

Chapitre un : Introduction

1- Définition

La définition des Biotechnologies n'est pas simple. Ce terme se compose de « bio » du grec *bio*, vie, et « technologie », dérivé du grec *tekhnologia*, littéralement traite ou dissertation sur un art, notion qui a fait son apparition au XIXe siècle et qui désigne les études des outils et des techniques (du grec *techné* , art naturel). Les biotechnologies se réfèrent donc aux techniques qui ont pris sur la vie, avec l'objectif de la modifier, de l'apprivoiser. En réalité, les BT font leur apparition au moment où l'homme cueilleur-chasseur a commencé à se sédentariser et à utiliser le vivant à son profit. Elles sont nées avec la culture et l'élevage, lorsque l'homme a finalement commencé à intervenir sur la nature et à remodeler l'environnement dans lequel il se développait. Il s'agit donc de techniques très anciennes, mais qui aujourd'hui possèdent une puissance transformatrice sans précédent.

2- Evolution et origines des biotechnologies

La biotechnologie ne date pas d'hier, elle était déjà présente dans les sociétés primitives (élaboration de pain, de fromage, de vin, de bière, etc.). Le terme « biotechnologie », il a été inventé par Karl Ereky en 1919 pour décrire l'interaction entre la biologie et la technologie. Cependant, la biotechnologie n'est pas que biologie et technologie, il s'agit d'un effort multidisciplinaire mis en place par l'humanité depuis plus de 5 000 ans. Avec les débuts de la culture des plantes, de l'élevage des animaux, de l'élaboration de la bière ou du vin et de la production de fromage, c'était l'application des principes de la biotechnologie au sens large que l'on mettait en place.

2-1 Les domaines d'application de la biotechnologie

La biotechnologie est de nature pluridisciplinaire, Impliquant l'apport de :
Ingénierie , Informatique , Biologie cellulaire et moléculaire , Microbiologie , Génétique, Physiologie , Biochimie , Immunologie, Virologie, Technologie de l'ADN recombinant, Etc...

2-2 Evolution des biotechnologies au fil du temps

- **8000-2000 av. J.-C** domestication humaine du blé et la première culture de la pomme de terre. La biotechnologie utilise la levure pour lever du pain et pour fermenter la bière (Égypte).

- **500 av J.C** Premier antibiotique: Caillé de soja moisi (tofu) utilisé pour traiter les furoncles (Chine)

-**1797** découverte du premier vaccin: Edward Jenner prend du pus d'une lésion de la variole de la vache, l'insère dans une incision sur le bras d'un garçon.

-**1800**: innovation des protéines, 1833:isolement du premier enzyme.

- **1857**: Louis Pasteur propose que les microbes causent la fermentation. plus tard après, il mène des expériences soutenues la théorie des « germes responsables de la maladie »

Importance des ressources biologiques

Les ressources biologiques représentent un enjeu majeur pour au moins quatre raisons :

- Elles constituent un patrimoine, par leur richesse et leur diversité. Ce réservoir de gènes que constituent les collections doit être conservé et protégé.
- Elles sont un objet d'étude exigeant des conditions de recueil, de conservation et d'accessibilité rigoureuses.
- Elles soulèvent d'importantes questions juridiques, s'étendant au niveau international, et ne peuvent évidemment pas être considérées comme une simple marchandise, particulièrement en ce qui concerne la traçabilité et la biodiversité.
- Elles sont à l'origine d'innovations biotechnologiques en matière agroalimentaire et de santé.

3- Les enjeux actuels des biotechnologies

Les progrès des techniques et des connaissances en génétique moléculaire ont permis de développer des applications qui concernent chacun d'entre nous. Aujourd'hui, l'Homme est en mesure d'analyser ou de modifier le patrimoine génétique de n'importe quelle cellule, organisme ou espèce. Cela concerne en particulier son propre génome.

3-1 – Les organismes génétiquement modifiés, ou OGM

L'introduction d'un gène étranger dans un organisme receveur (transgénèse) ou bien la modification ciblée d'un gène naturellement présent permettent de faire acquérir à des cellules et donc à des organismes, des propriétés nouvelles. On qualifie ces organismes d'« organismes génétiquement modifiés » ou OGM.

a)Obtenir des OGM

- Le choix du gène à introduire (transgène) ou à modifier est motivé par la connaissance de son rôle et de l'effet escompté au niveau de l'OGM.
- Le transgène a été préalablement cloné, ce qui permet de construire *in vitro* un vecteur moléculaire capable de transformer des cellules et d'y faire exprimer la séquence codante transgénique.

