

DOSSIER DE PRESSE

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

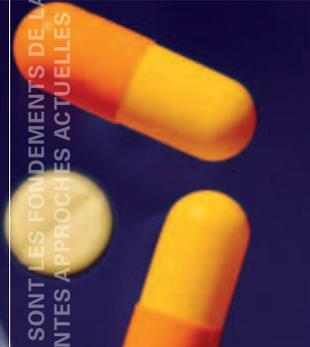
ORIGINES, APPLICATIONS ET PROMESSES

QUELS SONT LES FONDEMENTS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE ?
APPLICATIONS

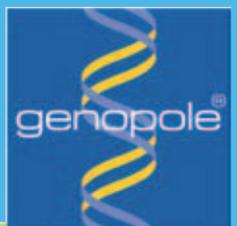
QUELS SONT LES FONDEMENTS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE ?
LES DIFFÉRENTES APPROCHES ACTUELLES

LES Outils DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE
LES ENJEUX DE DEMAIN

DÉFINITION ET TERMINOLOGIE
LES Outils DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE
LES ENJEUX DE DEMAIN



7 décembre 2010



RÉUSSIR ENSEMBLE EN BIOTECHNOLOGIES

→ SOMMAIRE

03	La biologie de synthèse en bref
04	Quelques repères historiques
05	Définition et terminologie
05	Quels sont les fondements de la biologie de synthèse?
07	Les outils de la biologie de synthèse
08	Les différentes approches actuelles
09	Les applications
12	Les enjeux de demain
14	Anticiper les débats sociétaux
15	Genopole® et Biologie synthétique
16	Liste des acteurs du bioparc Genopole® en biologie de synthèse
17	Interviews
19	Fiches laboratoires et entreprises
25	Glossaire



LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE EN BREF

... La biologie de synthèse est une science émergente à la frontière de la biologie, des mathématiques, de l'informatique, de la physique et de la chimie. Elle s'appuie sur les progrès réalisés ces dernières décennies par les biotechnologies, en particulier séquençage et synthèse d'ADN, et sur les méthodes des sciences de l'ingénieur, pour dérouler une procédure en étapes successives de modélisation mathématique, simulation informatique, réalisation biologique et validation.

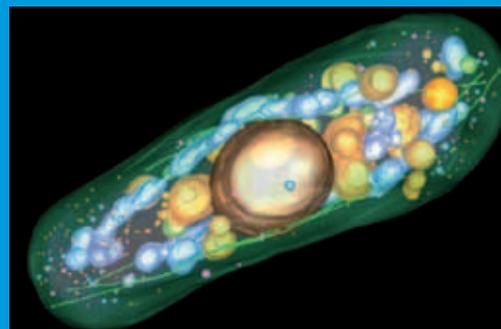
Par cette approche méthodique, la biologie de synthèse conçoit puis construit des systèmes biologiques plus ou moins complexes, reproduisant le comportement des systèmes naturels ou dotés de fonctions nouvelles, absentes dans la nature ou encore inconnues. Ces nouveaux systèmes permettront de progresser dans la connaissance du vivant et devraient déboucher sur des applications majeures.

La biologie de synthèse est une science nouvelle, qui se distingue du génie génétique classique par sa méthodologie systématique, originale en biologie, par la complexité des systèmes qu'elle crée, en comparaison d'un ou de quelques gènes transférés par génie génétique, et par la construction de novo de séquences d'ADN.

La biologie de synthèse regroupe actuellement trois démarches scientifiques différentes, la construction de composés élémentaires d'ADN destinés à être assemblés, la synthèse de génomes complets et la reproduction de cellules rudimentaires.

Des applications de la biologie de synthèse voient le jour actuellement, en particulier dans le domaine médical. Elles concernent aussi l'énergie, les matériaux, l'agro-alimentaire ou l'environnement et devraient représenter un marché considérable.

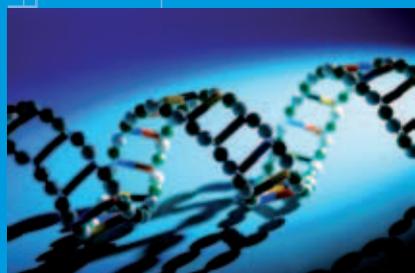
Les Etats-Unis montrent une avance en biologie de synthèse, mais l'Europe, et en particulier la France, affichent clairement la volonté de se positionner scientifiquement dans ce domaine. En France, Genopole® représente un des groupements les plus importants de laboratoires et d'entreprises spécialisés en biologie de synthèse.



