.



**ENVIRONNEMENT**  
Les pollutions pourront être enrayerées grâce à des bactéries spécialement conçues.



**AGRICULTURE**  
Des variétés de plantes capables de s'adapter à toutes les conditions de culture.



**SANTÉ**  
De nouveaux vaccins pour déjouer les mutations des pathogènes.

les résultats sont à l'aune des investissements : 70 % des publications sont issues d'équipes américaines et seulement quelque 20 % d'origine européenne.

**Vaccins « intelligents »**

Parce qu'il s'agit d'une discipline neuve, s'intéresser à ses applications est un exercice de prospective qui peut friser la science-fiction. A ce jour, les exemples concrets sont rares. Ils relèvent de la preuve de concept et non d'une production à l'échelle industrielle.

C'est le cas des travaux de deux équipes californiennes : l'une est parvenue à reprogrammer des levures pour leur faire produire un précurseur de l'artémisine, molécule utilisée pour combattre la malaria, l'autre a réussi à faire fabriquer des protéines de soie d'araignée à un type de salmonelle.

A priori, tous les domaines liés aux sciences de la vie ou à la chimie devraient bénéficier du développement de la biologie de synthèse, selon un rapport de la Royal Academy of Engineering britanni-

que. En matière de santé, le rapport estime ainsi que, grâce à l'ingénierie du métabolisme des micro-organismes, on devrait pouvoir dans les cinq ans qui viennent fabriquer plus efficacement et à moindres coûts d'autres médicaments que l'artémisine, notamment des molécules naturelles souvent trop difficiles à synthétiser par la chimie classique ou des protéines thérapeutiques. A l'échéance de la décennie, on peut aussi envisager le couplage de la biologie de synthèse avec la régé-

nération tissulaire pour cultiver des cellules difficiles à obtenir aujourd'hui. Enfin, à plus long terme encore, on peut rêver à des antibiotiques, des antiviraux et des vaccins « intelligents », capables de mettre en échec les mutations des pathogènes en s'y adaptant.

**Nouveaux carburants**

L'énergie est aussi un domaine d'application majeur de la biologie de synthèse. « Les biocarburants actuels résultent de la production d'éthanol à partir de sucre ou de

celle de biodiesel à partir d'huiles végétales, mais ces processus sont particulièrement inefficaces, lit-on dans le rapport. La réingénierie du métabolisme des micro-organismes qui y sont mis à contribution permettrait d'optimiser le processus. » On peut aussi envisager que, en utilisant des micro-organismes artificiels, il soit possible de recourir à d'autres sources d'énergie pour produire des carburants.

Craig Venter compte par exemple déplacer le terrain de ses exploits des bactéries vers les algues. Sa société, Synthetic Genomics, a signé l'an dernier, un accord de plus de 300 millions de dollars avec le pétrolier Exxon-Mobil pour mener un programme de recherche de biofuels fondé sur la photosynthèse des algues. Mais beaucoup de composés chimiques issus de la pétrochimie qui entrent dans la composition de produits de la vie courante pourraient aussi être désormais produits par des micro-organismes à partir de biomasse.

**Végétaux et pesticides**

Côté environnement, les développements les plus intéressants portent sur la mise au point de capteurs biologiques capables de détecter les pollutions biologiques, chimiques ou minérales, couplés à des procédés de purification (pour l'eau) ou sur la reprogrammation de micro-organismes capables de « digérer » le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Après les OGM, une nouvelle génération de semences dotées de propriétés intéressantes au plan agronomique ou au plan nutritif (par exemple pour l'alimentation animale) pourrait être conçue en créant de nouveaux génomes. On nous promet aussi des pesticides plus spécifiques et plus facilement biodégradables.

Enfin, au croisement de la biologie de synthèse et des nanotechnologies, on trouve des applications aux matériaux et la création de nouvelles générations de composants et de systèmes fonctionnant sur une base biologique et non plus microélectronique.