- Pour transformer des cellules, on leur injecte la « construction moléculaire », soit par micromanipulation, soit en utilisant un champ électrique intense, soit, en utilisant un vecteur plasmidique ou viral.
- La reconstitution d'un organisme entier à partir des cellules transformées fournit un OGM capable de transmettre le transgène si celui-ci est présent dans les cellules germinales (cas des animaux) ou même somatiques (cas des végétaux).
- On reconstitue un OGM végétal à partir d'un cal issu de cellules transformées. La production de Drosophile transgénique se fait par transformation directe de l'embryon par une construction moléculaire. Une façon de produire un Mammifère transgénique est d'agréger des cellules transformées à un très jeune embryon obtenu *in vitro* puis à réimplanter cet embryon dans une « mère porteuse ».

b) De multiples applications

- Le domaine végétal oriente les utilisations des OGM vers deux directions : amélioration des qualités agronomiques (résistance à des agents infectieux ou à des ravageurs) et synthèse de molécules intéressantes pour l'Homme (« alicament »).
- Le domaine animal porte principalement sur des applications médicales, même si des effets sont actuellement recherchés chez des animaux d'élevage.
- Le domaine, plus traditionnel, de la microbiologie s'appuie aussi sur les OGM pour la production de protéines, souvent humaines, utiles à l'Homme : hormone de croissance, insuline, interféron.

c) Un débat de société

- Les modifications génétiques inquiètent de nombreuses personnes qui voient dans les OGM des risques de dispersion par transfert de gènes et une menace sur la biodiversité et l'environnement. Les consommateurs peuvent aussi appréhender de consommer des OGM ou des animaux nourris avec des OGM.
- Les soucis des chercheurs (mais aussi des décideurs politiques, des industriels et des législateurs) d'informer le public tend peu à peu à réduire ces craintes, mais le débat reste ouvert.

4 – Prévision et diagnostic en génétique humaine

4-1 La trisomie 21

- Le risque qu'un fœtus soit atteint de trisomie 21 augmente considérablement avec l'âge maternel. C'est pourquoi une amniocentèse suivie d'un caryotype est systématiquement proposé à la femme enceinte à partir de 38 ans.
- De plus, toutes les femmes, quel que soit leur âge, se voient proposer un dosage sérique de protéines dont les concentrations peuvent être anormales en cas de trisomie 21.
- Si le risque que le fœtus soit atteint de cette anomalie chromosomique est élevé, une amniocentèse suivie d'un caryotype est proposée.

- Néanmoins, l'échographie reste la technique la plus efficace (mais plus tardive) pour détecter les anomalies fœtales. Dans ce cas, un diagnostic sera proposé aux parents.

4-2 Les maladies géniques

Dans le cas de maladies géniques, il n'est possible de calculer le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint que dans certaines conditions :

- Pour une maladie autosomique récessive comme la mucoviscidose, lorsqu'il y a déjà eu naissance d'un enfant atteint, le risque est égal à $\frac{1}{4}$.
- Pour une maladie liée au sexe (myopathie de Duchenne ou hémophilie), lorsqu'il y a naissance d'un premier garçon atteint ou lorsqu'il y a suspicion de l'état conducteur de la mère par la connaissance de la généalogie, le risque est nul pour une fille et égal à $\frac{1}{2}$ pour le garçon.
- Pour une maladie autosomique dominante, l'un des deux parents étant atteint, le risque est égal à $\frac{1}{2}$.

4-3 Les diagnostics

- Un diagnostic prénatal peut être réalisé si le risque d'une maladie génétique est élevé.
- Les chromosomes ou l'ADN fœtal proviennent de cellules amniotiques en suspension dans le liquide ponctionné par amniocentèse (vers les 16^e ou 17^e semaines de grossesse) ou de cellules du trophoblaste obtenues par biopsie (vers les 11^e ou 12^e semaines).
- Un diagnostic pré-symptomatique peut être réalisé sur l'enfant ou l'adulte, notamment pour les maladies qui se manifestent plus tardivement au cours de la vie comme la chorée de Huntington.

5 – La thérapie génique somatique

Cette nouvelle technique consiste à modifier l'information génétique des cellules d'un tissu afin de corriger les effets d'un allèle pathologique.