QUELQUES REPÈRES HISTORIQUES



1912	Création de la terminologie « biologie synthétique » par Stéphane Leduc à partir de sa perception même de la biologie, qui selon lui doit « être successivement descriptive, analytique et synthétique » (même si sa théorie physico-chimique de la vie se révélera fausse).
1953	Établissement par Watson, Crick et Wilkins de la structure physique de l'ADN , support de l'information génétique.
1967	Achèvement du déchiffrement du code génétique .
1972	Première expérience de transfert de gène chez la bactérie <i>Escherichia coli</i> .
1978	Découverte par Arber, Nathans et Smith des enzymes de restriction , capables de « couper » les molécules d'ADN en des sites précis ; W. Szybalski entrevoit déjà dans cette découverte l'ère de la biologie de synthèse : « Nous allons concevoir les nouveaux éléments de contrôle et ajouter ces nouveaux modules aux génomes existants, ou bien construire entièrement de nouveaux génomes. Ce sera un champ d'extension illimité pour fabriquer des circuits mieux contrôlés et des organismes synthétiques ».
1990	Création par Tom Knight (MIT, Massachusetts Institute of Technology) du concept de BioBrick puis d'une base de données regroupant ces séquences d'ADN fonctionnelles.
2000	Publications dans <i>Nature</i> des travaux pionniers de 3 équipes, qui démontrent qu'il est possible de concevoir puis d'intégrer dans des bactéries des systèmes de régulation complexes (Elowitz & Leibler, 2000; T. S. Gardner et al., 2000; Becskei & Serrano, 2000).
2002	Première synthèse du génome fonctionnel d'un virus par l'équipe de Wimmer (Université de Stony Brook).
2004	Premier congrès international de Biologie Synthétique , Synthetic Biology 1.0, au MIT.
2008	Synthèse complète d'un génome bactérien (<i>Mycoplasma genitalium</i>) par l'équipe de Gibson (J. Craig Venter Institute)
2010	Création de la première bactérie comportant un génome entièrement synthétisé , <i>Mycoplasma mycoides</i> JCVI-syn1.0, dite « Synthia », par le J. Craig Venter Institute. Le génome a été incorporé dans une bactérie d'une espèce proche <i>Mycoplasma capricolum</i> .



DÉFINITION ET TERMINOLOGIE

... Dans « biologie de synthèse », il faut entendre le terme « synthèse » dans son sens premier de « formation au moyen d'éléments », et non dans son sens biologique de production de matière organique (« biosynthèse »). La biologie de synthèse ou biologie synthétique consiste à utiliser notre connaissance et notre compréhension des systèmes biologiques pour concevoir, puis réaliser des systèmes complexes nouveaux, dotés ou non de fonctions absentes dans la nature.

Cette démarche en étapes successives de conception – réalisation, propre aux sciences de l'ingénieur, conduit à trouver aussi la biologie de synthèse sous l'expression d'ingénierie de la biologie.

Il faut signaler qu'un article paru dans *Nature* en décembre 2009 sous le titre « What's in a name ? », interrogeant 20 experts sur leur définition de la biologie synthétique, présente une diversité dans les réponses révélant à quel point il s'agit d'un vaste domaine, dont les limites ne sont pas encore complètement établies.



QUELS SONT LES FONDEMENTS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE ?

... La biologie de synthèse est née dans les années 2000, grâce à une évolution à la fois conceptuelle et technologique de la biologie.

ORIGINE CONCEPTUELLE

... Il est probable que la biologie synthétique, science encore émergente, représentera un véritable bouleversement de la biologie et de ses applications. Mais cette évolution de la biologie est-elle tout à fait inattendue ?

Elle est en fait le fruit d'une logique scientifique, dans laquelle après avoir décrit pendant des siècles le monde vivant, les biologistes ont cherché à disséquer les phénomènes biologiques, c'est-à-dire les analyser pour en comprendre le fonctionnement. La biologie moléculaire et le génie génétique, nés il y a 40 ans, ont fait de la biologie une science explicative. L'analyse biologique a ensuite changé d'échelle lorsque, plus récemment, se sont développées les méthodes de biologie dites à grande échelle ou « omiques ».

Génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique sont de puissants outils pour donner une image globale des systèmes, par l'étude de l'ensemble du génome d'une espèce, de l'ensemble des protéines synthétisées par un organisme, l'ensemble des métabolites produits... Ces techniques génèrent une abondance d'informations qui peuvent alors alimenter des modèles. C'est l'objet d'une nouvelle approche de la biologie, la « biologie systémique et intégrative », dont le but est de déterminer précisément les interactions entre gènes, protéines, biomolécules en général, afin de comprendre la logique du vivant et de parvenir à une vision dynamique des systèmes biologiques, dans le temps et dans l'espace.

Le développement actuel de la biologie systémique a ouvert naturellement la voie à la volonté de reconstruire des systèmes biologiques, basés sur l'existant mais dont les propriétés peuvent être contrôlées, dans le but d'en améliorer la compréhension, mais aussi de concevoir des systèmes utiles aux applications humaines.

ORIGINES BIOTECHNOLOGIQUES

... Même si la construction complète d'unités cellulaires entre dans le concept de la biologie de synthèse, l'essentiel des travaux actuels concerne la synthèse de portions fonctionnels d'ADN, voire la reconstruction de génomes. En effet, même si l'ADN ne constitue qu'une petite partie des constituants cellulaires, il porte l'ensemble des informations nécessaires au fonctionnement de chaque cellule et même de l'organisme entier, et dicte les caractéristiques de cet organisme. Chaque individu est unique car son génome, dans sa constitution précise, est unique. Les technologies de l'ADN sont donc une base essentielle de la biologie synthétique.

