Modélisation pour la Biologie de Synthèse

François KEPES

institut de Biologie des Systèmes et de Synthèse (*i*SSB)
Genopole, Univ. Evry, CNRS

Centre for Synthetic Biology and Innovation
Imperial College London

Académie des Technologies

Modélisation : Succès et Limites - 6 décembre 2016
CNRS & Académie des Technologies

Questions

A/ Quézaco Biologie de Synthèse ?

1. Où nous mèneront les formes avancées de la biotechnologie ?
2. Quels sont ses moteurs actuels ?
3. Quels artefacts sont produits ?
4. Une ingénierie de la biologie ?
5. Au fait, pourquoi en parler ?

B/ Complexifier ou simplifier ?

Le cas du Répressilateur

1. Où nous mèneront les formes avancées de la biotechnologie ?

Rêvons un peu du jour où les innovations en sciences du vivant seront créées dans des laboratoires virtuels en 3-D.

Rêvons un peu du jour où les innovations en sciences du vivant seront créées dans des laboratoires virtuels en 3-D.

I. Où nous mèneront les formes avancées de la biotechnologie ?

- Usage des 3 sens
- Façonnage de :
  - Biomolécules
  - Circuits biochimiques
- Participatif / client
- Collaboratif / intelligence collective

Rêvons un peu du jour où les innovations en sciences du vivant seront créées dans des laboratoires virtuels en 3-D.

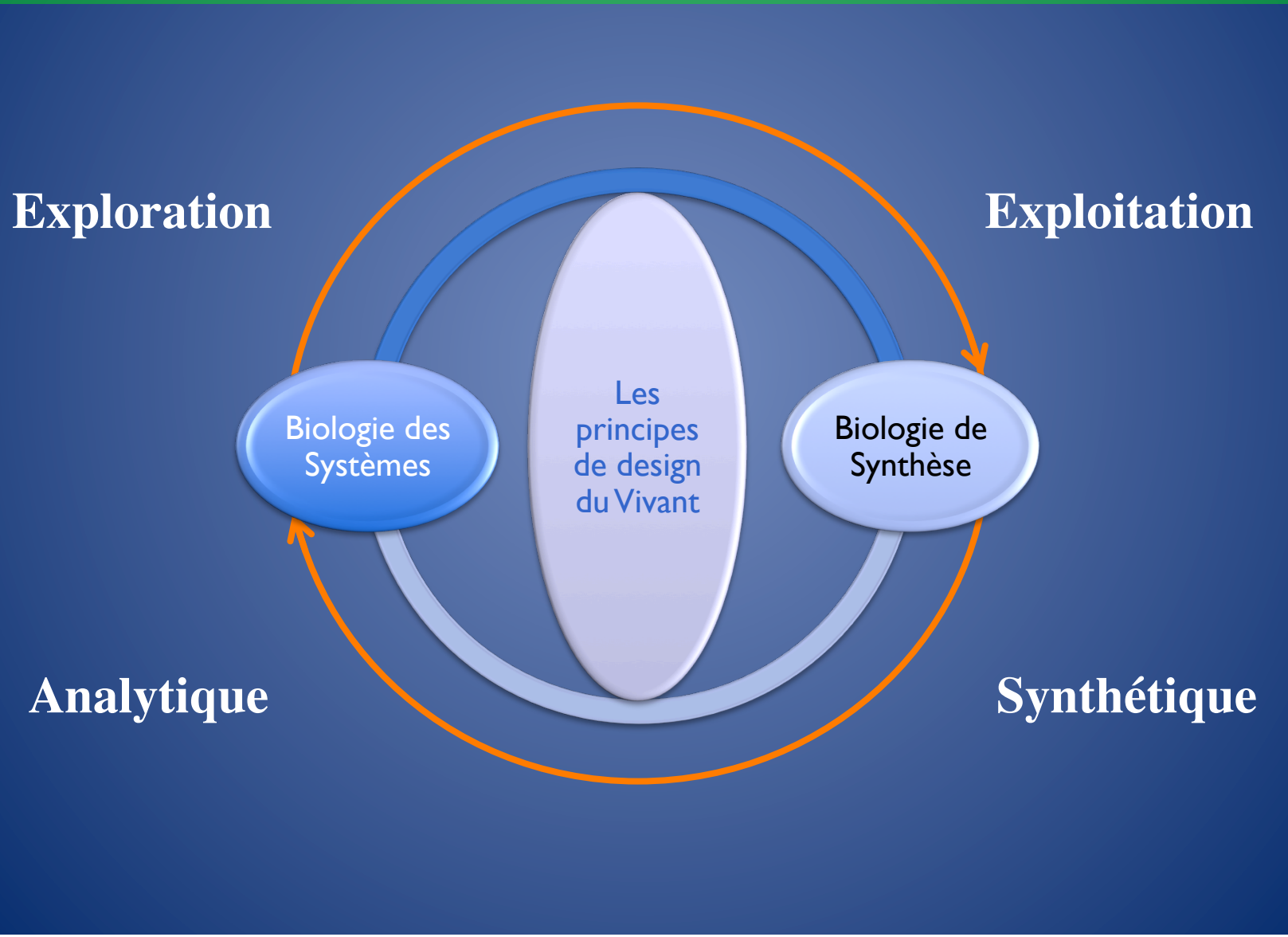
2. Quels sont ses moteurs actuels ?

