



De la chimie de synthèse à la biologie de synthèse

From synthetic chemistry to synthetic biology

Avant-propos

Ce numéro spécial des Comptes Rendus contient les Actes du séminaire « De la chimie de synthèse à la biologie de synthèse / From synthetic chemistry to synthetic biology », qui s'est tenu au Collège de France le 5 mai 2009. Il était organisé par la Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales. Il faisait suite à une journée sur « L'histoire de la chimie au Collège de France », organisée par la Chaire de chimie de la matière condensée. Un bref compte rendu de ces journées a été publié dans le *Lettre du Collège de France*, n° 26, juin 2009.

La version orale des présentations (*video*) est en libre accès sur Canal-U depuis 2009. A mesure que les orateurs livraient leur texte, et que ces textes étaient acceptés par les *referees*, la version numérique des présentations a été disponible sur ScienceDirect (Comptes Rendus Chimie). Certains des auteurs ont entièrement recomposé leur texte : c'est le cas de Marc Fontecave, Steven Benner, Jacques Reisse, Patrick Forterre, Bernard Meunier, Maureen O'Malley. Pour d'autres, la version orale a été transcrite, puis relue et corrigée par l'auteur : c'est le cas pour les articles de Jean-Marie-Lehn, Antoine Danchin, François Képès. Drew Endy n'a pas pu relire la transcription de son exposé oral, qui reste imparfaite : elle est jointe ici à titre de témoignage, le lecteur pouvant se référer à la vidéo.

La biologie de synthèse, ou biologie synthétique (*synthetic biology*), est une discipline émergente qui cherche encore sa définition. L'intérêt de l'aborder dans le sillage de la chimie de synthèse vient de ce que l'histoire de la chimie depuis deux cents ans donne l'exemple du passage de l'analyse à la synthèse. Lavoisier, dans son *Traité de chimie* (1787, p. 194) définissait la chimie comme science analytique : « La chimie marche vers son but et vers sa perfection en divisant, subdivisant et resubdivisant encore ». Berthelot répond, dans *La synthèse chimique* (1860, 2^e éd 1876, p. 1) : « Cette définition est incomplète ; elle laisse de côté la moitié du problème ». Le problème,

Foreword

This special issue of the *Comptes rendus Chimie* presents the conferences given during the seminar 'From synthetic chemistry to synthetic biology' held at the Collège de France on May 5th, 2009. It was organized by two Chairs: 'Philosophy of biological and medical sciences' and 'Condensed matter chemistry'.

Synthetic biology is still an emerging science that is not yet well defined. In this colloquium we tried to show that during the past two centuries chemistry evolved from analysis to synthesis. Lavoisier, in his 'treatise of chemistry' (1787) described chemistry as an analytical science: "chemistry goes toward its aim and perfection by dividing matter again and again". Berthelot, almost a century later in his book 'Chemical synthesis' (1860), replied that such a definition was leaving half of the problem aside. At that time, a huge wall was separating the chemistry of living matter (organic chemistry) from the chemistry of inert matter (inorganic chemistry). Chemists know that living matter is mainly based on 4 elements (C, H, N, O). They also know how to synthesize an inorganic compound such as CO₂ starting from the basic atoms. But they were not able to synthesize complex organic molecules such as chlorophyll, currently produced by living organisms. After the well-known synthesis of urea from cyanates, Berthelot showed that it was possible to combine carbon and hydrogen to produce an organic compound (acetylene, C₂H₂) and from there a whole family of alcohols. This synthesis, known as 'Berthelot's egg', opened a new route for chemistry.