Depuis 1994, où Avery, McLeod et McCarty découvraient le rôle de l'ADN, 1953 où Watson, Crick et Wilkins établissaient sa structure en double hélice, puis 1967, où le code génétique avait enfin été déchiffré, les progrès des biotechnologies se sont avérés prodigieux. La génétique a fait des pas de géant grâce aux techniques de biologie moléculaire :

- la découverte dans les années 70 des enzymes de restriction permet de découper l'ADN en fragments selon des instructions précises et d'envisager déjà le clonage des fragments obtenus ;

- la séquence des fragments d'ADN peut être déterminée avec l'invention de la technique de séquençage dans la deuxième moitié des années 70 ;

- le transfert de gènes est maîtrisé dans les bactéries au début des années 70 ;

- l'invention de l'amplification génique (PCR, Polymerase Chain Reaction) dans les années 80, par une succession de cycles de multiplication des fragments d'ADN, permet de produire une séquence d'intérêt en grande quantité ;

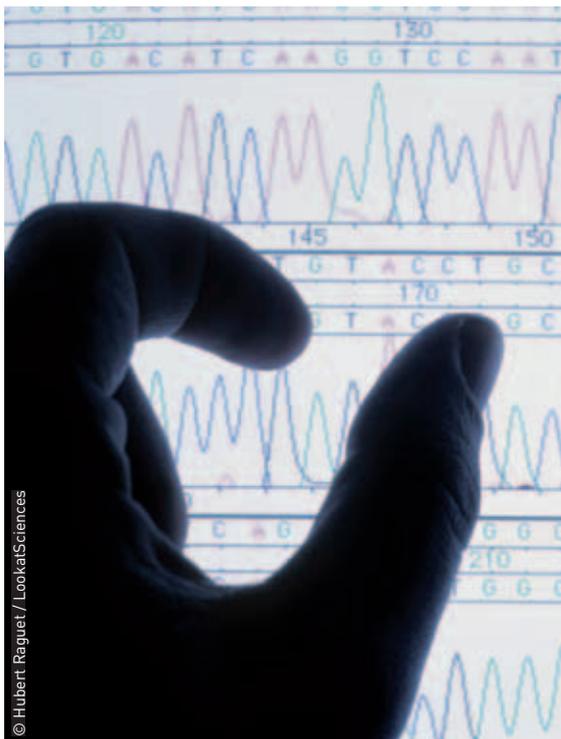
- la synthèse de séquences d'ADN déterminées devient possible dans les années 90.

Les progrès en fiabilité, rapidité et coût réalisés dans la dernière décennie pour les deux méthodes-clés, séquençage et synthèse d'ADN, constituent le socle technologique de la biologie de synthèse. Si, en 1977, il fallait plusieurs heures pour lire chaque unité (chaque nucléotide, existant sous 4 formes différentes, identifiées par les 4 lettres A, T, G, C) d'une séquence d'ADN avec un coût de 0,1 \$ par lettre, il ne faut plus en 2010 que 24 h et 1730 \$ (0,00000058 \$ par lettre) pour les 3 milliards de lettres du génome humain ! Quant à la synthèse d'ADN, elle coûte actuellement moins de 0,5 € par base.

UNE ÉVOLUTION DES ATTENTES DES BIOLOGISTES

... Depuis la renaissance, où les grands humanistes prônaient la recherche du savoir au sens large, embrassant toutes les disciplines, l'accumulation des connaissances n'a progressivement plus permis à un seul cerveau humain de prétendre à la maîtrise de toutes les sciences. Les scientifiques sont devenus des spécialistes de plus en plus « pointus ».

Aujourd'hui, peut-être grâce aux progrès des moyens de communication ou à la prise de conscience des limites mêmes de cette spécialisation, les scientifiques affichent de plus en plus la volonté d'interagir avec d'autres disciplines que la leur. La biologie de synthèse est l'exemple même de la prise de conscience de l'intérêt de l'interaction entre biologie, physique, mathématiques, informatique, sciences de l'ingénieur mais aussi sciences de l'homme et de la société.



→ LES OUTILS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

OUTILS GÉNÉTIQUES

••• Séquençage, synthèse de l'ADN et génie génétique sont les technologies-clés employées en biologie de synthèse. Le séquençage à grande échelle des génomes constitue un réservoir d'informations dans lequel les biologistes pourront rechercher les séquences qu'ils utiliseront pour construire des systèmes synthétiques. La synthèse et l'« assemblage » de séquences d'ADN sont indispensables à la construction de ces systèmes synthétiques.

Mais la biologie de synthèse ne se résume pas à un simple progrès du génie génétique, car elle met en œuvre une autre logique, issue des sciences de l'ingénieur.

INTERACTION AVEC DIVERSES DISCIPLINES

••• L'informatique et les sciences de l'ingénieur, exploitant l'organisation même du codage génétique et de sa lecture, ont apporté leur expertise pour mettre en place un véritable procédé de construction de systèmes biologiques synthétiques, en quatre phases successives, conception - construction - mise en œuvre (« implémentation ») - validation.

La phase de conception consiste, à partir des connaissances acquises en biologie systémique, à développer un modèle mathématique du système biologique à construire, puis à simuler son fonctionnement par la programmation informatique. En faisant « tourner le modèle », il est déjà possible d'explorer les propriétés du système en projet.