Rêvons un peu du jour où les innovations en sciences du vivant seront créées dans des laboratoires virtuels en 3-D.

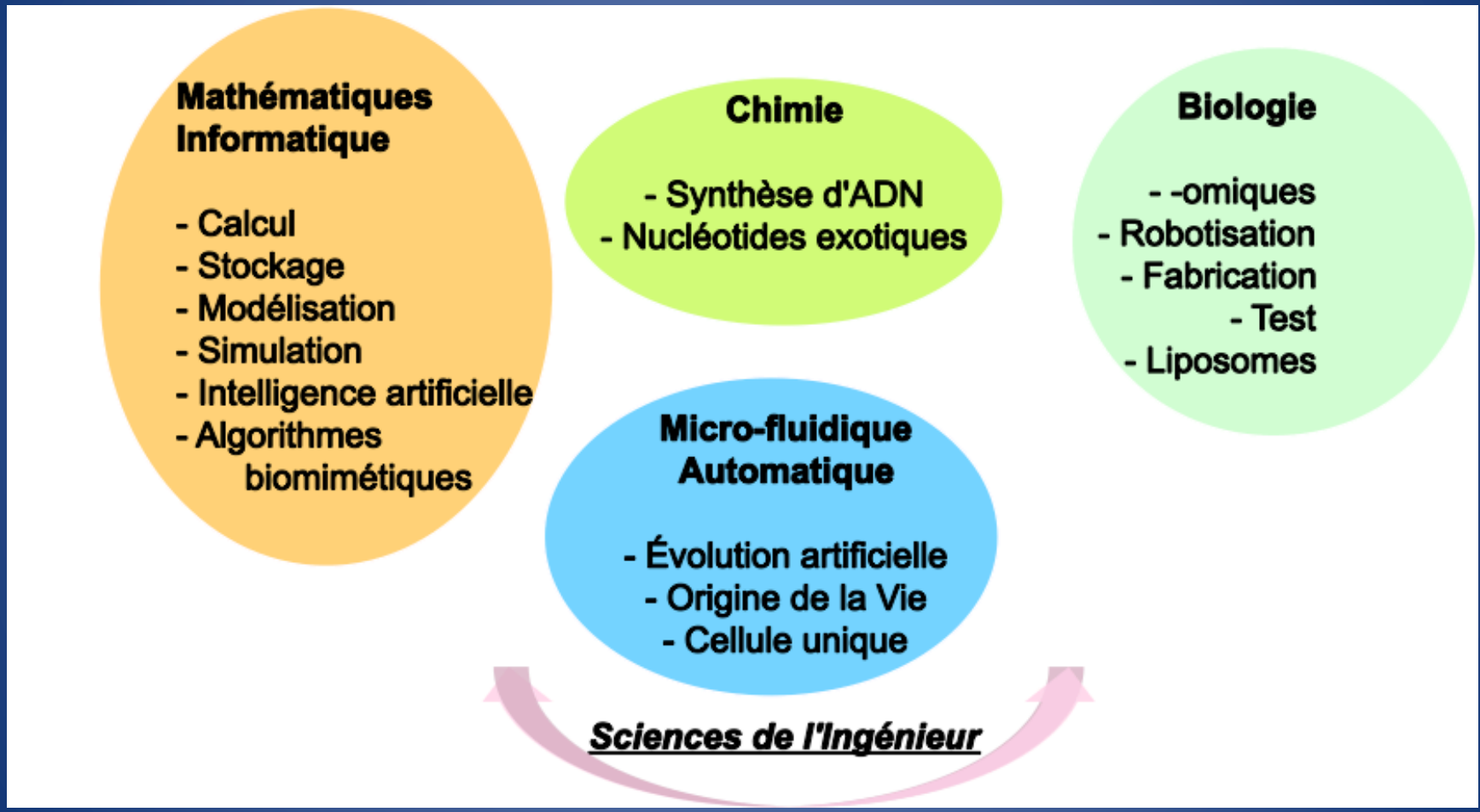
Toute révolution (ou forte évolution) industrielle implique de permettre à de nombreux ingénieurs de s'emparer de capacités qui étaient jusque là réservées à une poignée d'experts.
Cela demande d'outiller ces ingénieurs.