Artificially producing a living body is a long held dream. It was described by Goethe in 'Faust'. Much progress has occurred since the first synthesis of urea by the German chemist Friedrich Wöhler (1828). Marcelin Berthelot, in his lectures at the Collège de France (1864) suggests that synthesis should be a new guide for research in organic chemistry but he did not mention the synthesis of life. The

c'est qu'à la fin du 18^e siècle il existe un fossé apparemment infranchissable entre chimie de la matière vivante (chimie organique) et chimie de la matière inerte (chimie minérale). Les chimistes savent que les matières vivantes sont presque exclusivement formées de 4 corps simples (C, H, N, O), mais autant ils sont capables, après en avoir fait l'analyse, de re-synthétiser des matières minérales (comme le gaz carbonique), autant ils sont incapables de re-synthétiser les matières organiques qui sont pourtant communément synthétisées par les êtres vivants (comme la chlorophylle). La chimie organique s'enseigne donc par la méthode des « décompositions ménagées », de haut en bas. Une fois la brèche ouverte par la synthèse accidentelle de l'urée, Berthelot explique qu'il s'est attaqué systématiquement au problème de bas en haut, en forçant la synthèse entre carbures d'hydrogène et alcools. La réussite de ces synthèses efface, dit-il « toute ligne de démarcation entre chimie minérale et chimie organique ». D'où une « nouvelle manière d'envisager la science ».

Berthelot s'exerce sur les corps gras. La maîtrise de leur synthèse permet de reconstituer la vingtaine de corps gras déjà connus par l'analyse, mais aussi de construire un très grand nombre de corps gras *possibles*, non observés dans la nature, de les classer, de dégager « l'idée génératrice dont chaque corps représente la réalisation ». Là est le « fait capital », dit-il, qui marque un tournant dans la « philosophie générale des sciences » : la chimie possède une *faculté créatrice*. Non seulement « elle a la puissance de refaire ce qu'elle a détruit », mais « elle a même la puissance de former une multitude d'êtres artificiels » qui viendront s'insérer dans la nature, en sorte que la chimie peut prétendre, à l'horizon des temps, « à former de nouveau toutes les matières qui se sont développées depuis l'origine des choses, à les former dans les mêmes conditions, en vertu des mêmes lois, par les mêmes forces que la nature fait concourir à leur formation ». C'est ce qu'on appelle parfois la « seconde genèse ». La biologie du 20^e siècle a été moléculaire, elle a analysé la machinerie génétique des vivants. La bio-chimie du 20^e siècle a synthétisé de nombreux composés organiques. Mais former des composés biologiques, comme une hormone de synthèse utilisable en thérapeutique, ne signifie pas former des êtres vivants, qui sécrètent naturellement cette hormone. Là est la frontière suivante.

Le rêve de fabriquer un être vivant est ancien. Il est mis en scène par Goethe à l'acte 2 du second *Faust*, lorsque Méphistophélès surprend Wagner au laboratoire, penché sur une cornue qui fume : « Que se passe-t-il ici ? » - « Chut ! Une œuvre merveilleuse est prête à s'accomplir : il se fabrique un homme ». [« Was gibt es denn ? - Es wird ein Mensch gemacht ! »]. Voyons le chemin parcouru. La première synthèse organique (de l'urée, à partir du cyanate d'ammonium) est obtenue accidentellement par le chimiste allemand Friedrich Wöhler (1828). Marcelin Berthelot, dans son cours du Collège de France (1864), promeut la synthèse comme *méthode de recherche* en chimie organique ; il ne parle pas de synthétiser le vivant. La première mention en français de la « biologie synthétique » apparaît sous la plume du chimiste Stéphane Leduc (1912). En 1965 Robert Burns Woodward reçoit un prix Nobel pour ses travaux sur la synthèse de molécules organiques

first person to talk about 'synthetic biology' was Stéphane Leduc (1912). In 1965 Robert Burns Woodward received a Nobel prize for his work on the synthesis of complex organic molecules (quinine, cholesterol, cortisone, strychnine, reserpine, chlorophyll, cephalosporine, colchicine, etc.). In 1970 the Indian biologist Har Gobind Khorana synthesized a coding gene for a transfer RNA. This marked the beginning of genetic engineering. In 1972 Paul Berg made a hybrid DNA molecule while Woodward and Eschenmoser synthesized vitamin B12. In 1984, the Steven Benner laboratory synthesized a gene coding a protein. The first international meeting of synthetic biology was held at the MIT in Boston (2004) and the following year scientists at the Center of Disease Control (Atlanta) synthesized the flu virus that was responsible for the Spanish flu in 1918. In 2008, Craig Venter and his coworkers described the full synthesis of a bacterial genome (*Mycoplasma genitalium*), claiming that they would build a 'minimal cell'. Is a virus a living body? This is a matter of discussion as a living cell is required for a virus to reproduce itself. A living organism should exhibit the following properties: self-nutrition, self-repair and self-reproduction. Synthetic biologists have not yet synthesized a living organism, but a minimal cell would be a step toward this aim.