CATHERINE DUCRUET

## INTERVIEW

JEAN-MICHEL BESNIER PHILOSOPHE

## « L'homme est moderne parce qu'il parachève la nature »

Jean-Michel Besnier, dont le dernier livre, « Demain, les post-humains », paru l'an dernier, s'intéressait à l'artificialisation de l'humain grâce aux biotechnologies et aux sciences cognitives, a suspendu ses activités d'enseignement à la Sorbonne pour diriger le département sciences et société au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

**La bactérie obtenue par Craig Venter pose-t-elle des problèmes philosophiques ou éthiques inédits ?**

Dans la mesure où on aurait pu obtenir la même bactérie par génie génétique, elle ne pose pas en elle-même de problème nouveau. En revanche, son mode d'obtention renforce encore son caractère artificiel. Avec le génie génétique, il s'agit d'ajouter ou de retrancher quelques gènes. Ici, c'est le génome entier qui est fabriqué, même si c'est une copie d'un génome existant dans la nature. Et c'est ce caractère artificiel qui frappe les imaginations.

**L'artificialisation de la nature est-elle une bonne chose ?**

Toute l'activité technologique humaine tend à rendre la nature plus artificielle. La domestication des animaux au néolithique a été une première inflexion majeure imprimée à la nature. Il n'y a qu'à considérer par exemple toutes les races de chiens que nous avons créés pour nous aider à la chasse, dans la garde des troupeaux ou aujourd'hui comme animaux de



Jean-Michel Besnier.

compagnie. L'homme est moderne parce qu'il parachève, voire surpasse, une nature jugée imparfaite. Si certains crient à la transgression, c'est qu'ils sacralisent la nature, alors même qu'une tradition catholique pourrait attester que Dieu en a accordé l'usage à l'homme, justifiant ainsi la liberté de ses interventions. C'est la leçon que l'on tire par exemple du jésuite Francisco Suarez qui a lu en ce sens, au XVII<sup>e</sup> siècle, les Pères de l'Eglise.

**Intervenir sur la nature est une chose. Créer la vie en est une autre...**

Sans doute, le degré fait toute la différence. Si on considère que la bactérie fabriquée par Craig Venter n'est qu'une première étape vers la création d'un organisme vivant complet entièrement nouveau, on convoque effectivement les fan-

tasmes du démiurge et de l'apprenti sorcier pour dénoncer la démesure de l'entreprise. Mais en même temps, le caractère aléatoire de la nature n'est-il pas lui-même effrayant pour l'homme ? Et la biologie de synthèse qui est affaire d'ingénieurs ne va-t-elle pas à l'encontre de l'indétermination naturelle. Elle veut créer un vivant parfaitement contrôlable, et d'autant plus contrôlable qu'il diffèrera très largement de ce qui existe déjà dans la nature.

**La biologie de synthèse est-elle, pour autant exempte de risques ?**

Naturellement, non. D'abord parce que, comme n'importe quelle technologie, des individus mal intentionnés peuvent la récupérer, par exemple à des fins de bioterrorisme. La possibilité d'accéder au mode d'emploi des techniques de biologie moléculaire sur Internet et la banalisation de la fabrication de séquences d'ADN rendent en effet la menace crédible. Ensuite, quoi qu'en disent les promoteurs de la biologie de synthèse, on ne sait pas quelles seraient les conséquences pour l'homme et l'environnement de la dissémination accidentelle d'une de ces bactéries artificielles. En tout cas, si on ne veut pas que les citoyens se focalisent exclusivement sur les risques associés à cette nouvelle approche, il faut ouvrir le débat très en amont au lieu de donner aux gens l'impression que la science est en train d'imposer l'irréversible.

PROPOS RECUEILLIS PAR C. D.

## Le premier génome synthétique de bactérie, évolution ou révolution ?

L'appréciation de la portée du travail réalisé par l'équipe de Craig Venter varie selon qu'on interroge des spécialistes de la biologie moléculaire ou de la biologie de synthèse. Mais on est encore loin de la création de la vie.