Au tour de la biotechnologie maintenant.
Cela s'appelle actuellement "biologie de synthèse".

2. Quels sont ses moteurs actuels ?

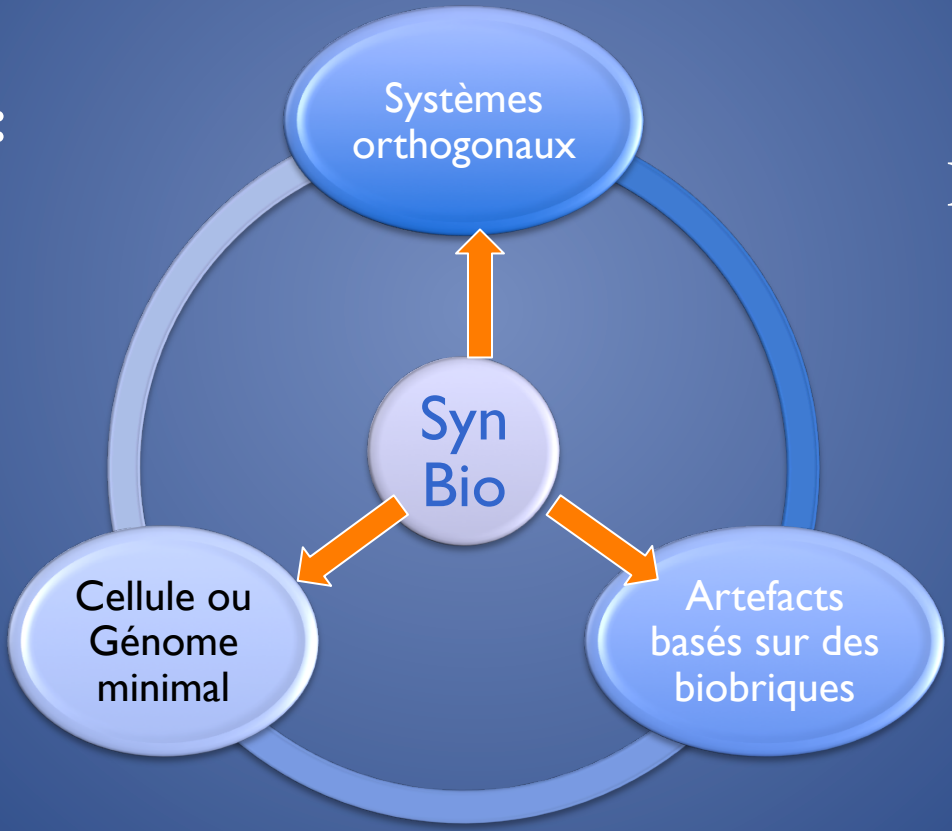


2. Quels sont ses moteurs actuels ?



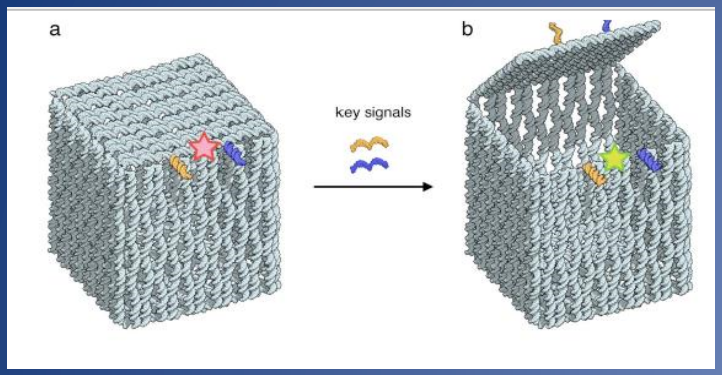
3. Quels artefacts sont produits ?