The study of genomes and proteomes provides an analytical step (top-down) in the history of biology. A further step (bottom-up) started with the development of synthetic biology and other closely related disciplines such as systems biology, integrative biology, biomimetic chemistry and supra-molecular chemistry. These sciences are dealing with the design and synthesis of living systems. Synthetic biology is a multidisciplinary field where biologists, chemists, physicists, and computer scientists are working together to imagine and build reproducible 'bioblocks' exhibiting some specific functionalities (photosynthesis, phagocytose, signal recognition). It is also a highly speculative field where new genetic codes and forms of life are explored with computers. Are we going to be able to design 'protocells' or 'bacteria' that could avoid hazardous evolution? Nowadays, all research institutions have synthetic biology programs. New problems appear and many commissions are trying to define ethic rules as shown by the 'SYNBIOSAFE' project in the 6th Framework program of the European Union (2007–2008) followed by 'Synth-Ethics' or 'Synthetic Aesthetics' projects of the 7th program.

The papers presented in this special issue deal with all aspects of synthetic biology. Jean-Marie Lehn shows how chemistry leads to biology via the self organization of supramolecular species. Using bioinspired chemistry Marc Fontecave synthesizes new metallo-proteins that mimic the catalytic properties of enzymes. Steven Benner builds a new alphabet of life with 6 letters instead of 4. He presents an extended genetic information code (AEGIS) suggesting how another form of life could exist and explains the chemical basis of Darwinian evolution.

Jacques Reisse asks the question, how can we define a living organism? It is easy to assign a 0 for a non living object such as a stone and 1 for a living bacterium. But what's about a virus? It should be somewhere between 0 and 1 in terms of 'fuzzy logic'. Patrick Forterre who is

complexes (quinine, cholestérol, cortisone, strychnine, réserpine, chlorophylle, céphalosporine, colchicine...). En 1970 le biologiste indien Har Gobind Khorana synthétise un gène codant pour un ARN de transfert. C'est le début de l'ingénierie génétique. En 1972 Paul Berg construit une molécule d'ADN hybride (*recombinée*). En 1973 Woodward et Eschenmoser synthétisent la vitamine B12. En 1984 le laboratoire de Steven Benner synthétise un gène codant pour une protéine. Le premier congrès mondial de biologie synthétique se tient à Boston, au MIT, en 2004. L'année suivante, des chercheurs du Center for Disease Control d'Atlanta reconstruisent le virus grippal responsable de la pandémie de 1918 (*grippe espagnole*) afin d'identifier les facteurs associés à sa virulence. En 2008 le groupe de Craig Venter annonce la synthèse complète d'un génome bactérien (*mycoplasma genitalium*) et affiche son objectif de construire une « cellule minimale ». Un virus est-il un être vivant ? Le point est discuté, parce que le virus a besoin d'une cellule pour sa reproduction. On s'accorde à penser que l'être vivant est doué de trois propriétés : auto-nutrition, auto-réparation, auto-reproduction. La biologie synthétique n'a donc pas encore accouché d'un être vivant. Mais en visant la « cellule minimale », elle y prétend.