La phase de construction du système biologique fait appel au génie génétique ou à d'autres techniques (chimie de synthèse, micro- ou nanotechnologie, ...) ou encore à la combinaison de ces technologies, mais là aussi avec la volonté de standardiser les procédés et les composants.

Les deux dernières phases sont la mise en œuvre et la validation des systèmes construits, par l'expérimentation et la mesure de leurs propriétés biologiques. Si les résultats ne correspondent pas à ceux espérés lors de la simulation, il sera nécessaire de recalibrer le modèle mathématique et de démarrer un nouveau cycle des quatre phases.



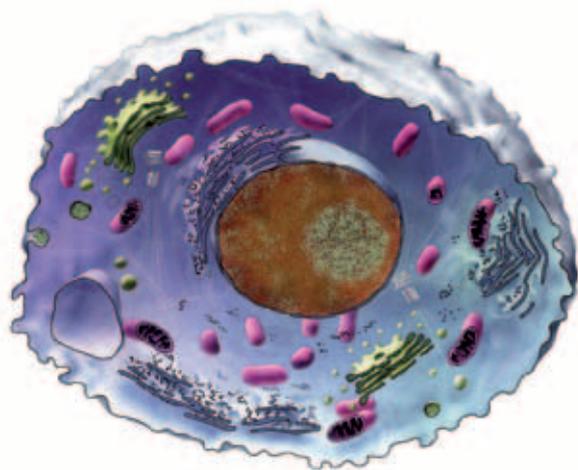
LES DIFFÉRENTES APPROCHES ACTUELLES

... Aujourd'hui, la biologie de synthèse se décline en trois démarches scientifiques différentes, selon le laboratoire qui la pratique.

Une première approche, dite « bottom-up », consiste à construire des composants élémentaires d'ADN, sous forme de séquences maintenues dans un plasmide circulaire et destinées à être assemblées. Les composants sont synthétisés selon un procédé standardisé et ont une fonction précise. Tom Knight (MIT, Massachusetts Institute of Technology) fut le premier à construire de tels éléments, qu'il a appelés BioBricks, compte tenu de leurs possibilités d'assemblage. Il en a constitué une collection, qu'il a répertoriée dans une base de données. Il existe d'ailleurs aujourd'hui la fondation BioBricks (BBF). Ces briques peuvent être utilisées dans des systèmes synthétiques plus ou moins complexes, avec surtout un intérêt appliqué de réalisation de fonctions utiles. On peut considérer que, plus largement, cette approche regroupe aussi certains projets de construction de voies métaboliques, intégrées dans des micro-organismes de manière à produire le composé recherché. Le but est là encore appliqué, mais l'intérêt fondamental n'est pas négligeable, remettant parfois en cause les principes fondamentaux : « Un gène code pour une protéine unique (enzyme par exemple) » et « une enzyme réalise une unique fonction ».

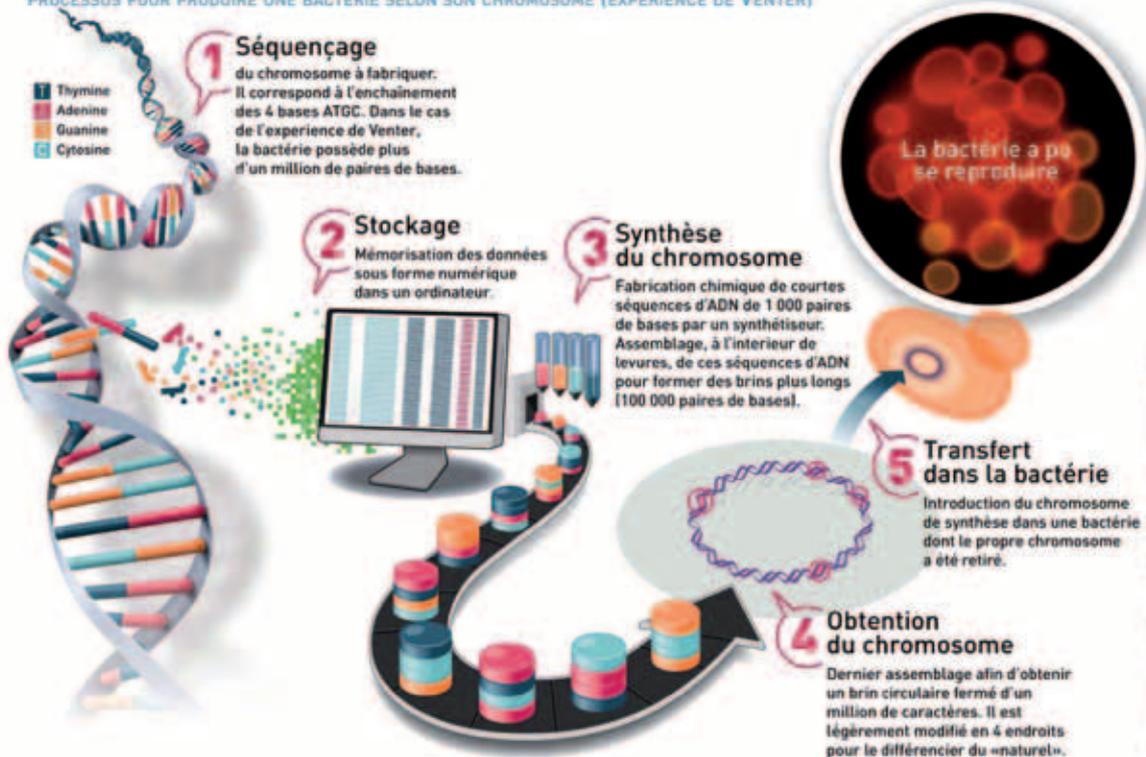
La seconde approche, « top-down », a au contraire l'objectif de synthétiser un génome complet, après l'avoir réduit à une taille qui permette techniquement de le faire. La bactérie très médiatisée *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, dite « Synthia » de J. Craig Venter en est l'exemple. Il s'agit non pas d'une bactérie entièrement synthétique, comme elle avait été présentée, mais d'un génome synthétique de 1,08 million de paires de bases, intégré dans une bactérie existante. C'est une avancée technologique majeure, qui offre de larges possibilités à la fois d'étude du fonctionnement des génomes bactériens, qu'on est encore loin de comprendre complètement, et de modifications de ces génomes. Mais pour disposer d'organismes synthétiques adaptés à des applications industrielles, il faudrait atteindre quelques millions de paires de bases.

