



HAL
open science

Généralités sur les biotechnologies et les produits biotech UV 821

Laurent Marche

► **To cite this version:**

Laurent Marche. Généralités sur les biotechnologies et les produits biotech UV 821 : Introduction générale. Ingénieur ONIRIS 3 année Spécialités Biotechnologie (Introduction aux biotechnologies), 2014, 90 p. hal-02799407

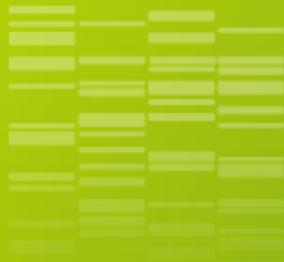
HAL Id: hal-02799407

<https://hal.inrae.fr/hal-02799407>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



INRA
SCIENCE & IMPACT



École Nationale
Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Généralités sur les biotechnologies et les produits biotech UV 821

INTRODUCTION GÉNÉRALE



SOMMAIRE

- ❖ Introduction : biotechnologies et opinion publique
- ❖ Définitions des biotechnologies
- ❖ De l'agriculture à l'ADN
- ❖ Sciences & avancées habilitantes
- ❖ Les principaux organismes de productions
- ❖ Domaines d'applications et produits de la biotechnologie
- ❖ Biotechnologies & brevets
- ❖ Éthique & biotechnologies

INTRODUCTION

Biotechnologies et opinion publique :
les biotechnologies vues par les européens

Biotechnologies et opinion publique

Parmi ces domaines lesquels auront un effet positif, négatif ou pas d'effet sur votre manière de vivre dans les 20 prochaines années ?

- ❖ L'énergie solaire 87%
- ❖ l'énergie éolienne à 84%
- ❖ les ordinateurs et les technologies de l'information 77%
- ❖ l'amélioration cognitive et du cerveau humain 59%
- ❖ les biotechnologies et le génie génétique 53%

Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Les aliments génétiquement modifiés :

- ❖ 84% en ont entendu parlé
- ❖ 70% pensent qu'ils ne sont pas naturels
- ❖ 61% pensent qu'il ne faut pas encourager leur développement
- ❖ 59 % pensent qu'ils présentent des dangers pour eux ou leur famille
- ❖ 53% qu'ils sont nuisibles pour l'environnement (23% non)



Défiance assez grande à l'égard de ces produits



Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Le clonage d'animaux

- ❖ Début des travaux dans les années 1950
- ❖ Connaissance du grand public 1997 Brebis Dolly

Prise de conscience d'une possible application dans l'alimentation



Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Le clonage d'animaux :



- ❖ 75% en ont entendu parlé
- ❖ 77% pensent qu'il n'est pas naturel
- ❖ 70% il ne faut pas encourager son développement
- ❖ 57 % qu'il présente des dangers pour eux ou leur famille (consommation)
- ❖ 49% il est nuisible pour l'environnement (23% non)
- ❖ 63% un danger pour la santé

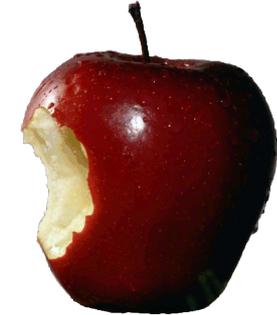
Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Le transfert de gène horizontal

(introduire artificiellement dans un pommier un gène de résistance provenant d'une autre espèce)



- ❖ C'est une idée prometteuse : 43% oui - 45 % de non
- ❖ La pomme représente un risque pour eux 50% de oui
- ❖ Nuisible pour l'environnement : 43% oui – 35 % non
- ❖ Le développement de cette technologie ne doit pas être encouragée pour 57 %
- ❖ Étiquetage spécial : 83 % oui

Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Au niveau Médical :

- ❖ Médecine régénérative : 55 % approuvent (17% non)

(créer des tissus vivants et fonctionnels de remplacement)

- ❖ Thérapie génique humaine approuvée à 63%

- ❖ Utilisation thérapeutique de cellules souches embryonnaires ou adultes approuvée à 63 %



Bonne acceptation

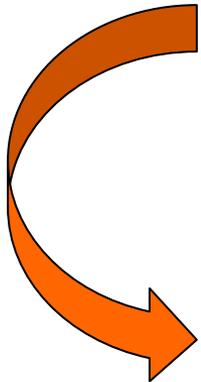
Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

La recherche en biotechnologie :

- ❖ Recherche sur les embryons pour une autorisation 52% (40% non)
- ❖ Recherche sur les animaux transgéniques 60%



Bonne acceptation

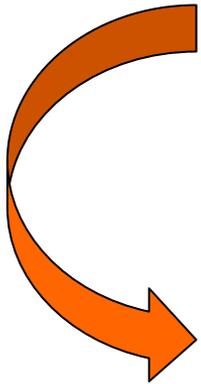
Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Les biocarburants :

- ❖ Soutenus par 72 %
- ❖ Soutenus par 83 % s'ils sont durables



Acceptation massive

Le problème de concurrence

possible avec les cultures vivrières a peu d'impact ?

Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Utilité des acteurs de la société impliqués dans les biotechnologies :

- ❖ Médecins 81 %
- ❖ Scientifiques académiques 77%
- ❖ Organisations de consommateurs 73%
- ❖ Organisations de défense de l'environnement 66%
- ❖ Médias 64%
- ❖ Comités d'éthique 61%
- ❖ Industriels qui conçoivent des produits biotech 58%

Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne

Biotechnologies et opinion publique

Utilité des acteurs de la société impliqués dans les biotechnologies :

- ❖ Ce sont les gouvernements qui doivent contrôler et mettre en place des règles sur les biotechnologies et leurs applications 76%

Eurobaromètre 73.1 : Les biotechnologies

ETUDE REALISEE en 2010 PAR TNS OPINION & SOCIAL A LA DEMANDE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE de la Commission Européenne



_01

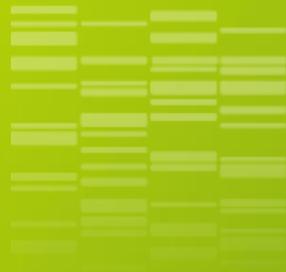
Définitions des biotechnologies

Définitions

Le Petit Robert 2008 : *nf*, 1969. Ensemble des méthodes et des techniques qui utilisent des micro-organismes ou leurs éléments (protéines, enzymes, gènes) pour réaliser des transformations utiles aux industries pharmaceutique, agroalimentaire et à l'agronomie.

OCDE : Application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et des services.

Convention sur la diversité biologique de l'ONU : Toute application technologique qui utilise des systèmes biologiques, des organismes ou leurs dérivés, pour réaliser ou modifier des procédés pour un usage quelconque.



_02

De l'agriculture à l'ADN

De l'agriculture à l'ADN



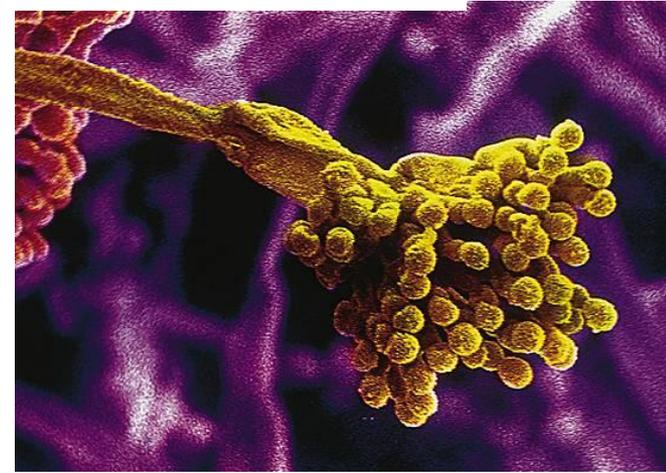
- ❖ Agriculture et sélection génétique : cultures et élevages
- ❖ Fermentation des produits alimentaires empirique
 - ❖ Orge → bière
 - ❖ Raisin, fruits, grains, → vins, alcools
 - ❖ Lait → fromage, yaourt, kéfir...
 - ❖ Végétaux → choucroute, soja, sorgho, etc
 - ❖ Viande → charcuterie