Cellulaire : OGM



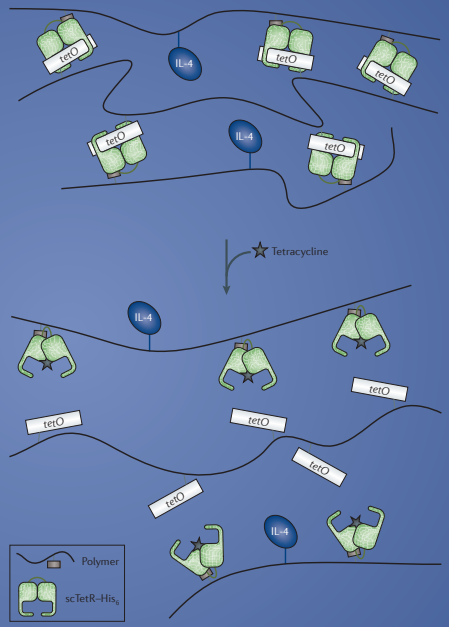
Acellulaire : Protocellules, Pavages

3. Quels artefacts sont produits ?



Self-assembly of a nanoscale DNA box with a controllable lid

Nature (2009) 459, 73-76



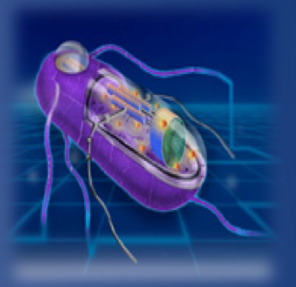
Acellulaire : Protocellules, Pavages

3. Quels artefacts sont produits ?

Cellulaire : OGM

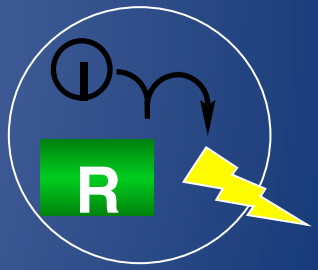
SYSTÈMES

- Organisme; Châssis; Nanomachine



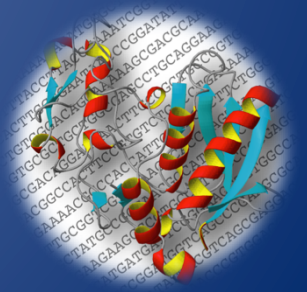
DISPOSITIFS

- Circuit régulatoire (< 6 composants)
- Circuit métabolique (< 15 composants)



BIO-BRIQUES (10^4 composants)