La troisième démarche consiste en l'assemblage de composants artificiels afin de reproduire une cellule entière, artificielle et fonctionnelle. Les composants ne seront pas seulement des séquences d'ADN comme dans l'approche « bottom-up », mais des constituants cellulaires élémentaires : enzymes, ARN, ADN, voire chromosomes... intégrés dans vésicules lipidiques reproduisant les membranes cellulaires. L'absence de définition claire d'un « système vivant » est la première difficulté à laquelle se heurte cette approche. On la trouve sous la dénomination « proto-cell », car l'objectif actuel est de tenter de créer une cellule rudimentaire, capable de fonctionner (réaliser des biosynthèses), de se diviser et de réagir à des modifications de son environnement. Cette approche répond à un objectif de compréhension fondamentale du fonctionnement des cellules vivantes et d'identification des éléments indispensables à la vie, voire de meilleure compréhension de ses origines. L'équipe de Luisi, au département de Biologie de l'Université Rome-III, travaille par exemple sur cette problématique.



BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

PROCESSUS POUR PRODUIRE UNE BACTÉRIE SELON SON CHROMOSOME (EXPÉRIENCE DE VENTER)



LES APPLICATIONS

AUJOURD'HUI : LES PREMIÈRES APPLICATIONS

••• La biologie de synthèse a un très fort potentiel d'applications dans des domaines aussi variés que la santé, l'énergie, les matériaux, l'agro-alimentaire ou encore l'environnement.

La construction de voies métaboliques produisant des composés d'intérêt (« bioproduction ») apparaît comme l'une des utilisations les plus prometteuses.

Même si les sciences n'ont pas encore créé d'organismes entièrement synthétiques et que le premier génome complètement synthétique construit n'a pas une taille suffisante pour être adapté à la bioproduction, des applications ont déjà vu le jour, utilisant des organismes dans lesquels dix gènes au moins ont été transférés pour y faire fonctionner une voie métabolique absente naturellement. C'est ainsi que le processus de bioproduction de l'artémisinine, développé par l'équipe de Jay Keasling (Laboratoire de Berkeley, Université de Californie), est en cours d'industrialisation chez Sanofi-Aventis.

Cette molécule, utilisée dans les stades avancés de paludisme, était jusqu'à présent extraite de la plante *Artemisia annua*, car sa synthèse chimique est impossible. Sa bioproduction permettra à la fois une diminution du coût de production, un rythme d'approvisionnement régulier et une qualité constante des lots. Toujours dans le domaine de la santé, une collaboration entre Sanofi-Aventis et le CNRS de Gif-sur-Yvette (91) a conduit au développement d'une levure synthétisant l'hydrocortisone, une hormone humaine produite actuellement par voie chimique.

Un outil de diagnostic médical issu de la biologie de synthèse, Versant™ permet d'ores et déjà le suivi de 400 000 patients par an atteints de viroses multiples, en particulier sida et hépatite.

Des biocapteurs bactériens ont été mis au point. Ils sont capables de détecter par exemple des doses subtoxiques d'arsenic ou la présence d'explosifs, avec des applications directes respectivement pour la surveillance des puits utilisés comme sources d'eau dans les pays en voie de développement et pour le repérage des mines antipersonnelles.

APPLICATIONS FUTURES

••• Les recherches actuelles aux Etats-Unis et en Europe ouvriront la voie à de nouvelles méthodes et à des produits originaux issus directement de la biologie de synthèse. A long terme, associée aux nanotechnologies, à l'électronique ou l'optronique, elle pourra probablement construire des éléments hybrides, extrêmement petits et sensibles.

Aujourd'hui, les exemples de bioproduction industrielle sont encore rares. Mais le marché annuel de la biologie de synthèse est estimé à 3 milliards \$ en 2016 et 10¹² \$ en 2026.