5-1 Les techniques

- Le plus souvent, l'allèle pathologique est un allèle déficient. Le principe consiste alors à introduire un allèle fonctionnel dans des cellules cibles, judicieusement choisies : celles des tissus impliqués dans la pathologie. L'allèle « correcteur » s'y exprime et atténue ou supprime l'état pathologique.

- L'allèle correcteur peut être transféré dans des cellules qui ont été prélevées sur le patient et mises en culture. Une fois transformées et sélectionnées, ces cellules sont réintroduites dans l'organisme : c'est la thérapie génique *ex vivo*.
- L'allèle correcteur peut être transféré directement dans l'organisme, on appelle cette technique la thérapie génique *in vivo*. L'ADN est injecté dans les tissus du patient grâce à des vecteurs conçus pour permettre à l'allèle fonctionnel de s'intégrer dans le génome des cellules et de s'y exprimer. Des vecteurs comme les virus ou les liposomes sont à l'étude mais aucune application n'a encore été testée avec un succès total.

2) Les problèmes rencontrés

- Une des difficultés de la thérapie génique est d'obtenir un vecteur permettant un transfert efficace et stable sans toxicité pour le patient. Une autre difficulté majeure est l'identification et l'accessibilité des cellules cibles.
- La thérapie génique somatique pose moins de problèmes éthiques car la modification du génome n'affecte que le patient, et non sa descendance... donc sans effet sur l'espèce. Au contraire, la thérapie germinale entraîne des modifications des cellules reproductrices. Elle est réalisée sur les animaux mais n'est pas autorisée chez l'Homme.

6- Définition des Biotechnologies vertes, blanches et rouges

6-1- Les biotechnologies vertes

Les termes biotechnologie verte (BV) et biotechnologie des plantes sont des synonymes qui désignent, dans leur sens le plus large, l'utilisation de méthodes modernes telles que la culture de tissus et la sélection assistée par marqueur (SAM) pour l'amélioration des plantes. Dans un sens plus étroit, ces termes renvoient à l'emploi de la biotechnologie pour modifier le patrimoine génétique d'une plante cultivée. C'est précisément sur ce domaine, le plus controversé de la BV, que se concentrent ces directives. (planche 1 Amélioration du chou)

Les biotechnologies vertes s'appliquent aux domaines de l'**agriculture** et de l'**agroalimentaire**.

a) La biotechnologie verte aujourd'hui et demain dans les pays en développement

Aujourd'hui, la culture de plantes génétiquement modifiées (PGM) dans les pays en voie de développement se limite principalement à des variétés de soja, de maïs, de canola et de coton, dotées de gènes tolérants aux herbicides et résistants aux maladies.

De nombreux pays voient la modification génétique de plantes de culture comme un moyen de réaliser leurs objectifs de développement agricole, pour autant que cette technologie contribue à réduire la faim et la malnutrition et à promouvoir les capacités techniques locales.

b) Avantages et inconvénients

Les avantages sont l'**amélioration d'espèces végétales d'intérêt économique**, l'amélioration de la **productivité** de l'agriculture et la fabrication de nouveaux produits par les plantes, comme par exemple des **molécules thérapeutiques** ou des **sources renouvelables d'énergie**. L'ingénierie génétique végétale peut entre autres procurer aux plantes des propriétés de **résistance** à la sécheresse, aux pesticides, aux herbicides ou à des insectes nuisibles et améliorer leur système racinaire.

Les organismes génétiquement modifiés (OGM) sont devenus le point de mire d'un **débat social, politique et scientifique** qui entraîne de nombreuses interrogations : avec leur résistance accrue aux maladies et aux stress environnementaux, les OGM vont-ils **perturber l'écosystème** ? Leur contact sera-t-il **bénin ou polluant** ? La **biodiversité** sera-t-elle mise en péril et les **variétés traditionnelles** seront-elles supplantées par les variétés génétiquement modifiées ?

6-2- Les Biotechnologies Rouges

Les biotechnologies rouges concernent les domaines de la santé (humain et vétérinaire), du médicament, du diagnostic, de l'ingénierie tissulaire ainsi que le développement de procédés génétiques ou moléculaires ayant une finalité thérapeutique. C'est dans cette catégorie que les efforts les plus importants ont été entrepris. On a estimé, en 2010, 80 % des nouveaux médicaments seront issus, directement ou indirectement, des biotechnologies modernes, ce qui explique l'engouement des industriels et des financiers, en particulier aux États-Unis. C'est aussi dans cette catégorie que les biotechnologies utilisant les cellules souches embryonnaires, les techniques du clonage et les outils de diagnostic génétique posent de redoutables questions d'éthique et imposent des limites d'emploi.