De l'agriculture à l'ADN

1850-1950

- ❖ Fin XIX^{ème} : travaux de Pasteur sur la fermentation et les microorganismes
- ❖ Début XX^{ème} : premières productions
- ❖ 1917 : production d'acétone à partir de *Clostridium* (*C. Weizman*)
- ❖ 1928 : Alexander Fleming pénicilline issue du *Penicillium*
- ❖ 1940 : usage médical de la pénicilline



Penicillium notatum

De l'agriculture à l'ADN

1950-2000

- ❖ 1953-1954 : découverte de la structure de l'ADN et des bases
- ❖ 1972-1973 : premier clonage de gène (Paul Berg) , et premier séquençage (Frederik Sanger) Virus bacteriophage MS2
- ❖ 1982 : premiers produits issus d'ADN recombinant
 - ❖ vaccin animal contre colibacillose
 - ❖ Insuline
- ❖ 1983 : transfert de gène entre espèces de plantes différentes : *Agrobacterium*
- ❖ 1985 : érythropoïétine recombinante produite industriellement



James Watson et Francis Crick
devant leur maquette d'ADN en 1953

De l'agriculture à l'ADN

La course au séquençage

1995

❖ **bactérie** *Haemophilus influenza* 1,8 Mb et 1738 gènes

❖ **Eucaryote** *Saccharomyces cerevisiae* 13 Mb 6275 gènes

1998

❖ **animal pluricellulaire** *Caenorhabditis elegans* 97 Mb 19 099 gènes

2000

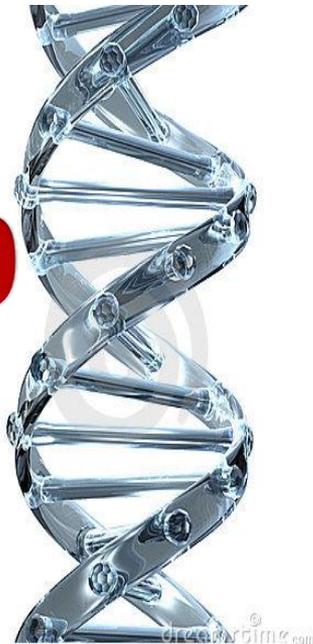
❖ **plante** *Arabidopsis thaliana* 125Mb et 33 323 gènes

De l'agriculture à l'ADN

La course au séquençage

1989

HUMAN GENOM PROJECT

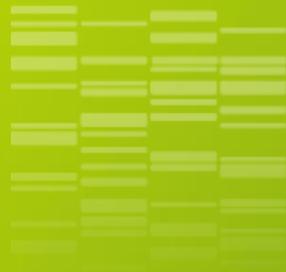


X 100

- ❖ 1990 démarrage de HGP
- ❖ 2001 premières séquences brutes (draft)
- ❖ 2004 *séquence totale du génome humain (issue de plusieurs individus)*
- ❖ 2007 *séquençage total génome d'un individu*

3400 Mb nombre de gènes estimés 30 000

2001



_03

Sciences & avancées habilitantes

Sciences & avancées habilitantes

Les Connaissances fondamentales

- ❖ **Génomique** : ADN, transcription et traduction
- ❖ **Génie génétique** : mécanismes de réparation de l'ADN, Outils de biologie moléculaire, enzymes de restriction, enzymes de modification (polymérases, ligases...)
- ❖ **Production de protéines recombinantes** : connaissance sur la construction et l'expression d'un gène afin d'obtenir une protéine
- ❖ **Biologie cellulaire, Biochimie** : Maturation des protéines , (modifications post-traductionnelles, activité enzymatique), connaissance des voies métaboliques

Sciences & avancées habilitantes

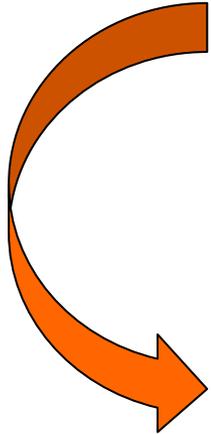
Technologies de découverte

Génomique et Métagénomique

- ❖ nouveaux microorganismes
- ❖ nouveaux gènes codant pour des protéines inconnues

Technologies habilitantes

- ❖ technique de séquençage haut débit (pyroséquençage), NGS
- ❖ bioinformatique : vitesse de calcul et capacité de stockage des données



Sciences & avancées habilitantes

Technologies de découverte

Protéomique de pointe – Haut débit

- ❖ retards sur la génomique
- ❖ les progrès viennent de la spectrométrie de masse haute précision et haute résolution

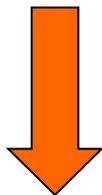


Identification et quantification de tous
les peptides

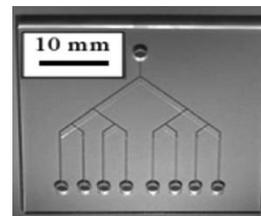
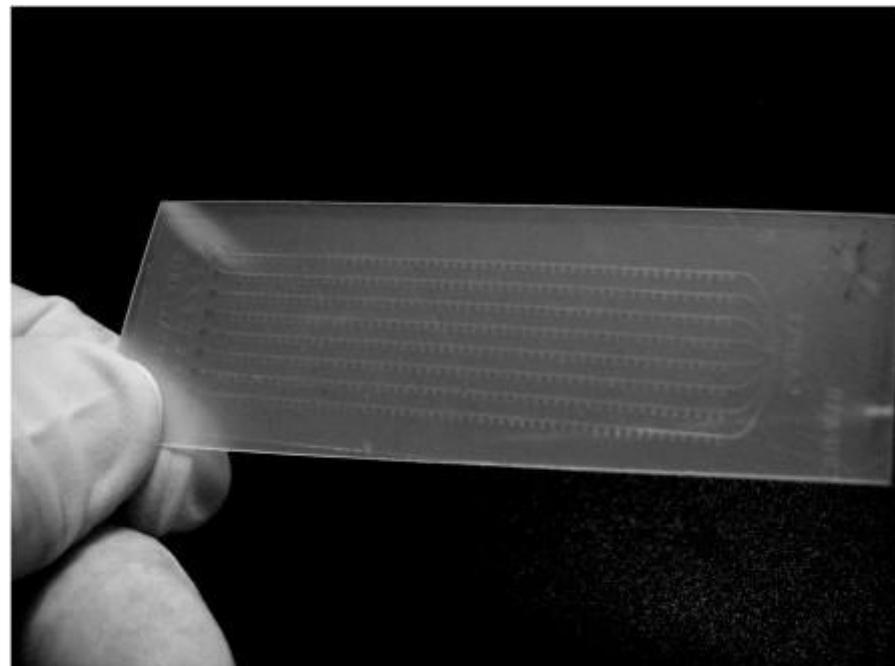
Sciences & avancées habilitantes

Technologies de découverte

Biochimie des protéines
haut-débit



nouvelles techniques
basées sur la
microfluidique



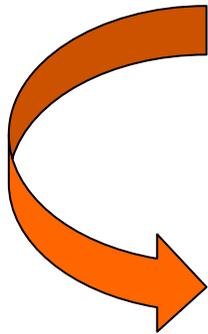
Puce microfluidique pour cristallisation des protéines (largeur canaux 50 μm)

Institut FEMTO-ST
Université de Franche-Comté / UTBM / ENSMM / CNRS

Sciences & avancées habilitantes

Technologies de modification/optimisation

- ❖ Toute la diversité ne provient pas forcément de la nature
- ❖ Microorganismes ou enzymes pas toujours adaptés aux conditions industrielles