Dans le domaine médical, les exigences de la bioproduction seront de produire des molécules thérapeutiques à grande échelle et de qualité suffisante, d'où l'importance des travaux de recherche actuels sur la régulation de l'expression des gènes. A l'opposé de la production en grande quantité, une autre piste de recherche envisage la bioproduction *in situ*, c'est-à-dire dans l'organisme, au niveau même des tissus à traiter et à des moments déterminés. A plus long terme, la biologie de synthèse pourrait aboutir à des vaccins de seconde génération, n'utilisant ni les antigènes de surface des microorganismes, ni les microorganismes inactivés. Elle pourrait aussi élaborer des outils pour la médecine régénérative : en s'appuyant sur les travaux sur les cellules souches, la biologie de synthèse pourrait générer des cellules humaines aux propriétés contrôlées, capables de coloniser des organes défaillants.

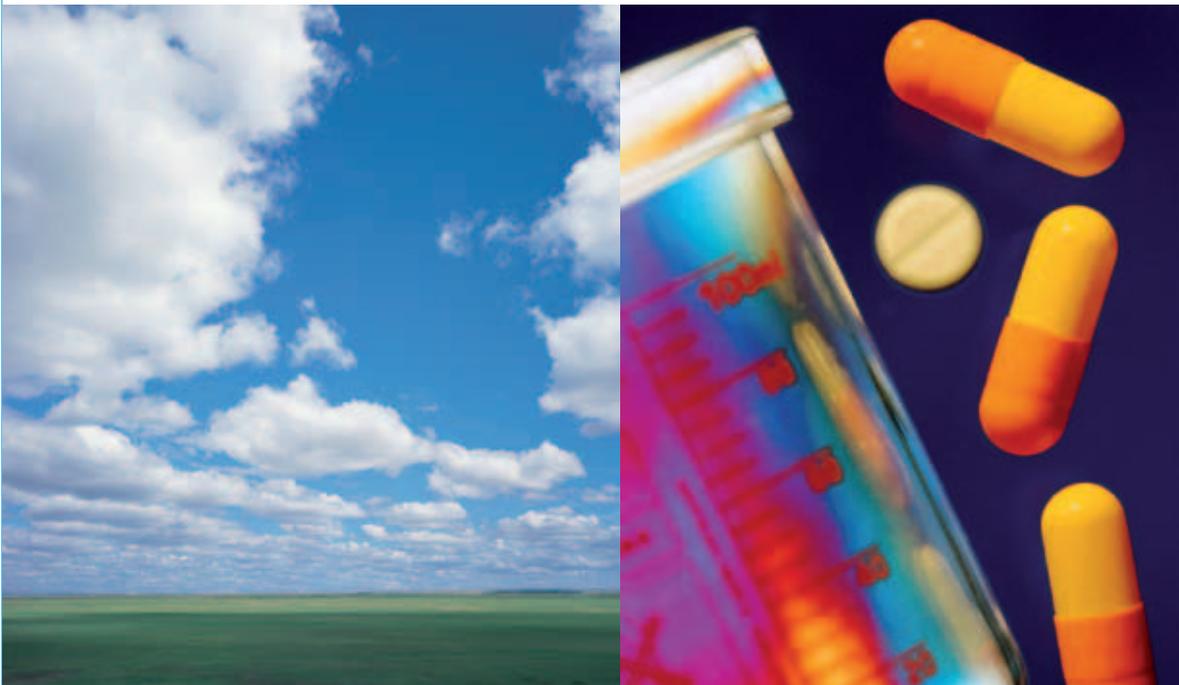
Dans d'autres domaines que la santé, la biologie de synthèse proposera dans un avenir proche de nouvelles techniques de bioproduction, moins polluantes que les méthodes d'extraction ou de synthèse chimique actuelle. Seront probablement produits ainsi des biocarburants, des matériaux issus pour l'instant de la chimie du pétrole, mais aussi des ingrédients alimentaires, voire de la viande de synthèse...

Les recherches en cours montrent effectivement qu'il est possible de produire des biocarburants (biodiesel), des alcools, de l'hydrogène par la voie de la biologie de synthèse. Les premiers carburants biosynthétiques pourraient être sur le marché dans les toutes prochaines années. Ainsi, la société Global Bioenergies, implantée sur le bioparc Genopole® à Evry, mène des recherches pour produire de l'isobutène à partir d'un sucre. Les gènes codant pour les enzymes impliquées dans la chaîne de réactions ont été transférés dans des bactéries. Pour l'instant, les sucres utilisés pour ce type d'études proviennent de la betterave, de la canne ou des grains de céréales, donc de ressources alimentaires. Mais il est possible moyennant des étapes supplémentaires d'utiliser la cellulose issue des déchets, comme la paille des céréales. A terme, les organismes producteurs de biocarburants pourraient être photosynthétiques (algues microscopiques), voire modifiés pour l'être, et n'avoir besoin alors que d'énergie solaire, de CO₂ et d'eau. Les avantages de la bioproduction en termes de coût et d'environnement apparaissent alors clairement.



La biologie de synthèse est également prometteuse pour le développement de capteurs de grande sensibilité. Ils pourraient détecter par exemple des variations de l'environnement, la présence de toxines ou de bactéries pathogènes. Des biocapteurs pourraient aussi être utilisés de manière non invasive pour le diagnostic médical, voire implantés dans l'organisme en permanence. Couplés à la bioproduction de médicaments *in situ*, ils constitueraient un progrès majeur dans certains traitements médicaux.