- Protéine
- Repli protéique (2003)
- ARN



4. Une ingénierie de la biologie ?

Normalisation

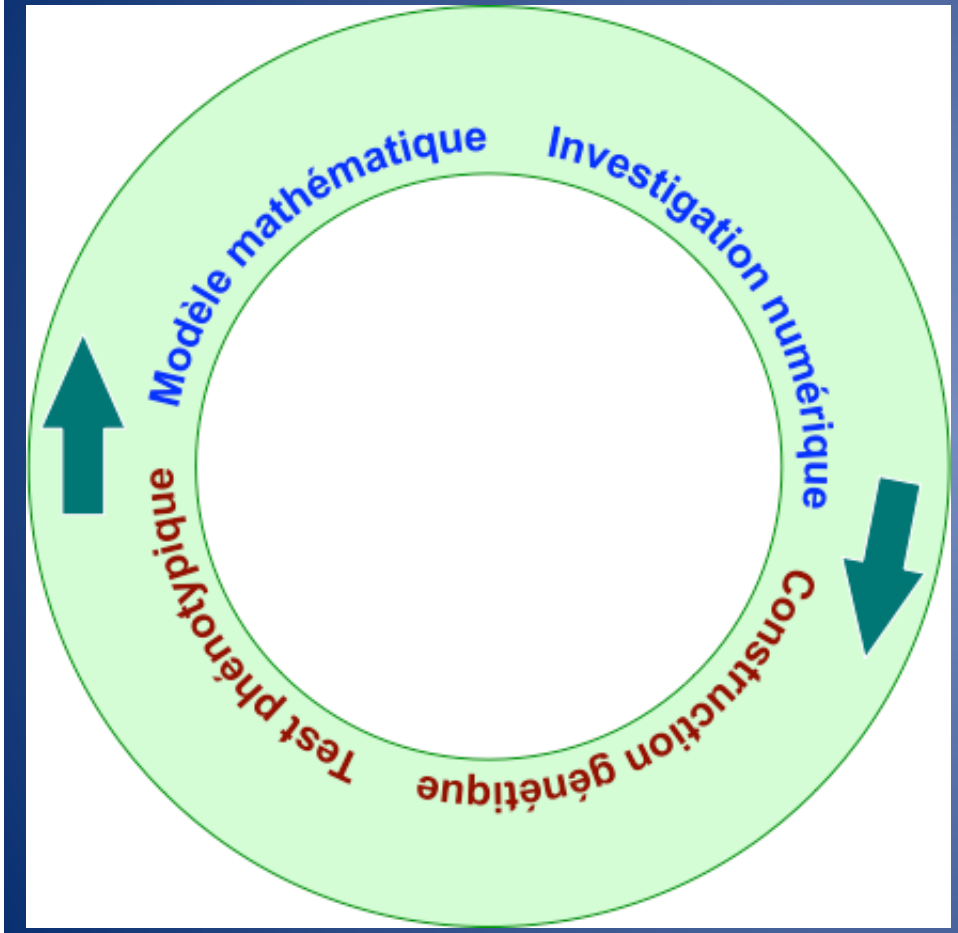
Ré-utilisation

Découplage entre conception et fabrication

Orthogonalité et modularité

Hiérarchie

4. Une ingénierie de la biologie ?



La spirale améliorative en biologie de synthèse répète le cycle montré ici jusqu'à satisfaction du cahier des charges initial.

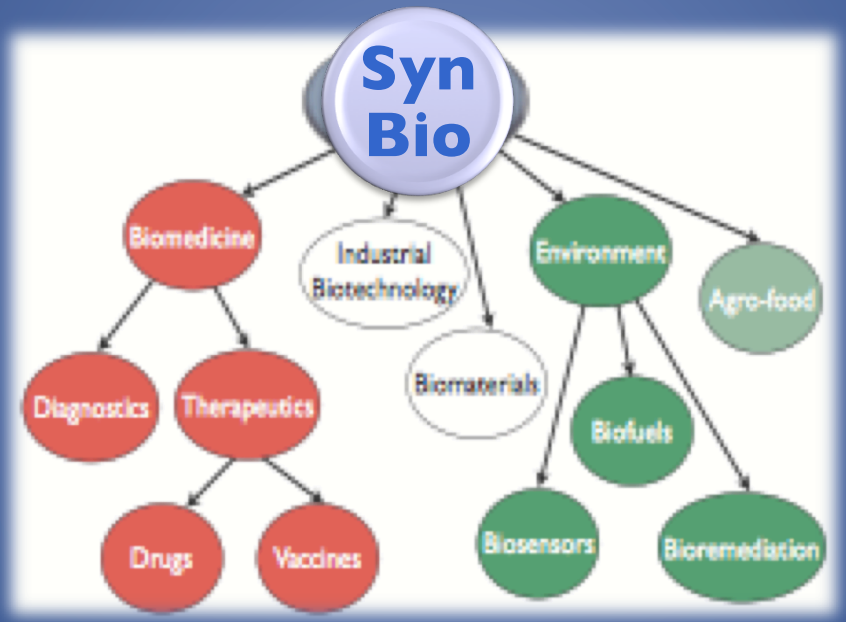
5. Au fait, pourquoi en parler ?

Pas (encore) une nouvelle discipline
Domaine émergent
Large socle conceptuel et méthodologique
=> haut potentiel.

La fin du XIX^{eme} 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^{eme} Siècle,
la nano-technoscience pour la fin du XX^{eme} Siècle.

5. Au fait, pourquoi en parler ?

Applications en Biotechnologies
rouges, vertes, et blanches



Complexifier ou simplifier ?
Le cas du Répressilateur

A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators

Michael B. Elowitz & Stanislas Leibler

Departments of Molecular Biology and Physics, Princeton University, Princeton, New Jersey 08544, USA