Génie Métabolique Évolution dirigée

Sciences & avancées habilitantes

Technologies de modification/optimisation

Génie Métabolique

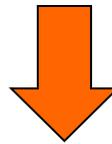
Optimiser les processus génétiques et de régulation dans les cellules par modification (inactivation ou surexpression des gènes) afin de moduler la production d'une substance donnée

Sciences & avancées habilitantes

Technologies de modification/optimisation

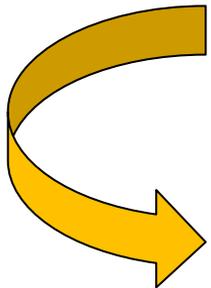
Évolution dirigée

créer une diversité moléculaire du gène codant



Mutagenèse aléatoire et/ou recombinaison génétique

Sélection des variants d'intérêts par criblage haut débit des banques de mutants

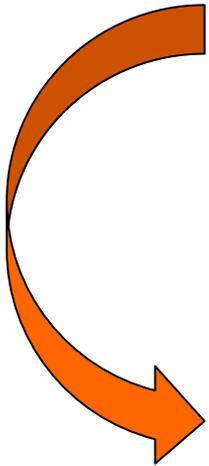


Sciences & avancées habilitantes

Technologies de modification/optimisation

Évolution dirigée

- ❖ pas besoin de connaissances sur le mécanisme de l'activité à améliorer
- ❖ Robotisation possible du criblage



en 10 ans, méthode de référence du génie protéique

Sciences & avancées habilitantes

Liste indicative des techniques de la biotech

Domaines

Technologies

ADN,ARN

Génomique, pharmacogénomique, amorces, génie génétique, ADN/ARN amplification/synthèse/séquençage, recherche de profil d'expression, technologie antisens.

PROTEINES (autres molécules : hormones...)

Séquençage, synthèse, génie protéique et peptidique, protéomique, isolation-purification, signaling, identification de récepteurs cellulaires, méthodes pour les molécules thérapeutiques.

Cultures de cellules et de tissus

Cultures, fusion cellulaire, génie tissulaire et biomédical, vaccins, immunostimulant, manipulation des embryons.

Gène et vecteurs (ARN,ADN)

Thérapie génique, vecteurs viraux.

Process biotechnologiques

Fermentation en bioréacteurs, bioprocessing, biopulping, biobleaching, biodésulfuration, bioremédiation, biofiltration, phytoremédiation.

Bioinformatique

Construction de databases génomiques et protéiques, modélisation de process biologiques complexes ou de systèmes biologiques.

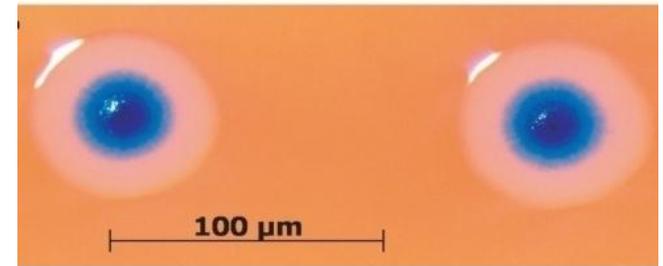
Nanobiotechnologies

Réalisation d'appareils nano pour l'étude des biosystèmes, le diagnostic, l'acheminement et l'administration de molécules thérapeutiques.

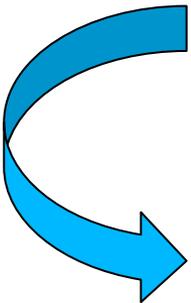
Sciences & avancées habilitantes

La biologie de synthèse : technologie émergente

la biologie moléculaire passe au stade de la conception de nouveaux procédés et même de nouvelles formes vivantes



Colonies de *Mycoplasma capricolum* possédant un génome synthétique de *Mycoplasma mycoides*



- ❖ Création de la première bactérie de synthèse auto-réplicable en 2010 (Gibson *et al.*, 2010)
- ❖ Stockage d'informations dans des molécules d'ADN (Church *et al.*, 2012)

Sciences & avancées habilitantes

La biologie de synthèse : l'émergence d'un secteur d'activité



Synthèse d'ADN synthétique
— Activité se chiffrant déjà
en milliards de dollars



Sigma Life Sciences	Volume de production élevé, oligonucléotides modifiés et non modifiés
Eurofins MWG Operon	Volume de production élevé, oligonucléotides modifiés et non modifiés
Oligo Factory	Faibles volumes, oligonucléotides adaptés aux besoins des
2006 Guerre des prix avec l'arrivée sur le marché de nouveaux concurrents	

Gevo	Développement de biocarburants de synthèse
Mascoma	Développement de biocarburants de synthèse
Synthetic Genomics	Formes de vie synthétiques pour les biocarburants et le piégeage du dioxyde de carbone
LS9	Développement de biocarburants de synthèse et de produits chimiques industriels
Amyris Biotech	Usines cellulaires pour la production de médicaments, de carburants, de produits chimiques indus
ProtoLife	Développement de systèmes vivants artificiels

Cargill	Finance la R-D en biologie de synthèse
BP	Partenariats avec l'UC Berkeley, prise de participation dans Synthetic Genomics
DuPont	A mis au point le premier bioproduit commercial avec Genencor et Tate & Lyle
Pfizer	Réalise en interne des travaux de R-D en biologie de synthèse
Virgin Group	Investit en biologie de synthèse

Source : adapté de *Syndustry - The Big Shots of the SynBio world*, www.etcgroup.org/en/node/4799.

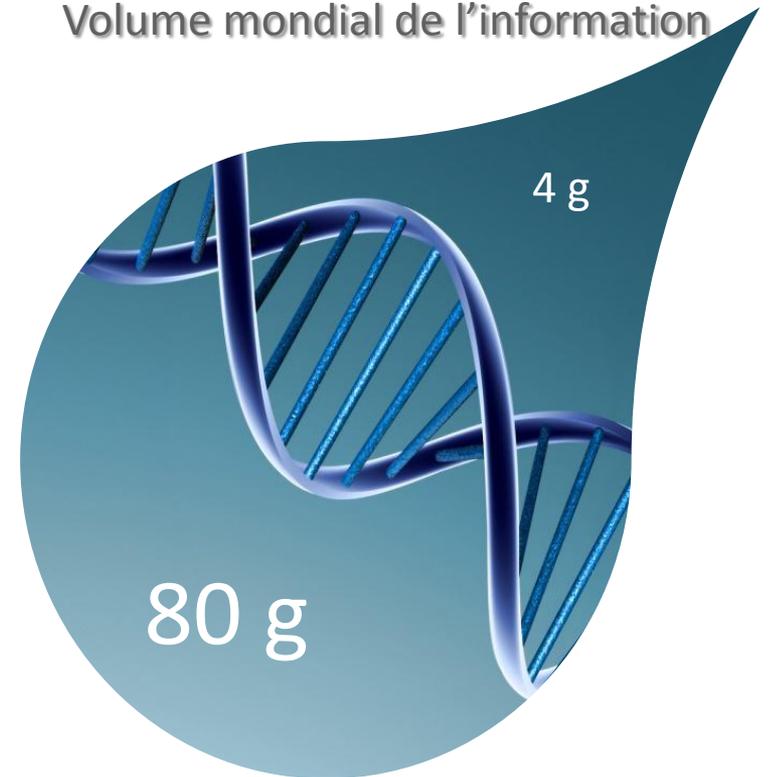
Sciences & avancées habilitantes

La biologie de synthèse : l'émergence d'un secteur d'activité

Archivage de l'information dans l'ADN

- ❖ Conservation de 10 000 à plus de 100 000 ans
- ❖ Consommation d'énergie nulle
- ❖ Capacité importante
- ❖ Encombrement minimum

Volume mondial de l'information



Le volume d'information passe de 1,8 Zo à 40 Zo entre 2012 et 2020 (soit 5400 Go par habitant de la terre)

Sciences & avancées habilitantes

Les organismes extrêmophiles

environnements extrêmes : sources d'eau chaude, lacs volcaniques, grandes profondeurs, déserts salés...