La biorémédiation, qui correspond au traitement biologique des déchets dangereux, est un domaine dans lequel la biologie synthétique apportera sûrement aussi des solutions. L'équipe de Jay Keasling (Laboratoire de Berkeley, Université de Californie) a mis ainsi au point une souche bactérienne de *Pseudomonas* capable de détruire un organophosphate couramment employé comme pesticide. Genoscope - Institut de Génomique du CEA, à Genopole®, développe aussi des souches bactériennes dégradant certains polluants. Actuellement, il s'agit de caractériser ces souches et de comprendre leur métabolisme, mais ce travail pourra constituer une base pour un développement en biologie de synthèse.



→ LES ENJEUX DE DEMAIN

DÉVELOPPER ET ORGANISER LES COMPÉTENCES EN EUROPE, EN FRANCE

••• Même si les Etats-Unis restent encore les acteurs principaux de la biologie de synthèse, l'Europe commence à afficher une présence significative, avec un nombre croissant d'équipes de pointe travaillant sur le sujet. La France s'engage aussi dans cette voie, en particulier à Genopole® Evry, qui constitue l'une des premières concentrations françaises de laboratoires et d'entreprises spécialisés en biologie de synthèse.

RECHERCHE

••• Le développement de la recherche en biologie synthétique en Europe nécessite la mobilisation de moyens financiers et la mise en place d'infrastructures dédiées. Les enjeux le justifient. Pour exemple, le plus gros financement connu dans l'histoire de la recherche en sciences de la vie (1 milliard \$ au total) est celui obtenu par l'Université de Californie de la part de British Petroleum et du Département de l'Energie des Etats-Unis, pour un projet de recherche en biologie de synthèse. On conçoit effectivement que les applications évoquées ci-dessus dans le domaine de l'énergie justifient cette concentration de moyens.

En Europe, le programme NEST (New and Emerging Science and Technology) a identifié dès 2003 la biologie synthétique comme un domaine de recherche innovant et prometteur. Des projets ont été financés, en particulier pour coordonner et stimuler la recherche en Europe dans ce domaine. S'il y a cinq ans, il n'apparaissait pas encore de communauté scientifique sur le sujet, on compte maintenant une vingtaine de projets européens.

En France, les équipes de recherche sont encore peu nombreuses mais ce sont des équipes de pointe. Il n'existe pas de financement spécifiquement dédié, mais la biologie de synthèse entre dans certains appels d'offres, émanant en particulier de l'Agence Nationale de la



Recherche et du Programme Cadre de Recherche et Développement. La mobilisation de l'OPECST (Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques) pourrait aider à la définition d'une stratégie nationale. La France doit investir dans la recherche et créer les infrastructures requises. C'est le cas à Genopole® où une réflexion et des actions sont menées activement depuis 2001, afin de définir clairement les orientations et de mettre en place à la fois les infrastructures, la formation et la communication. Ces efforts conjoints sont nécessaires à l'essor de cette science récente, très attractive quant à ses débouchés fondamentaux et appliqués, mais complexe et sujette à des débats scientifiques et sociétaux.

INDUSTRIE

••• Il existe aujourd'hui plusieurs entreprises françaises avec une orientation purement biologie de synthèse. On peut citer en particulier AMAbiotics (Evry), Biométhodes (Evry), Collectis (Romainville), Global Bioenergies (Evry), Isthmus (Evry), Metabolic Explorer (Clermont-Ferrand).

FORMATION

••• L'avenir de la biologie de synthèse ne peut pas se préparer sans former la future génération de chercheurs et d'ingénieurs. Parallèlement au développement de la recherche et de l'industrie européennes et françaises, il est nécessaire de mettre en place des formations spécifiques. L'Université d'Evry-Val-d'Essonne a ouvert un master de biologie systémique et synthétique en 2010, en langue anglaise et co-habilitation avec l'Ecole Centrale Paris, AgroParisTech, Sup Telecom Paris et SupBioTech. Ce master a pour vocation de devenir européen, en partenariat avec les autres grands centres européens.



➔ ANTICIPER LES DÉBATS SOCIÉTAUX

SÛRETÉ/SÉCURITÉ

••• Les recherches actuelles laissent présager que la biologie synthétique est en mesure de répondre aux grandes attentes de la société, que ce soit en termes de progrès médicaux, de protection des ressources alimentaires ou de protection de l'environnement. Mais en construisant des génomes ou des cellules, la biologie de synthèse représente aussi de nouveaux dangers. La communauté scientifique internationale se doit de les identifier précisément de manière à contrôler les risques associés. Il s'agit de mener des recherches sûres (« sûreté ») et d'éviter tout détournement dans les applications de la biologie synthétique (« sécurité »).

Les inquiétudes concernent la protection de la santé humaine et de l'environnement. Elles portent par exemple sur d'éventuelles fuites accidentelles d'organismes synthétiques, sur du bioterrorisme ou encore sur des usages militaires. Il est possible d'imaginer par exemple la création d'agents pathogènes nouveaux, modifiés intentionnellement, ou d'organismes destinés à répandre une toxine. Quelle protection peut-on apporter à ces déviations d'usage de la biologie de synthèse ? A-t-on les moyens de les empêcher ? La réglementation sur les OGM ou sur les nanotechnologies suffit-elle ?