L'étude des génomes, protéomes, etc. marquait une étape *analytique* (*top-down*) dans l'histoire de la biologie, une nouvelle étape (*bottom-up*) s'est amorcée avec l'avènement de la biologie *synthétique* et d'autres disciplines qui lui sont proches : biologie systémique (systems biology), biologie intégrative, chimie biomimétique ou supra-moléculaire. Ces sciences s'intéressent à l'architecture (design) des systèmes vivants, et aux stratégies à suivre pour les édifier. La biologie de synthèse est un domaine pluridisciplinaire, où biologistes, chimistes, physiciens, informaticiens, conjuguent leurs créativité pour concevoir et construire des systèmes biologiques standardisés (*bioblocks*), reproductibles, doués de fonctions spécifiques (photosynthèse, phagocytose, reconnaissance d'un signal), éventuellement un jour des organismes entiers. C'est aussi un domaine en partie spéculatif, où l'on invente et teste (sur ordinateur) d'autres codes génétiques possibles, d'autres formes de vie que celle que nous connaissons sur la planète Terre. C'est parfois un champ de fanfaronnades, où l'on annonce pouvoir demain fabriquer des bactéries simplifiées, rationnellement conçues pour servir les besoins humains, et dont la structure serait débarrassée des aberrations liées aux hasards de l'évolution. La biologie de synthèse ne laisse pas indifférent. Elle est aujourd'hui au programme des grandes institutions de recherche. Et comme ses ambitions inquiètent, pouvoir publics et organisations non-gouvernementales ont dépêché des commissions chargées de réfléchir aux problèmes qu'elle soulève, et de proposer des mesures de sécurité, des règles d'éthique, un encadrement législatif... Voir (en ligne) le projet SYNBIOSAFE, entré avec la biologie de synthèse dans le 6^e *Framework Programme* de l'Union européenne (2007-2008), et relayé dans le 7^e *FP* par une pléiade de sous-projets, ainsi : « Synth-Ethics », « Synthetic Aesthetics », etc.

Les articles qui constituent ce numéro évoquent la biologie de synthèse dans sa pluralité. En une large fresque Jean-Marie Lehn dessine la transition de la chimie à la

working on archaea bacteria shows that synthesizing a virus should be soon possible, but this could not be described as a living organism because he needs the whole machinery of a cell to make virions. The real living viral organism is the infected cell rather than the virus alone! Bernard Meunier describes his strategy to make hybrid molecules that are able to kill pathogen parasites such as the plasmodium responsible for malaria. An accurate analysis of epistemologic strategies is provided by Maureen O'Malley.

Antoine Danchin is wondering how cells can store information while their machinery is periodically destroyed and renewed. How is it possible to avoid mistakes during the replication of a program. François Képès reminds us that biotechnology was already invented thousands years ago by using yeasts to make wine, beer or bread. The domestication of microbes, plants and animals is now followed by integrative and synthetic biology. With mathematical modeling it is now possible to imagine, draw and test new bio-systems before making them. Drew Endy, a pioneer of bio-engineering, is known for his action to promote this new field of science and technology with the 'Registry of Standard Biological Parts'. After trying to make banana-scented bacteria, engineers should be able to find new solutions for renewable energy production and green agriculture.

Anne Fagot-Largeault^{a,*}, Charles Galperin^b,
François Gros^c, Jacques Livage^d

^aCollège de France, 11, place Marcelin-Berthelot,
75231 Paris cedex 05, France

^bIHPST, 13, rue du Four, 75006 Paris, France

^cAcadémie des sciences, 23 quai de Conti,
75270 Paris cedex 06, France

^dCollège de France, 11, place Marcelin Berthelot,
75231 Paris cedex 05, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : anne.fagot-largeault@college-de-france.fr
(A. Fagot-Largeault)