Conditions	Organismes
pH	acidophiles (pH 2-3), alcalophiles (pH 9)
Salinité	halophiles
Métaux en forte concentration	métallotolérants
Environnement ionisant	radiorésistants
Pression	barophiles ou piézophiles
Froid	psychrophiles
Chaleur	thermophiles (60 °C max) et hyperthermopiles (90 à plus de 100 °C)

Sciences & avancées habilitantes

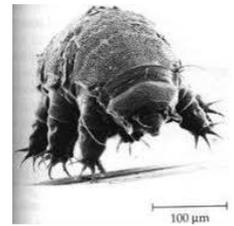
Les organismes extrêmophiles

Organismes qui possèdent des enzymes, des protéines et des voies métaboliques adaptées

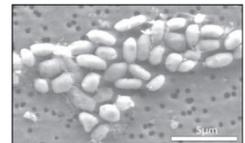
- ❖ Extrêmozymes
- ❖ Protéines d'intérêts



Deinococcus radiodurans



Tardigrade



Bactérie Gfa 1 vivant en milieu salins capable d'assimiler l'arsenic

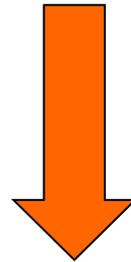
- ✓ Nouvelles substances
- ✓ Adaptation à des process industriels aux conditions souvent extrêmes

Sciences & avancées habilitantes

Les organismes extrêmophiles

Métagénomique

Permet l'analyse des génomes présents dans un écosystème



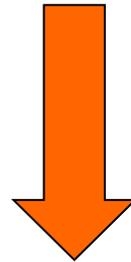
Découvrir de nouveaux microorganismes non cultivables

Sciences & avancées habilitantes

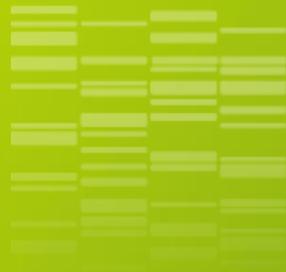
Les organismes extrêmophiles

Métagénomique

Permet l'analyse des génomes présents dans un écosystème



En 2007 : 4 % des projets de séquençage de génomes et de métagénomes concernent des extrêmophiles



_04

Principaux organismes de production

L'exemple des protéines recombinantes

L'exemple des protéines recombinantes



la production d'une protéine recombinante



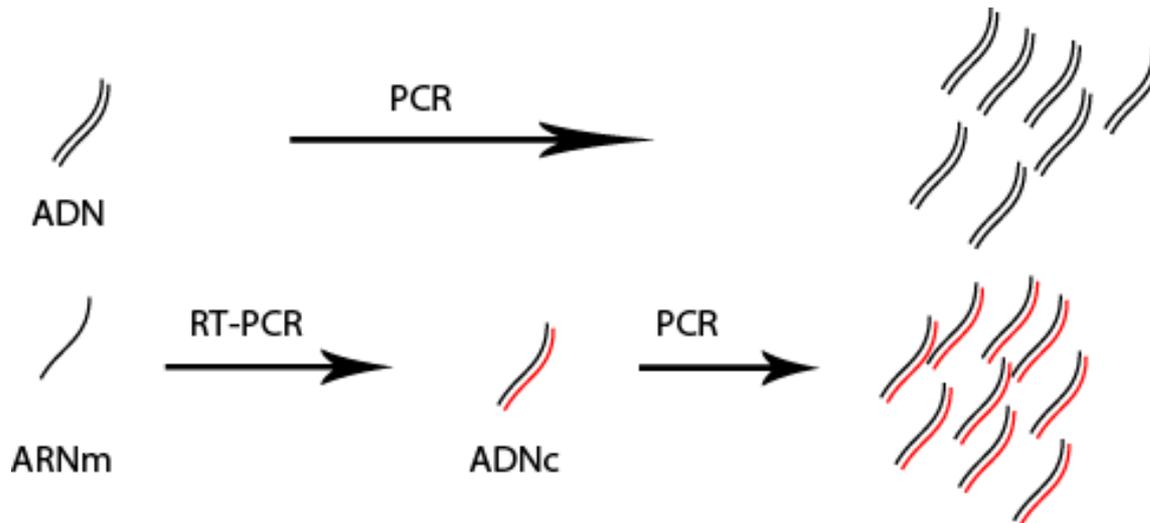
Transformer génétiquement des cellules ou des organismes avec une séquence génique provenant d'un autre organisme afin de leur faire exprimer la protéine d'intérêt correspondante (expression hétérologue).