- Outil de la Biotechnologie Rouge

Grâce aux outils du génie génétique et à la connaissance du génome humain, on obtient de nombreuses informations permettant d'identifier des cibles moléculaires nouvelles qui sont d'une grande importance dans l'approche thérapeutique des pathologies humaines ou animales. On peut estimer entre 5 000 et 10 000 le nombre de ces cibles potentielles, alors que, aujourd'hui, seules moins de 500 d'entre elles sont exploitées. Repérer dans cette abondance les plus pertinentes représente un véritable défi. L'usine cellulaire, qu'elle soit bactérienne ou eucaryote, se révèle d'une

remarquable efficacité, capable de fabriquer, de manière plus ou moins fidèle, des molécules ou des substances qu'aucun chimiste ne pourrait synthétiser.

6-3- Les biotechnologies Blanches

les biotechnologies blanches (aussi appelées biotechnologies de l'industrie ou biotechnologies industrielles) constituent une catégorie particulière de biotechnologies. Elles sont relatives aux procédés industriels. Leur ambition est de produire durablement des substances biochimiques, des biomatériaux et des biocarburants à l'échelle industrielle et à partir de ressources renouvelables.

a) Les biotechnologies blanches, des biotechnologies anciennes

Dans l'Antiquité déjà, on utilisait des levures pour l'élaboration de bières et les enzymes contenues dans des excréments d'animaux pour le tannage des peaux. Plus récemment, le génie biochimique a permis d'exploiter des micro-organismes pour produire des composés chimiques ou biologiques. Par ailleurs, les découvertes en génétique n'ont fait qu'accélérer les développements.

b) Exemple de biotechnologies industrielles : la biocatalyse

Parmi les procédés mis en œuvre par les biotechnologies blanches figure l'utilisation d'enzymes - des protéines produites par tous les organismes vivants comme catalyseurs de réaction chimiques. Contrairement aux catalyseurs chimiques, les enzymes sont relativement peu énergivores et agissent dans le respect de l'environnement, notamment dans le secteur de la fabrication du papier ou de la production de détergents.

c) Biotechnologies blanches et fermentation

Certains micro-organismes, comme les levures ou les bactéries, sont capables de transformer des substances organiques (sucres, huiles, etc.) en une large gamme de produits. Ainsi, par exemple, certaines bactéries utilisent le sucre du maïs comme combustible pour réaliser leurs processus cellulaires. Il en découle un sous-produit polymère, un bioplastique, en somme.

7- Les produits type de la Biotechnologie

Les biotechnologies permettent de créer globalement les mêmes choses que les autres technologies (mécanique à l'échelle humaine, micro et nanotechnologies) : des **matériaux**, des **systèmes** (mécaniques, optiques, hydrauliques...) et des **technologies de l'information et de la communication** (unités de traitement, de communication, de mémoire ou d'interface).

7-1- Des matériaux

On pense évidemment à des matériaux biologiques et même la **création d'espèces vivantes** nouvelles, mais les protéines peuvent également créer des matériaux non biologiques (c'est déjà ce qui se passe dans l'ostéogénèse lors de la création de la matrice minérale de l'os en calcium). La production des matériaux biologiques et d'organismes vivants sont parmi les premières applications des biotechnologies :

- Les médicaments et la santé
- L'alimentation humaine et animale
- L'agriculture et l'élevage
- Les cosmétiques
- Le luxe biotech : restauration d'œuvres d'art (par exemple les Nymphéas de Monet restaurées par des enzymes)
- Les enzymes et les autres intermédiaires chimiques
- L'énergie : réduction de la consommation et production de biomasse pour produire de la bioénergie
- L'environnement : réduction ou retraitement des déchets, assainissement de l'air ou de l'eau
- Les matières premières (matériaux passifs)

7-2- Des systèmes mécaniques, optiques...

On sait déjà par exemple réaliser des robots marcheurs bipèdes avec des brins d'ADN, la bioluminescence s'intéresse à des propriétés optiques particulières du vivant...