biologie. Au-delà de la simple synthèse de molécules stables, la chimie supramoléculaire s'oriente vers la construction de systèmes dynamiques capables, en stockant et utilisant de l'information, d'exercer des fonctions de reconnaissance et d'adaptation, c'est-à-dire d'évoluer par eux-mêmes, et de s'auto-organiser. L'horizon de la chimie de synthèse, c'est l'auto-organisation de molécules complexes qui par variation et sélection spontanées dessinent sous les yeux des chercheurs les processus ontogénétiques inhérents à l'histoire de la matière. En façonnant des structures moléculaires douées de propriétés stéréochimiques leur permettant de se reconnaître, des assemblages moléculaires capables d'autoréplication et/ou d'évolution, des systèmes possédant des caractéristiques qui évoquent celles du vivant, les chercheurs aux frontières de la chimie et de la biologie renouvellent les hypothèses sur l'origine de la vie, ainsi que sur les diverses formes que peut prendre la vie. Le premier exemple est celui de la « chimie bio-inspirée », présentée par Marc Fontecave. Il rappelle comment les protéines qu'on appelle « enzymes » catalysent dans les systèmes vivants des réactions d'une rare précision et sélectivité. Là est l'avenir de la « chimie verte » : en s'inspirant de modèles naturels, on peut inventer de nouveaux catalyseurs (métalloenzymes), et des stratégies performantes, économiques en énergie, pour produire, par exemple, de l'hydrogène, l'énergie de demain. Steven Benner, à la fin des années 1960, a inventé un nouvel alphabet de la vie, à six lettres (au lieu de 4), et développé un système d'information génétique étendu (AEGIS) qui permet d'imaginer ce que pourrait être une autre forme de vie que celle qui s'est développée sur la Terre. Il explique ici ce qu'est le support chimique d'une évolution darwinienne.

Jacques Reisse (Bruxelles, ULB) réfléchit à la difficulté, en l'absence d'une définition claire de ce qu'est un « système vivant », de faire des hypothèses sur l'origine abiotique de la vie sur Terre, c'est-à-dire sur la transition du non-vivant au vivant, il y a quelque 4 milliards d'années. Il faut que l'eau liquide ait joué un rôle déterminant dans cette « montée en complexité ». Patrick Forterre, qui travaille sur le rôle des virus dans l'évolution génétique, argumente que la synthèse d'une particule virale seule, actuellement envisageable, ne serait pas encore la synthèse d'un organisme vivant, car le génie des virus est d'utiliser la machinerie de synthèse protéique des cellules qu'ils infectent pour fabriquer des virions, le véritable organisme viral étant la cellule infectée. Bernard Meunier entre dans le concret des stratégies de fabrication de molécules hybrides qui, pour vaincre la résistance aux médicaments d'agents pathogènes comme celui du paludisme, font jouer à la fois éléments chimiques et organiques. Maureen O'Malley (Exeter University) livre une analyse fine et pénétrante des stratégies épistémologiques rencontrées dans les divers secteurs de la biologie synthétique, de leurs présupposés et de leurs attendus philosophiques.

Antoine Danchin s'interroge sur les processus ubiquitaires par lesquels l'usine cellulaire accumule de l'information, en même temps que la machine qui s'use est périodiquement reconstruite, et que la réplication de son programme l'expose au risque d'erreur. François Képès montre comment la biotechnologie, inaugurée il y a des

milliers d'années avec la sélection par l'homme des levures permettant de faire du vin, de la bière et du pain, prolonge la domestication des microbes, plantes et animaux, par l'espèce humaine ; devenue biologie synthétique et intégrative, grâce au couplage avec la modélisation mathématique, elle peut aujourd'hui (en accord avec le principe de précaution) concevoir, dessiner et tester des systèmes biologiques innovants en amont de leur réalisation concrète. Drew Endy est un pionnier de l'ingénierie biologique. Son laboratoire, transféré du MIT à Stanford, est connu pour avoir rendu populaire dans le monde entier un concours ouvert aux étudiants et élèves des lycées, qui a encouragé l'invention de modules biologiques fonctionnels. Il est également à l'origine du *Registry of Standard Biological Parts*. Le but est de faire naître une génération d'ingénieurs biologistes, qui après s'être amusés à construire des bactéries qui sentent la banane, ou qui détectent l'arsenic dans des eaux polluées, sauront trouver des solutions intelligentes pour la production d'énergie ou l'agriculture verte.

Il nous reste à remercier chaleureusement tous ceux dont le dévouement a permis la parution de ce numéro : Vincent Guillin pour l'organisation du séminaire, Stéphane Soltani et Liz Libbrecht pour leur aide à la transcription, l'équipe de Cérimès pour l'enregistrement vidéo, le groupe Solvay et la Fondation Hugot du Collège de France pour le soutien financier, Pierre Braunstein pour son accueil des Actes dans les *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*, Marie-Christine Brissot pour sa patience dans la mise au point éditoriale...