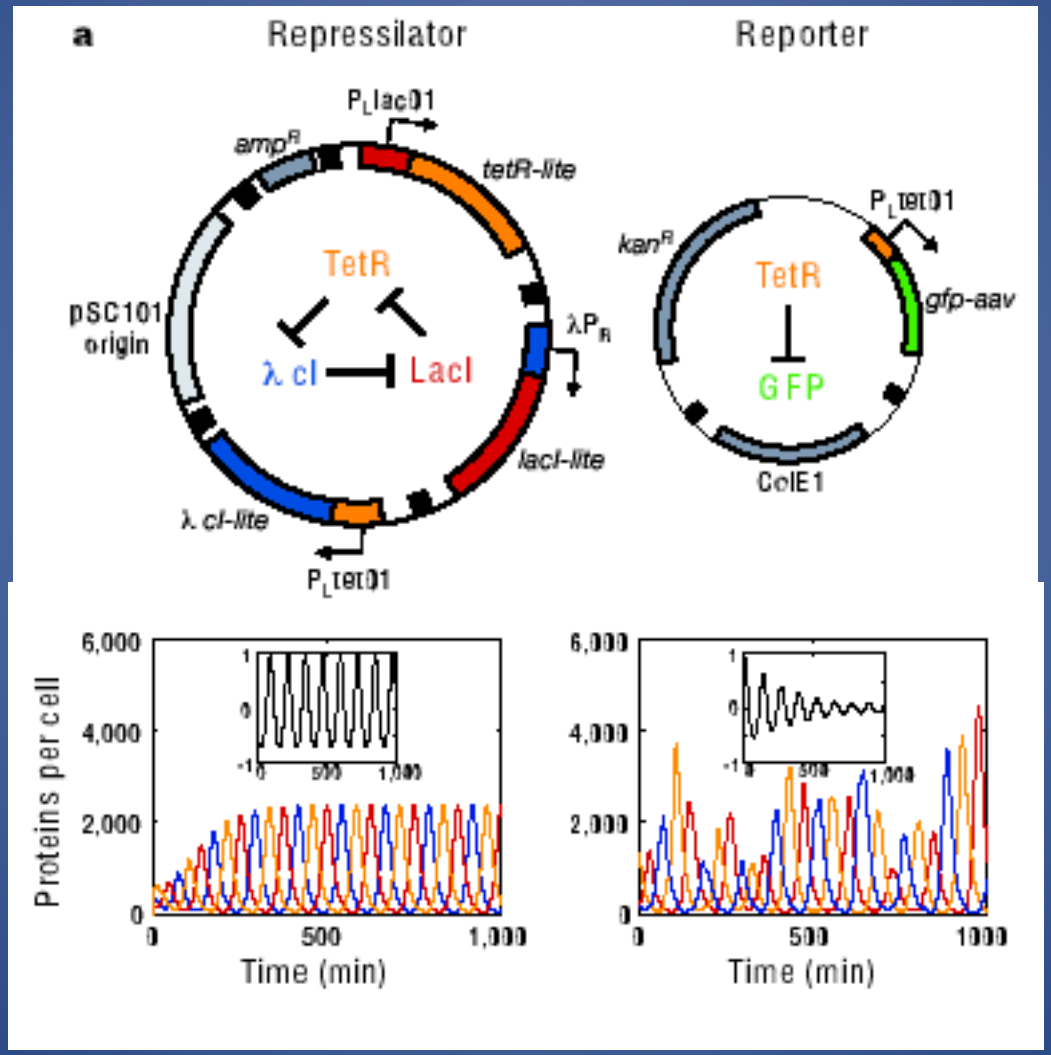
NATURE | VOL 403 | 20 JANUARY 2000 | www.nature.com

Such 'rational network design' may lead both to the engineering of new cellular behaviours and to an improved understanding of naturally occurring networks.