Le 20 mai dernier, le biologiste américain Craig Venter, annonçait dans la revue américaine « Science » que son équipe avait réussi à créer la première « cellule synthétique ». A y regarder de près, pourtant, Craig Venter ne peut pas encore ? - rivaliser avec Dieu le Père. En effet, « il ne s'agit pas de la première cellule artificielle mais du premier génome artificiel », explique Markus Schmidt, membre de l'association internationale Dialogue and Conflict Management, où il est en charge du groupe de travail sur la biosécurité. Copie conforme, à quelques gènes près, de celui d'une bactérie qu'on trouve chez les bovins (*Mycoplasma mycoides*), ce génome a effectivement été obtenu par synthèse chimique puis transplanté dans une bactérie tout ce qu'il y a de plus naturelle, présente chez les chèvres (*Mycoplasma capricolum*), préalablement débarrassée de son propre génome. La bactérie obtenue, baptisée « *Mycoplasma laboratorium* », est donc naturelle à 99 %.

Pas d'innovation donc dans le résultat. « Ce génome est à peu de choses près celui d'une bactérie existant dans la nature, et on aurait pu aboutir au même résultat par génie génétique classique », remarque Pascal Brandys, ex-président de la société Genset, spécialisée dans les années 1990 dans le séquençage et la synthèse d'ADN, aujourd'hui investisseur en biotechnologie. Au

contraire, pour Philippe Marlière, cofondateur de la société Global Bioenergies, qui veut développer des carburants par biologie de synthèse, l'objet lui-même apporte de la nouveauté. « La cellule bactérienne ainsi obtenue est le premier organisme vivant sans hérédité, c'est un bouleversement majeur. »

**Un plan préexistant**

Quant au procédé mis en œuvre, Pascal Brandys le juge dépourvu de toute créativité technologique. « La synthèse de morceaux d'ADN, c'est une technique bien plus difficile », estime-t-il. En fait, comme pour le séquençage du génome humain, le seul exploit de Craig Venter serait d'avoir réussi à passer de l'échelle artisanale à l'échelle industrielle. Pour Markus Schmidt, en revanche, le seul fait de synthétiser une telle longueur d'ADN est en soi une performance technique. Dans l'article de « Science », Craig Venter raconte en effet comment son

équipe a été tenue en échec des semaines durant par une erreur de copie portant sur un seul nucléotide, brique de base de l'ADN, intervenue sur un gène essentiel.

Les différents interlocuteurs s'accordent cependant sur un point : aujourd'hui, si on sait construire un génome selon un « plan » préexistant, on ne sait pas inventer ce « plan ». « Il n'est pas si simple d'améliorer le fruit de milliards d'années d'évolution », observe Pascal Brandys. « Souvent, quand on améliore une fonction chez une bactérie, on en détériore en même temps d'autres. » C'est ce qui justifie, pour les promoteurs de la biologie synthétique, la réécriture de génomes entiers, car le vivant fonctionne par succession de déséquilibres qui se compensent de façon dynamique. « Cette fois-ci, on est au plus près du plan original, mais on va s'en éloigner progressivement », prédit Philippe Marlière, qui mise pour cela sur la sélection. « Combinée à la capacité de réécrire les génomes, cela va donner des résultats impressionnants. » C. D.

## Peut-on breveter la vie ?

**Débat.** Craig Venter a déposé aux Etats-Unis une demande de brevet sur le génome synthétique de « *Mycoplasma laboratorium* », ainsi que sur son utilisation dans tout processus destiné à produire de l'éthanol ou de l'hydrogène. Obtiendra-t-il son brevet ? Le critère d'inventivité est pleinement satisfait et une autre société, Scarab Genomics, a d'ailleurs obtenu un brevet sur le génome minimal de la bactérie *Escherichia Coli*, obtenu par génie génétique. Longtemps très laxiste, l'organisme amé-

ricain des brevets semble désormais plus préoccupé de ne pas bloquer l'innovation par des brevets sur des technologies fondamentales. En Europe, la question de la brevetabilité de la vie artificielle n'est pas tranchée. Mais si l'octroi de brevets devait se traduire par l'appropriation de ces nouvelles technologies par quelques acteurs économiques, on peut redouter qu'elles ne soient rejetées par le public comme l'ont été les OGM, indéfectiblement associés au pouvoir de Monsanto.