L'exemple des protéines recombinantes



Les étapes de la production

- Amplification de la séquence d'intérêt

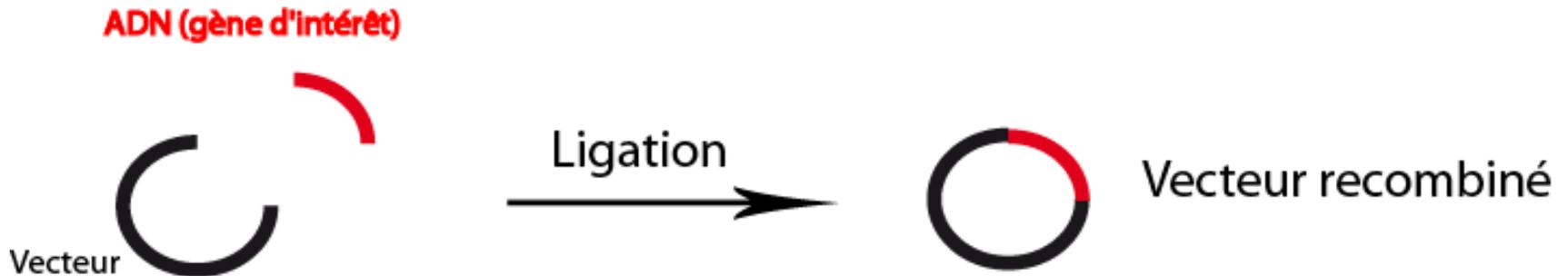


L'exemple des protéines recombinantes



Les étapes de la production

- Insertion dans un vecteur

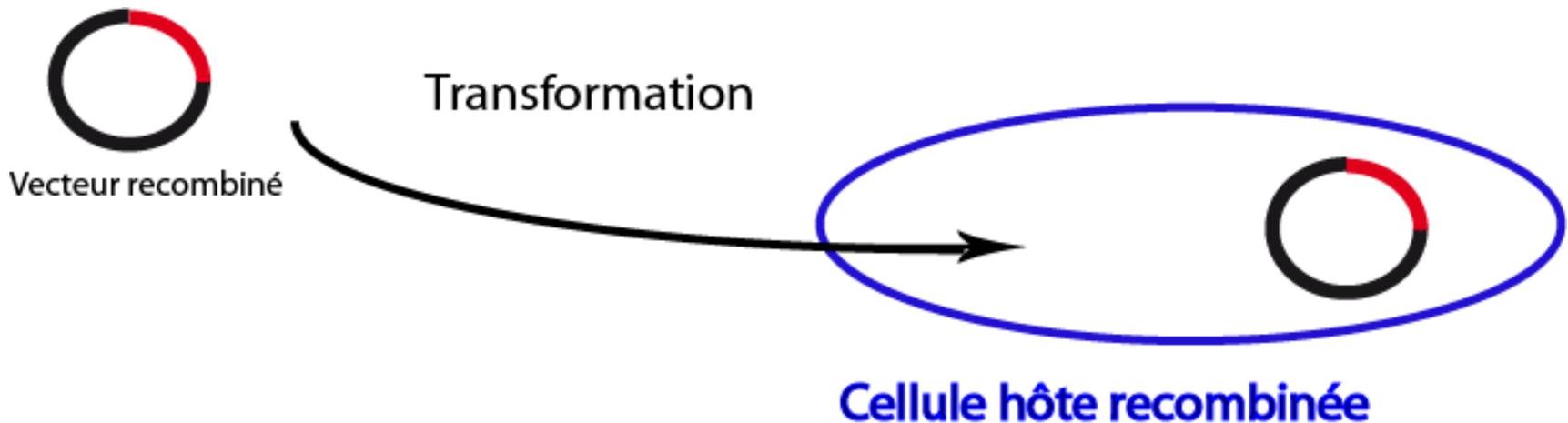


L'exemple des protéines recombinantes



Les étapes de la production

- Transfert dans l'organisme receveur

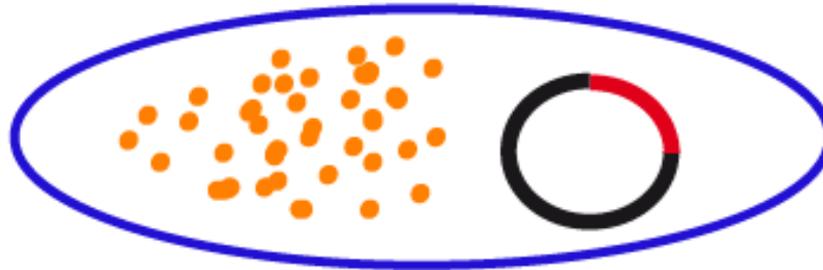


L'exemple des protéines recombinantes

Les étapes de la production

- Production

Protéine recombinante



Cellule hôte recombinée

L'exemple des protéines recombinantes

Pourquoi produire dans un autre organisme ?

- Obtenir une protéine isolée de son environnement
- Maîtriser ce qui est produit et comment
- Purifier facilement le produit
- Produire en quantité et quand on veut
- Transformer "à volonté"

L'exemple des protéines recombinantes

Objectifs de la production

En recherche

- **Acquérir des connaissances sur la protéine:**
 - Sa structure
 - Son activité
 - Ses interactions

L'exemple des protéines recombinantes

Objectifs de la production

Dans les autres domaines

- Eviter les contaminations sanitaires
- Travailler avec une molécule pure sans mélange
- Produire des protéines modifiées
- Pouvoir la reconnaître : traçabilité (TAG : *étiquette*)
- Connaître parfaitement l'innocuité de la molécule (allergie)



Organismes production

Procaryotes

- *Bactéries*

Eucaryotes

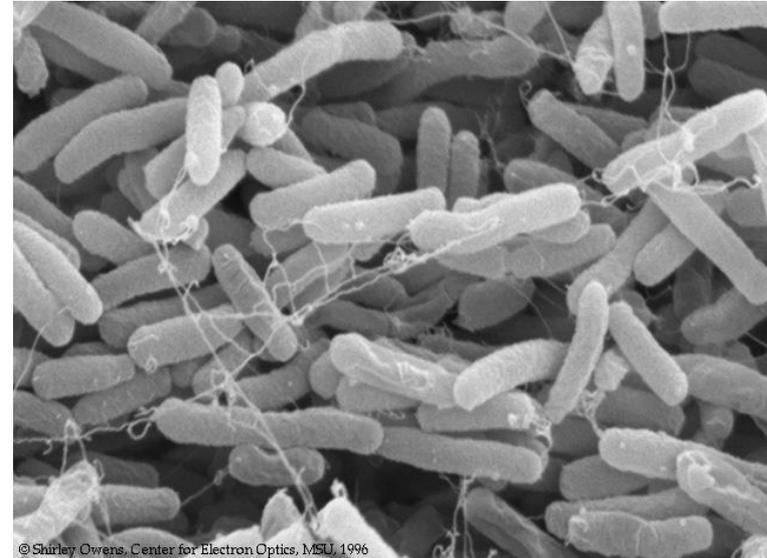
- Levures
- Cellules d'insectes / baculovirus
- Cellules de mammifères
- Champignons
- Plantes et animaux transgéniques

Organismes production

Bactéries

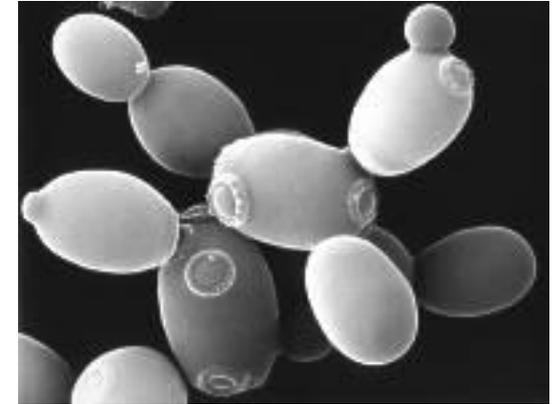
E. coli

- production moins chère
- Limité aux protéines simples
- Peu ou pas de modifications post-traductionnelles
- Utilisée en recherche et en production
- Autre type : *Bacillus subtilis*



© Shirley Owens, Center for Electron Optics, MSU, 1996

Organismes production



Levures

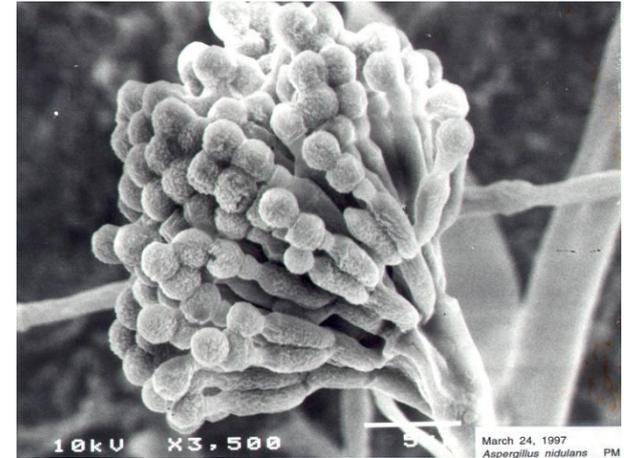
Saccharomyces cerevisiae

- Mêmes avantages que les bactéries
- Risques immunogènes élevés pour l'homme
- Modifications post-traductionnelles

- Autre type : *Pichia pasteuris*

Organismes production

Champignon



Ex Aspergillus nidulans

- Peu utilisé
- Protéines sécrétées
- Les modifications post-traductionnelles changent les propriétés pharmacologiques



Organismes production

Cellules d'insectes infectées par Baculovirus

Lignée de cellules de lépidoptère

- Production de protéines variées
- Utilisées surtout en recherche
- Bonnes modifications post-traductionnelles
- Protéine excrétée

Organismes production

Culture de cellules de mammifères

Cellule d'ovaire de Hamster chinois (CHO), cellules humaines...

- Système standard de production des protéines complexes de bonne qualité (anticorps)
- Rendement faible
- Coûts élevés



Organismes production

Plantes transgéniques

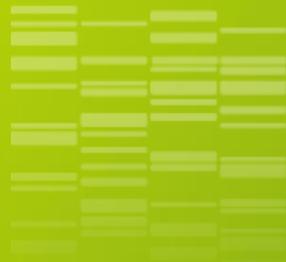
Tabac, maïs, orge...

- Production en très grande quantité
- Coût très faible
- Pas de risques de contaminations
- Nécessité d'humaniser les protéines

Animaux transgéniques

Chèvre, poulet, porc, vache...

- Permet de produire en grande quantité (lait)
- Protéines complexes et correctement glycosylées et repliées
- Coût élevé mais moins que les cultures cellulaires
- Risques élevés de contamination virale...