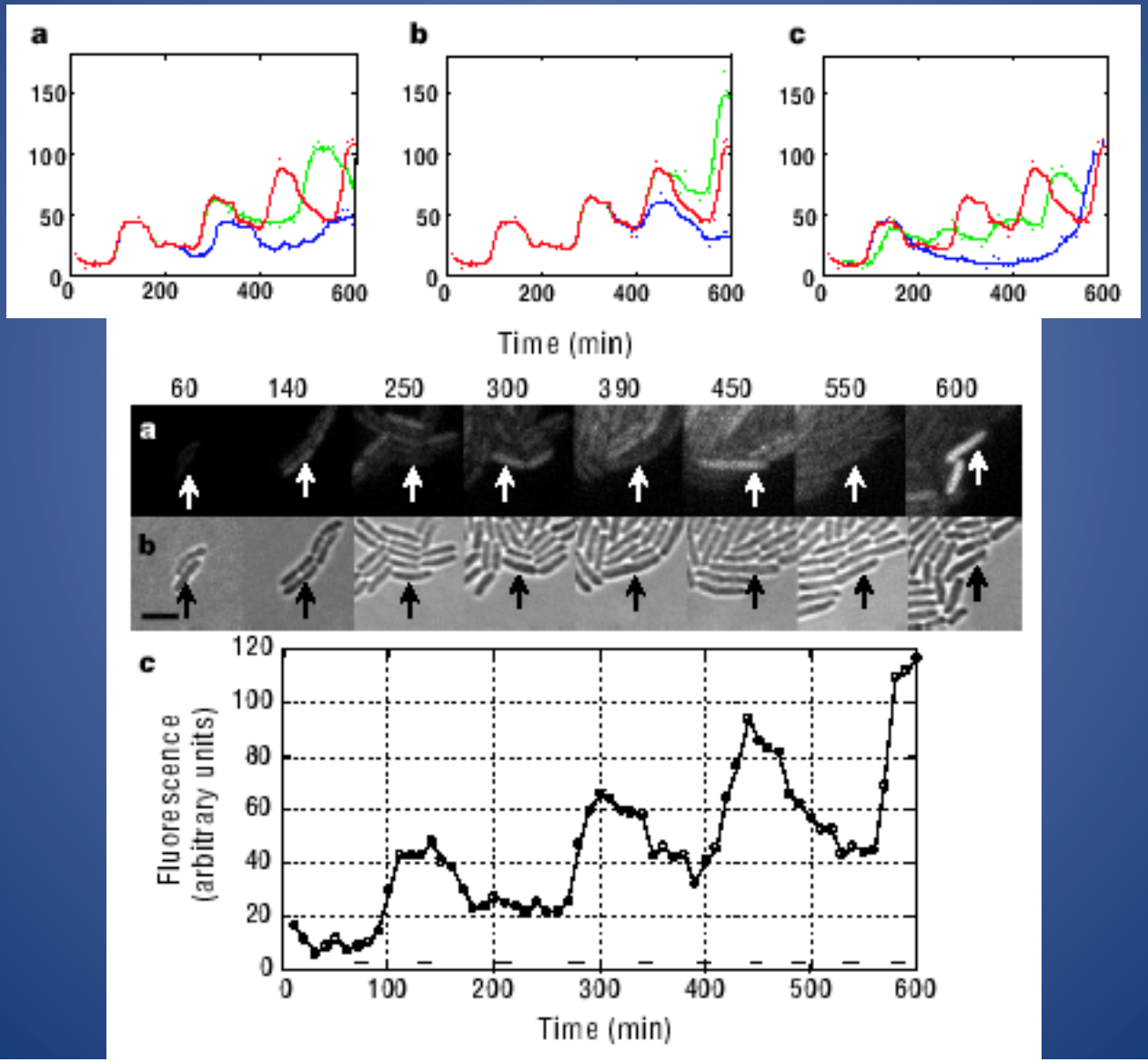
Disciplines contributives :

- biologie
- ingénierie
- modélisation mathématique

Complexifier ou simplifier ?
Le cas du Répressilateur



Complexifier ou simplifier ?
Le cas du Répressilateur



Complexifier ou simplifier ?
Le cas du Répressilateur

Les paramètres incluent :

- Concentrations en répresseurs
- Taux de synthèse protéique
- Taux de dégradation protéique
- Taux de dégradation des ARNm

Les résultats possibles incluent :

- Homéostasie
- Oscillation en cycle limite

Pour favoriser les oscillations :

- Forts promoteurs de synthèse d'ARNm
- Forts promoteurs de synthèse protéique
- Faible fuite de synthèse d'ARNm
- Répression cooperative
- Taux similaires de dégradations pour protéine et ARNm

Complexifier ou simplifier ?
Le cas du Répressilateur

Modéliser Construire

Pour favoriser les oscillations :