7-3- Des Technologies de l'information et de la Communication (TIC)

Les laboratoires travaillent sur de la **mémoire ADN** mais également à l'utilisation de l'assemblage de chaînes de nucléotides de l'ADN pour faire des calculs parallèles (type voyageur de commerce) à l'aide de la traduction de l'ARN en protéine en fonction des substances présentes dans la cellules (fonctions logiques du type : si A et >B ou C sont présents alors l'ARN est traduit) .

Quelques exemples des produits types des biotechnologies

1- La production d'une huile de tournesol alimentaire

Le tournesol est considéré comme la première plante annuelle cultivée spécifiquement pour son huile. La production mondiale est d'environ 27 millions de tonnes et la France se place au

premier rang des producteurs européens avec une production de 1.9 millions de tonnes. La nécessité de produire des huiles à des fins alimentaires préservant la santé justifie nos recherches entreprises dans ce secteur important.

1-1 Qu'est-ce qu'une huile de bonne qualité ?

Comme toutes les huiles végétales, l'huile de tournesol renferme des acides gras dont l'acide oléique. La composition de l'huile chez les variétés classiques dépend principalement du génotype. On parle de « **génotype oléique** » de tournesol lorsque la teneur en acide oléique dans l'huile dépasse 75%. L'acide oléique possède des qualités nutritionnelles contribuant au bon équilibre de l'alimentation. L'huile de tournesol oléique entre dans la composition des huiles de table. Une huile riche en acide oléique est moins susceptible à la dégradation par oxydation, elle est d'aussi bonne qualité que l'huile d'olive. De plus, sa bonne stabilité la rend plus propre à la cuisson, et justifie qu'on la recommande pour les fritures.

1-2 L'amélioration de la qualité de l'huile de tournesol

Le point de départ de cette amélioration consiste d'un croisement entre les génotypes oléiques et des variétés d'intérêt agronomique à faible teneur. Il existe deux méthodes principales :

La méthode classique : qui consiste à sélectionner des génotypes riches en acide oléique (O) et à les croiser avec des génotypes d'intérêt agronomique (A) (**Figure 1**). L'hybride F1 est croisé avec A afin de former la première génération de « Back cross » (BC1). Les plantes BC1 sélectionnées pour les caractères de A et riches en oléique sont croisées à nouveau par « A » pour former les BC2. Après 5 générations de BC on obtiendra une nouvelle lignée « A » enrichie en acide oléique. Cette méthode est basée sur la sélection par analyse chimique et sur observation des caractères agronomiques.

La méthode biotechnologie assistée par marqueur : elle est basée sur le marquage moléculaire, venant soutenir la méthode classique de sélection. En utilisant cette méthode, on peut sélectionner plus facilement les recombinaisons pour accumuler dans un même génotype des gènes ou segments chromosomiques favorables. Elle permet donc de surmonter des problèmes rencontrés avec la méthode classique, de gagner en temps et en précision (**Figure 2**)