_05

Domaines d'applications et produits de la biotechnologie

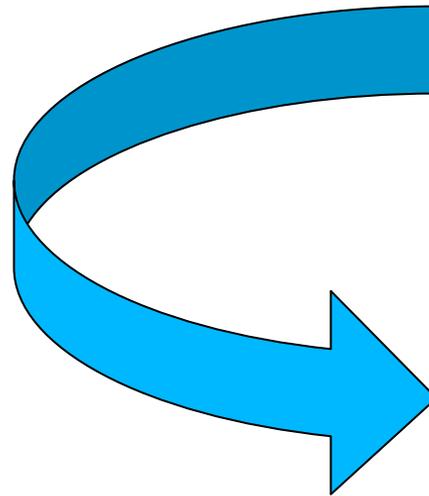
Les biotechnologies investissent le quotidien

Les domaines d'application

XXI^{ème} Les biotechnologies sont parmi nous

Recherche fondamentale
Recherche appliquée

Production de produits
Production de services



Consommateurs, Patients

Code couleur des domaines de la biotechnologie



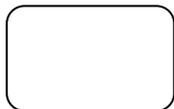
Agriculture, alimentation



Médecine, pharmacologie



Biotechnologies marines



Biotechnologies industrielles



Biotechnologies liées à l'environnement



Biotechnologies militaires, bioterrorisme

Agriculture - Alimentation

❖ PLANTES

❖ ANIMAUX

❖ MICROORGANISMES

❖ amélioration du rendement, de la qualité, de l'adaptation à l'environnement, de la résistance aux parasites et aux maladies



Agriculture - Alimentation

Technologies

- Utilisation du génie génétique
- Utilisation du clonage
(biotechnologie de la reproduction)
- Mutation dirigée
- Génie enzymatique
- Génie protéique
- Génie fermentaire

- ❖ OGM
- ❖ Sélection assistée par marqueurs génétiques
- ❖ Enzymes
- ❖ Additifs

Médecine



Technologies

- conception ou modification d'organismes pour produire des antibiotiques
- production de protéines recombinantes
- transformation de génomes
- puces à ADN, protéines marqueurs
- cultures de cellules souches
- cultures de tissus

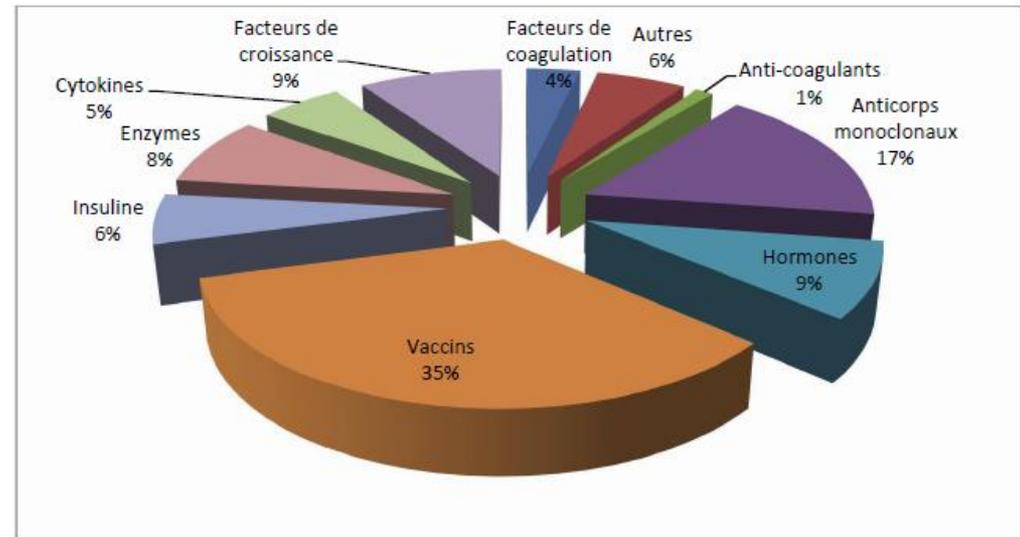




Médecine



- ❖ Vaccins
- ❖ Biomédicaments
- ❖ Protéines thérapeutiques ou diagnostiques
- ❖ Thérapies géniques,
- ❖ Bio-prothèses, bio-organes
- ❖ Bio-nanotechs
- ❖ Diagnostics génétiques



Classification pharmacologique des biomédicaments commercialisés en France en 2013 d'après Steffen, L. 2013.



Evolution de la part de médicaments obtenue par des biotechnologies

1988 : 1 % du marché

2003 : 15 % du marché



En 2016 : 7 des 10 principaux médicaments en valeurs seront issus des biotechnologies
(selon cabinet IMS Health)



Biotechnologie marine

Technologies

- Amélioration cultures d'algues en milieu confiné ou non
- Production de protéines recombinantes
- Transformation de génome
- Métagénomique
- Campagne de recherche d'extrêmophiles marins
- génie enzymatique

- ❖ **Biocarburant, algocarburant**
- ❖ **Traitement de cultures, amendement, activateur des défenses des plantes (éliciteur) ...**
- ❖ **Alimentation : production de protéines, de compléments alimentaires**



Biotechnologie industrielle



Technologies

- Production à l'échelle industrielle de produits issus d'organismes
- Culture de biomasse
- biochimie
- biocatalyse
- génie enzymatique
- génie fermentaire

❖ **Enzymes**

❖ **Huiles**

❖ **Biocarburants**

❖ **Biogaz**

❖ **Détergents**

❖ **Biopolymères, bioplastiques**

❖ **Biomatériaux**

Biotechnologie industrielle

Un exemple : la biotechnologie des enzymes dans l'industrie textiles



Biodé lavage (biobleaching)
Effet dé lavage style pierre ponce sans endommager les fibres,
moins énergivore, sans user les tissus



Désencollage du coton
Elimination des agents protecteurs des fibres
utilisés lors du tissage des fils de coton



Rouissage du lin
Séparation des tiges dures de la plante
et des fibres utiles du lin



Détergents
Nettoyage et élimination des tâches
y compris à températures basses

D'après AL. Hantson FPMs

Biotechnologies liées à l'environnement

- ❖ **Dépollution, traitement des eaux usées :**
bioremédiation (microorganismes) et phytoremédiation (plantes)

- ❖ **Etudes et préservation de la biodiversité, faune sauvage, études sur ethnophytopharmacie (diagnostics agents infectieux, analyses métagénomiques d'écosystèmes, identification génétique pour suivre l'évolution des populations)**

- ❖ **Architecture, Arts :**
 - ❖ lutte contre l'érosion *Myxococcus xanthus* produisant du CaCO_3
 - ❖ réparation béton *Bacilla filla* OGM (colle)



Biotechnologies liées à l'environnement

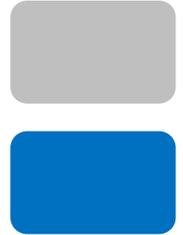
Bioremédiation, phytoremédiation : Dépollution par microorganismes ou plantes.

- ❖ Débute dans les années 1990
- ❖ Principe : utiliser la capacité d'un être vivant à se nourrir, à accumuler ou filtrer un composé indésirable afin de l'éliminer.
- ❖ Limites:
 - ❖ dissémination dans l'environnement d'organismes, atteinte à la biodiversité
 - ❖ parfois les produits issus de la dégradation sont eux aussi toxiques ou très dispersibles





Bioremédiation



- ❖ Utilise un ensemble de technique qui permettent d'augmenter la biodégradation :
 - ❖ Bioaugmentation : inoculation de microorganismes spécifiques
 - ❖ Biostimulation : favoriser le développement de population indigènes biodégradantes (apport de nutriments, modification des conditions du milieu...)

