



© MIKE AGLIOLO / BSIP

LA MICROFLUIDIQUE DIGITALE AU SERVICE DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

En 10 ans le coût du séquençage d'un génome a été divisé par 10 000. Alors qu'il fallait trois ans pour séquencer le génome humain il ne faut plus que 10 jours avec les séquenceurs de dernière génération. Ces progrès technologiques sur la « lecture » du code génétique ont des répercussions sur de nombreux domaines de la biologie.

En outre, la biologie de synthèse est une discipline récente qui consiste à « écrire » dans le génome. En 2010, le Craig Venter Institute créait la première cellule synthétique (1). Les chercheurs américains ont ainsi fabriqué intégralement un génome qu'ils ont injecté dans un micro-organisme vidé de son propre génome, le reprogrammant avec de nouvelles fonctions.

Une application phare de la biologie de synthèse est l'ingénierie métabolique qui repose sur le concept d'usine cellulaire microbienne. Elle consiste à restructurer le réseau métabolique en modifiant les voies existantes et/ou en créant de nouvelles voies métaboliques afin de faire produire par des micro-organismes une ou plusieurs molécules d'intérêt industriel. Par exemple, la société Global Energies vient d'annoncer la production par des bactéries de propylène, une brique essentielle pour la synthèse de polymères qui sont à la base des produits de grande consommation (2).

Alors que les technologies de microfluidique dite « digitale*1 » à très haut débit font déjà leur entrée sur le

marché du diagnostic génomique et du séquençage, notamment avec le QX100 Droplet Digital PCR system de Bio Rad et le Raindrop de Raindance Technologies, on peut entrevoir, dans les prochaines années, l'utilisation de ces mêmes technologies pour la biologie de synthèse. La microfluidique digitale est, en effet, un outil puissant qui permet de manipuler en parallèle un très grand nombre – des dizaines de millions – de bioréacteurs indépendants constitués de microgouttelettes aqueuses (réservoir) portés par un fluide inerte. Cette technologie est née de la rencontre entre les progrès de la connaissance sur les émulsions – et les colloïdes en général – et les microtechnologies. Ainsi les puits et tubes à essai utilisés par les méthodes traditionnelles sont-ils remplacés par des gouttelettes allant de quelque picolitres à des centaines de nanolitres. Chaque goutte représente un paquet d'informations et peut renfermer des micro-organismes ou un milieu réactionnel, pour la PCR par exemple. Il devient dès lors possible de suivre aussi en parallèle la croissance de populations de micro-organismes issus d'une cellule unique ainsi que la sécrétion de molécules d'intérêt produites par chaque famille d'organismes (3). Après avoir modifié génétiquement les micro-organismes pour qu'ils acquièrent une nouvelle fonction, l'un des enjeux de l'ingénierie métabolique est de sélectionner les plus performants d'entre eux, c'est-à-dire ceux qui ont acquis la fonction désirée. Toutefois, le nombre d'individus à cribler est souvent très important, allant jusqu'à plusieurs milliards, du fait du

grand nombre de combinaisons possibles pour obtenir l'individu désiré.

Par la miniaturisation des échantillons et l'intégration des modules de manipulation*2 en « laboratoires sur puce », la microfluidique digitale permet d'augmenter considérablement la taille des bibliothèques qui peuvent être étudiées, pour un coût et un temps très inférieurs à ceux des méthodes utilisant des automates traditionnels (4).

De même que l'avancée des méthodes de séquençage a eu un impact massif sur un grand nombre de disciplines en augmentant la vitesse de rendu des résultats pour des coûts toujours plus faibles, la microfluidique digitale doit permettre d'accélérer les travaux en biologie de synthèse. En combinant l'approche rationnelle de cette dernière avec les méthodes d'évolution des génomes, les biologistes agissent comme des jardiniers mais à l'échelle des micro-organismes. De la chimie verte à la production de biocarburant en passant par le recyclage des déchets, les retombées attendues du criblage de ces micro-organismes optimisés sont vastes. Avec l'espoir que peuvent susciter ces méthodes supposées empruntées à la science fiction il y a à peine quelques années, une nouvelle ère s'ouvre à la biologie de synthèse. Cependant, des questions d'ordre éthique sont aussi soulevées. Il appartient aux scientifiques de ne pas éluder les problèmes de dissémination de ces nouvelles espèces dans la nature.

+ Pour en savoir plus

www.lcmd.espci.fr

(1) Gibson DG *et al.* (2010) *Science* 329, 52-6

(2) Bricka J-P (2012) *Biofutur* 338, 20

(3) Boitard L *et al.* (2012) *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 7181-6

(4) Miller OJ *et al.* (2012) *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 378-83

Les auteurs

Jérôme Bibette et Laurent Boitard
École supérieure de physique et de chimie industrielles,
Paris Tech, Laboratoire de colloïdes et matériaux divisés,
Université Pierre et Marie Curie, UMR 7195,
Paris

*1 Dans des milieux à deux phases non miscibles, formation de gouttes ou « digits » d'information, par analogie avec l'informatique

*2 Toutes les opérations (fusion, lecture, sélection...) sont intégrées sur la même puce d'où la notion de laboratoire sur puce (*Lab on a Chip*) souvent associée à la microfluidique.