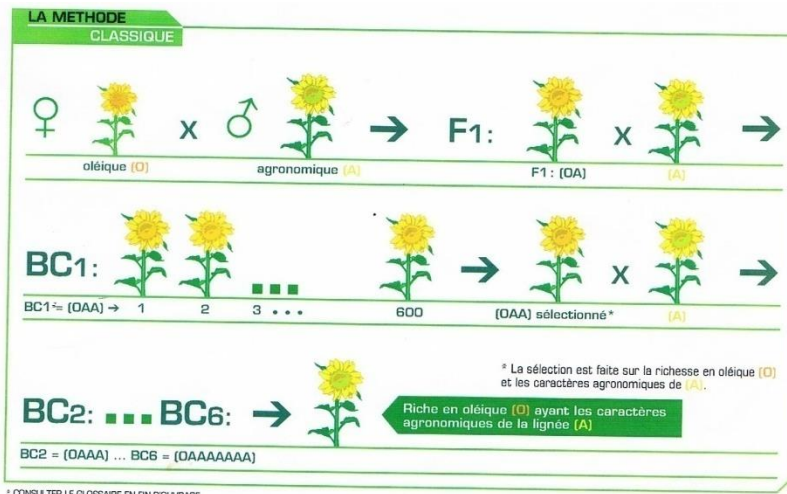
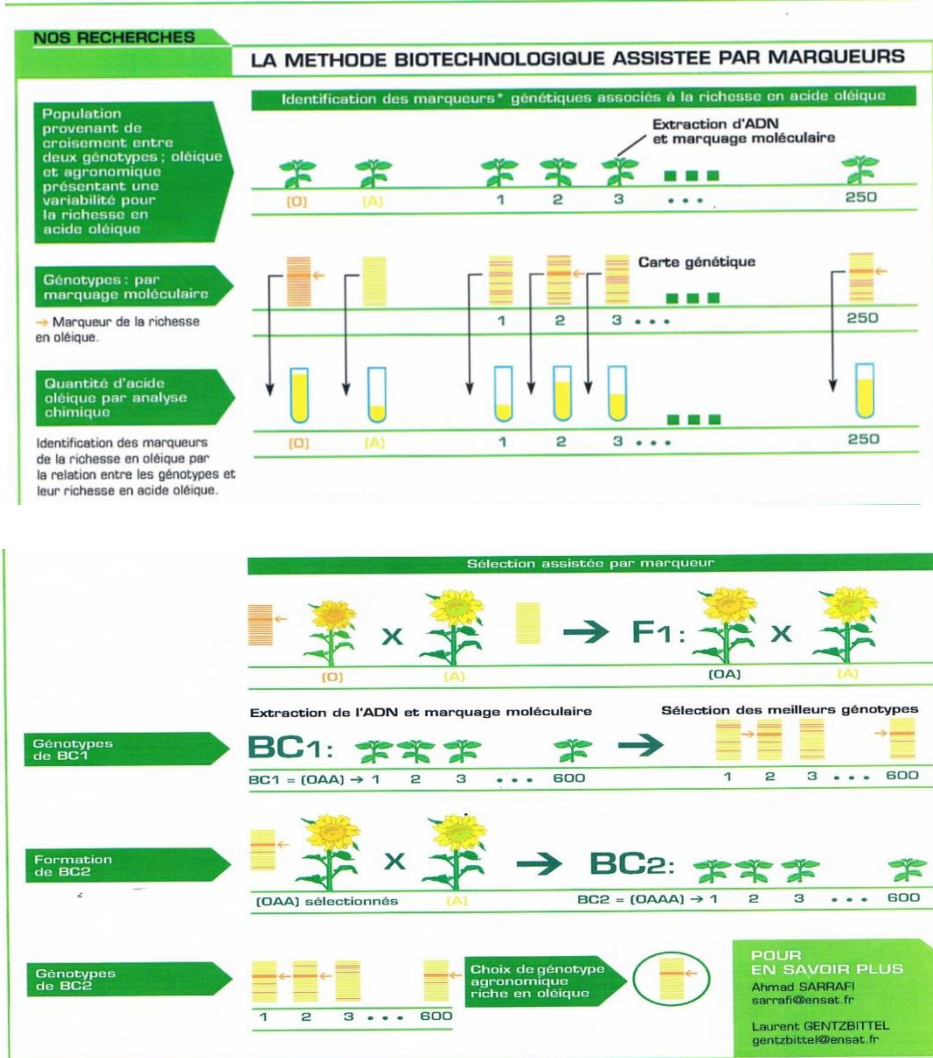


Figure 1 : La méthode classique de l'amélioration du tournesol



2- Combustibles et produits organiques comme alternative au pétrole

Le pétrole est une matière première non renouvelable, ce qui signifie que son usage incontrôlé ou croissant est limité. La biotechnologie utilisant quant à elle des matières renouvelables, son usage contrôlé peut s'étendre à l'infini. En cas d'épuisement du pétrole, la biotechnologie peut donc apporter deux solutions :

- d'une part, de nouveaux combustibles et,
- d'autre part, une source alternative de produits organiques.

L'utilisation des déchets de la fabrication du sucre de canne pour obtenir de l'alcool est un exemple de procédé entraînant des économies d'énergie.

Le méthane, issu de la fermentation des déchets agricoles (biogaz), est un autre combustible potentiel issu de la biotechnologie. Il s'agit là d'une biotechnologie facilement adaptable à des sociétés agricoles ne disposant pas de grandes ressources.

Le combustible biotechnologique le plus sophistiqué et peut-être le plus recherché est l'hydrogène dérivé de la biophotolyse de l'eau. Cette technologie est basée sur l'association de la capacité photosynthétique de la chlorophylle des cellules végétales et l'activité d'hydrogénase d'un enzyme d'origine bactérienne. Les grands avantages de ce combustible dérivé de l'eau est qu'il ne produit pas de pollution lorsqu'il brûle et que son réactif original se régénère. Malheureusement, cette technique est encore à l'étude.