Biotechnologies liées à l'environnement

Bioremédiation

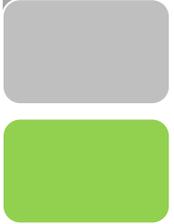
Sélection d'organismes adaptés à chaque molécule, ressources génétiques organismes extrêmophiles, biologie synthétique

Polluants	Organismes bioremédians
Nitrates	<i>Comamonas, Hyphomicrobium</i>
Phosphates	<i>Acinetobacter, Moraxella</i>
Pesticides	<i>Enterobacter</i>
Dioxines	<i>Brevibacterium</i>
Cyanure	<i>Thiobacillus, Rhizoctonia</i>
Composés soufrés	<i>Thiobacillus</i>
Caoutchouc	<i>Sulfolobus, Rhodococcus, Thiobacillus</i>
Huiles, graisses	<i>Pseudomonas, Xanthomonas, Bacillus</i>
Hydrocarbures	<i>Acinetobacter, Flavobacterium, Bacillus, Pseudomonas, Achromobacter, Arthrobacter</i>
Métaux lourds	<i>Saccharomyces, Rhizopus, Chlorella, Thiobacillus, Zoogloea</i>

Source : Biodepol'99

Biotechnologies liées à l'environnement

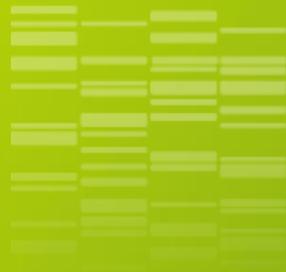
phytoremédiation



- ❖ Fixation dans la plante : métaux lourds (phytominage), radionucléides, polluants organiques
- ❖ Filtration : eaux usées
- ❖ Production d'enzymes capables de dégrader les polluants
- ❖ Exsudat radiculaire (mucilage)
 - ❖ permet la complexation de certains métaux lourds
 - ❖ Mycorrhizosphère aide à la fixation et à la transformation des polluants

Biotechnologies militaires

- ❖ Recherches souvent impliquées dans la lutte contre le bioterrorisme (en tout cas affichées comme telles)
- ❖ Etudes pour lutter contre la guerre biologique



_06

Biotechnologies et Brevets

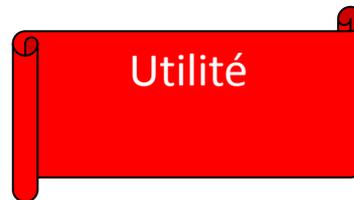
Brevets & biotechnologie

droit de propriété temporaire accordé par un office de brevet (national ou régional) sur dépôt de demande à un inventeur, lui permettant l'exploitation exclusive de son invention dans le ou les pays où le droit a été obtenu.

Durée moyenne 20 ans

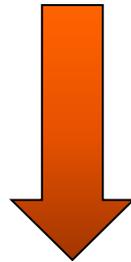


3 critères de brevetabilité



Brevets & biotechnologie

En théorie les substances et événements biologiques sont considérés comme des découvertes



~~BREVET~~

Brevets & biotechnologie

- ❖ EPO european patent office
- ❖ USPO USA patent office
- ❖ JPO Japan patent office

les produits naturels « purifiés » ne sont pas considérés comme des produits de la nature ou comme découverte et donc peuvent être brevetés



Des gènes ou des séquences partielles d'ADN (i.e. cDNAs, ESTs, SNPs).

- Les **protéines** encodées par ces gènes et leurs fonctions dans l'organisme.
- Les **vecteurs** utilisés pour transférer les gènes d'un organisme à un autre.
- Des **micro-organismes** génétiquement modifiés (cellules, plantes ou animaux).
- L'utilisation de **séquence génétique** ou de **protéine** qui inclut : les tests génétiques pour des maladies spécifiques ou de prédisposition à ces maladies; des médicaments développés sur la base des protéines et de leur activité biologique ; des applications utiles de fonctions de protéines.
- Des **formes de vie végétales et animales** (excluant l'humain).

BREVETS

Allez-Retour aux USA

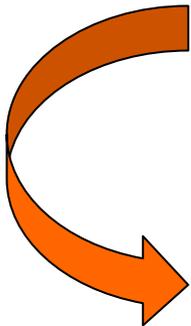
Etape 1 : expansion du système des brevets aux gènes humains qui ne fait pas l'unanimité au niveau international

Etape 2 : peur de voir les recherches académiques bloquées par les brevets

en 2000 décision US & GB de la mise à disposition publique et gratuite des données du séquençage humain afin de contribuer à l'avancée des recherches sur la santé humaine.

Mais aux USA toute forme de vie reste brevetable dans les conditions de nouveauté, de non-évidence, et d'utilité

Sauf l'être humain dans sa totalité grâce au 13^{ème} amendement qui interdit l'esclavage



Brevets & biotechnologie

L'Union européenne

1998 : Première directive du parlement européen sur la protection des inventions biotechnologiques

Les brevets européens ne sont pas délivrés pour :

- a) les inventions dont la publication ou la mise en oeuvre serait **contraire à l'ordre public ou aux bonnes moeurs**, la mise en oeuvre d'une invention ne pouvant être considérée comme telle du seul fait qu'elle est interdite, dans tous les États contractants ou dans l'un ou plusieurs d'entre eux, par une disposition légale ou réglementaire;
- b) **les variétés végétales ou les races animales** ainsi que les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux, cette disposition ne s'appliquant pas aux procédés microbiologiques et aux produits obtenus par ces procédés. »

Brevets & biotechnologie

L'Union européenne

1998 : Première directive du parlement européen sur la protection des inventions biotechnologiques

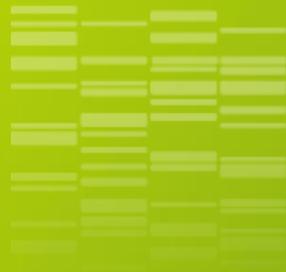
L'article 23quinquies du règlement **exclura spécifiquement** de la brevetabilité les procédés de **clonage des êtres humains**, les procédés de **modification de l'identité génétique germinale de l'être humain et l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales**.

L'article 23sexies précisera la situation du corps humain et de ses éléments, selon cet article :

« 1) **Le corps humain**, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, **ne peuvent constituer des inventions brevetables**.

(2) Un **élément isolé du corps humain** ou autrement produit par un procédé technique, **y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable**, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel.

(3) L'application industrielle d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène doit être concrètement exposée dans la demande de brevet.



_07

Ethique & biotechnologies

Ethique & Biotechnologies

Le paradoxe des biotechnologies

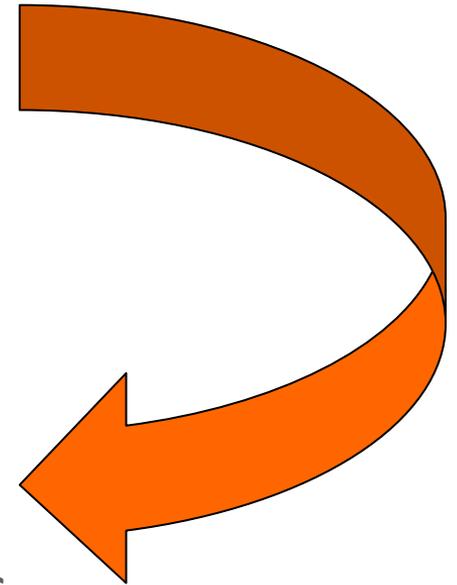
- ❖ Amélioration possible de la santé
- ❖ Economies d'énergie
- ❖ Energie durable
- ❖ Amélioration possible du confort
- ❖ Alternative à la fin des énergies fossiles
- ❖ Développement économique de nouvelles filières, de nouveaux emplois

Ethique & Biotechnologies

la société se questionne face aux Biotechnologies ?

- ❖ Touchent les être vivants y compris l'être humain
- ❖ Modifient les êtres vivants au cœur du génome, du phénotype
- ❖ Modifient des caractères héréditaires, et donc l'avenir
- ❖ Modifient notre appréhension de ce qui est naturel ou non
- ❖ Amenuisent la séparation entre le vivant et le non vivant

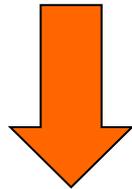
Besoin de réponses de la part des citoyens
mais aussi des gouvernements et décideurs



Ethique & Biotechnologies

France 1983

création du Comité consultatif national
d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
premier au monde



Missions : Le comité a pour mission de donner son avis sur les problèmes moraux qui sont soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé, que ces problèmes concernent l'homme, des groupes sociaux ou la société toute entière.