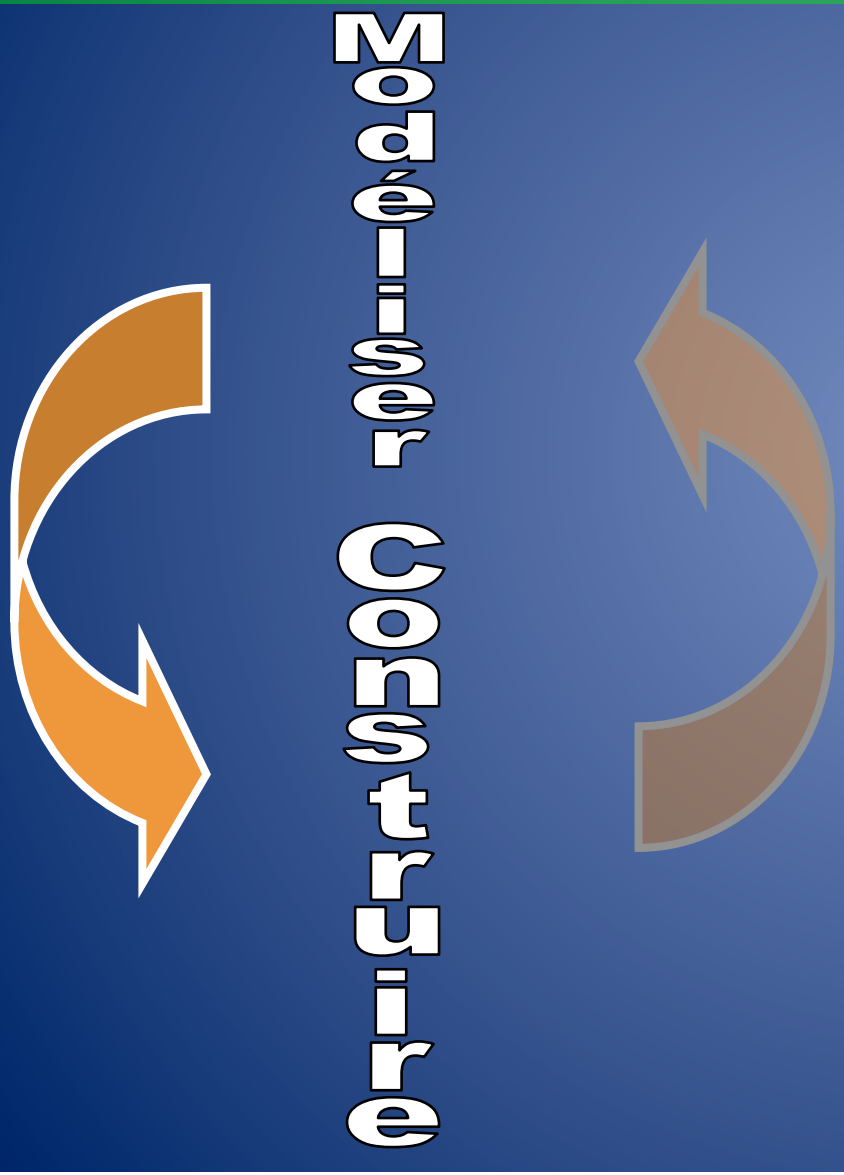
- **Forts promoteurs de synthèse d'ARNm**
- **Faible fuite de synthèse d'ARNm**

Altération des composants naturels :

- **Promoteurs hybrides forts mais pouvant être réprimés de manière étanche**

(Lambda P_L combiné à TetR ou LacI)

Complexifier ou simplifier ?
Le cas du Répressilateur



Comportement bruité, variable :

- **pour l'éviter,**
  ajouter des boucles de rétroaction

Merci !

ACADÉMIE DES TECHNOLOGIES

POUR UN PROGRÈS RAISONNÉ, CHOISI ET PARTAGÉ

iSSB

mSSB

iGEM

institute of Systems and Synthetic Biology

université evry val-d'essonne

GENOPOLE

cnrs

dépasser les frontières

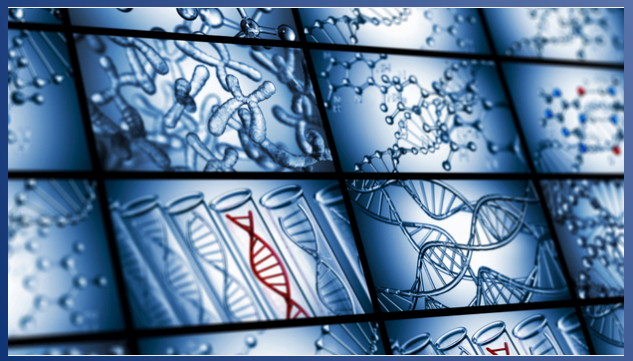
CSynBI

Centre for Synthetic Biology and Innovation

Imperial College London

Quelques textes francophones disponibles

Public général en français :

- **Académie des Technologies : Biotechs blanches et BioSynth 2015**
- **Biofutur : dossier janvier 2013**
- **Pour la Science : juin 2014**
- **Petite Pomme du Savoir (Le Pommier, 2011).**

http://www.biologie-de-synthese.fr