Ethique & Biotechnologies

Quelques avis rendus par le conseil national d'éthique :

- ❖ N°036 : Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique. Rapport. (1993-06-22)
- ❖ N°112 Une réflexion éthique sur la recherche sur les cellules d'origine embryonnaire humaine, et la recherche sur l'embryon humain in vitro (2010-10-21)
- ❖ N°117 : Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique. (2012-04-19)

Ethique & Biotechnologies

Généralisation des comités d'éthique ou des chartes :

- ❖ aux autres pays du monde
- ❖ à tous les établissements de recherche en France (CNRS, INRA, INSERM...)
- ❖ aux structures privées : exemple la Charte Ethique de France Biotech et de ses membres (association des entrepreneurs en sciences de la vie)

Ethique & Biotechnologies

Mise en place du haut conseil des biotechnologies en 2011

Structure gouvernementale dédiée spécialement aux biotechnologies

Emet obligatoirement un avis sur les demandes pour :

- ❖ cultures d'essai, d'utilisation ou de commercialisation d'OGM
- ❖ utilisation confinée d'OGM pour la recherche, le développement, l'enseignement ou la production industrielle
- ❖ expérimentation en champ ou mise en culture de plantes génétiquement modifiées ; mise sur le marché d'aliments génétiquement modifiés
- ❖ essais de vaccins vétérinaires obtenus par génie génétique
- ❖ essais de thérapie génique, etc.



Ethique & Biotechnologies

Le haut conseil des biotechnologies

formule en outre des avis généraux :

- ❖ en matière d'évaluation des risques pour l'environnement et la santé publique que peuvent présenter l'utilisation confinée ou la dissémination volontaire des OGM
- ❖ sur les protocoles et méthodologies d'observation nécessaires à la mise en œuvre de la surveillance biologique du territoire en ce qu'elle concerne les OGM
- ❖ sur toute mesure de nature à préserver l'environnement et la santé publique en cas de risque lié aux biotechnologies
- ❖ sur les impacts sociaux, économiques et éthiques des biotechnologies

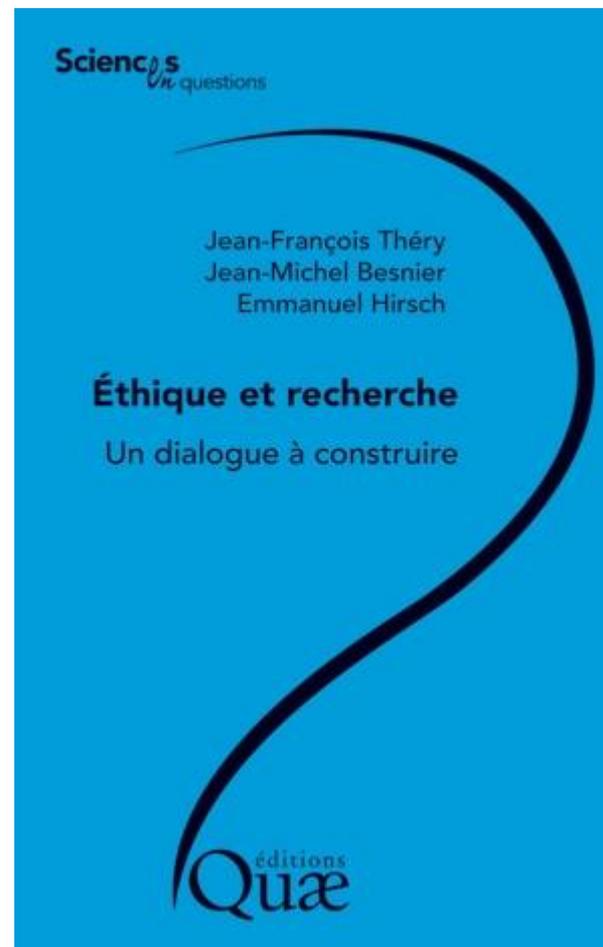
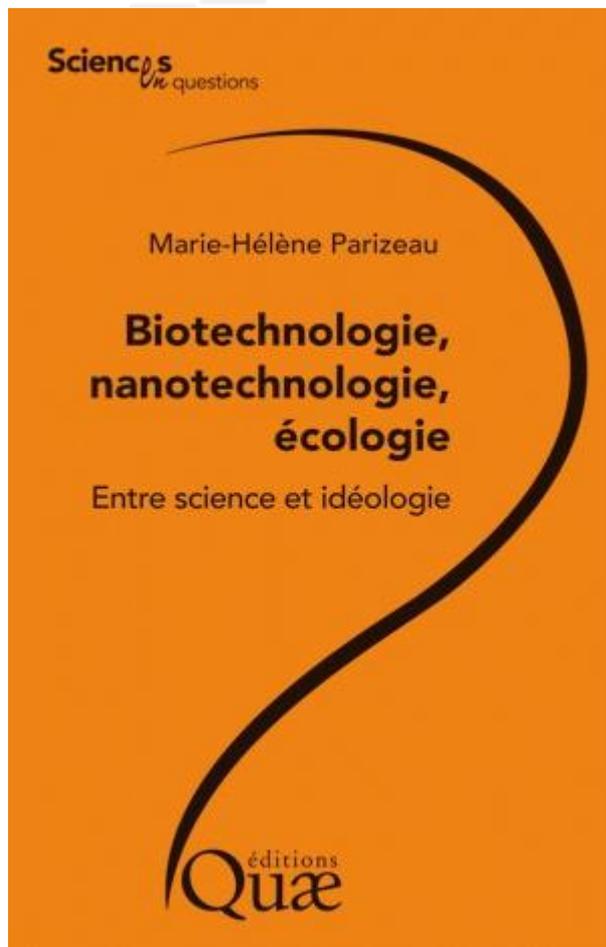


Ethique & Biotechnologies

Ethiques et biotechnologies : une question de frontières ?

- ❖ une frontière entre l'homme et l'animal
- ❖ une frontière entre l'homme et la machine
- ❖ une frontière entre l'homme et la chose

A lire pour aller plus loin



Bibliographie

Bibliographie

1. Joußen, N. *et al.* Resistance of Australian *Helicoverpa armigera* to fenvalerate is due to the chimeric P450 enzyme CYP337B3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **109**, 15206–11 (2012).
2. Synth, D. E., Sci, S. E. & Fique, E. Les biotechnologies au service de la dépollution et de la protection de l'environnement. (2006).
3. Joly, Y. Biotechnologies et brevets : le cas de la pharmacogénomique Yann Joly. *Lex Electronica* **10**, 1–134 (2005).
4. Gibson, D. G. *et al.* Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* **329**, 52–56 (2010).
5. Biotechnologie. Eurobaromètre spécial 341 / vague 73.1 – TNS Opinions et social (2010).
6. Perspectives d'avenir pour la biotechnologie. Rapport de l'OCDE, (2011).
7. J. Jaworski, Les biotechnologies au service de la durabilité industrielle : quelques clés. Rapport groupe de travail sur les biotechnologies. (2001).
8. Hantson, A-L. Les biotechnologies au service du développement durable. FPMs, Polytech, Mons, Belgique.
9. Barry, S. M. *et al.* Cytochrome P450-catalyzed L-tryptophan nitration in thaxtomin phytotoxin biosynthesis. *Nature chemical biology* **8**, 814–6 (2012).
10. Na, D. *et al.* Metabolic engineering of *Escherichia coli* using synthetic small regulatory RNAs. *Nature biotechnology* (2013).doi:10.1038/nbt.2461
11. Beuzekom, B. B. Van & Arundel, A. OECD Biotechnology Statistics 2009. (2009).