Même si la science est nouvelle, les risques associés sont peu différents de ceux des technologies qu'elle utilise. Certaines entreprises de synthèse d'ADN (Gene Foundries) ont déjà mis en place une procédure de contrôle des séquences que leurs clients leur commandent.

Pour éviter toute prolifération accidentelle d'organismes synthétiques dans l'environnement, des solutions de confinement trophique sont envisagées : il s'agirait de les modifier pour qu'ils dépendent pour leur nutrition de substances rares, absentes dans la nature. Pour prévenir tout risque d'échanges génétiques entre organismes synthétiques et organismes naturels, une piste à l'étude est la création d'une nouvelle base chimique de l'information génétique, différente de celle de l'ADN, qui serait utilisée pour

construire ces organismes. Le projet Xenome de l'Institut de Biologie Systémique et Synthétique (ISSB, Génopole®) travaille sur cette nouvelle forme d'acides nucléiques, les acides « xénonucléiques ». L'isolement génétique et le contrôle de la propagation seront nécessaires en particulier pour les organismes synthétiques qui, par leur fonction, seront obligatoirement disséminés dans l'environnement, par exemple ceux qui pourraient assurer une dépollution.

Il est important également d'engager dès maintenant un débat citoyen sur ces questions, afin de ne pas créer des peurs inconsidérées et non fondées des applications de la biologie de synthèse. C'est dans cet esprit que Génopole® et l'IFRIS (Institut Francilien Recherche Innovation Société) ont organisé en septembre 2010 un colloque intitulé « Sciences de la vie en société »,



dont une session entière était consacrée à la biologie de synthèse. Son objectif était de réfléchir à la manière d'organiser le débat sur le sujet et de définir le public concerné. Ce colloque est le premier d'une série de cinq, prévus sur cinq années consécutives.

<http://sdvensociete.genopole.fr>

BREVETER OU NON ?

••• La question des brevets en biologie de synthèse est délicate car il est concevable qu'il faille effectivement protéger les procédés ou les séquences développées par les entreprises, mais il ne faut pas non plus étouffer la recherche par des brevets trop larges. Les avis sont partagés sur le sujet. Certains pensent qu'il faut complètement interdire les brevets sur les séquences et les organismes. D'autres proposent des systèmes de type « open source », comme celui de la fondation bio-briques, qui gère les BioBricks du MIT.

→ GENOPOLE® ET BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

••• **Genopole®, premier bioparc français dédié aux biotechnologies et aux biothérapies**, fait de la biologie de synthèse une de ses priorités. Actuellement, il représente en France le groupement le plus important de spécialistes scientifiques et industriels du domaine.

Dès 2001, Genopole® s'est engagé dans la voie de la biologie systémique en signant une convention de partenariat avec l'Institut des Hautes Etudes Scientifiques (IHES), instituant un cadre multi-disciplinaire de travail sur la génomique fonctionnelle. Le programme Epigénomique est lancé en 2002 pour fédérer plusieurs laboratoires sur ce sujet. Il donne lieu à la création en 2008 d'une unité CNRS (UPS 3201) et d'un master d'enseignement en biologie intégrative (AIV, Approches Interdisciplinaires du Vivant). Depuis 2001, Genopole® étend progressivement son activité à la biologie de synthèse et un institut spécialisé, l'Institut de Biologie Systémique et Synthétique (ISSB) est créé en 2010.

Actif aussi dans ses partenariats avec l'Université d'Évry-Val-d'Essonne (UEVE), Genopole® participe à la fondation en 2008 du master mSSB (master in Systems and Synthetic Biology), qui fonctionnera en partenariat avec l'Ecole Centrale Paris, AgroParisTech, Sup Telecom Paris et SupBioTech. C'est aujourd'hui la seule formation en France dédiée à la biologie synthétique. Une habilitation européenne (Erasmus mundus) a été demandée pour ce master en 2011.

Afin de favoriser les échanges français, européens et internationaux sur le sujet, Genopole® organise les 15 et 16 décembre 2010 une conférence internationale sur la biologie synthétique « ICSynthbio2010 », dont le chairman sera J. Collins, scientifique de renom de l'Université de Boston. Genopole® a également organisé en juin dernier une réunion de travail à Évry qui réunissait toutes les équipes européennes candidates au célèbre concours iGEM (international Genetically Engineered Machines), organisé par le MIT.



<http://syntheticbiology2010.genopole.fr>

December 15th and 16th, 2010

INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYNTHETIC BIOLOGY
« Bottom-up, Top-down and Cell-free approaches, Intellectual Property issues »
organized by Genopole® - Evry - France

YVEVE,
UNIVERSITY OF EVRY-VAL-D'ESSONNE,
NEAR PARIS, FRANCE

Chair of the advisory scientific committee:
James J. Collins

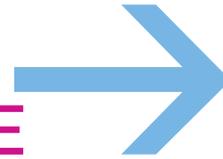
Chair of the steering committee:
Alfonso Jaramilla

Confirmed speakers:
Hedder Beumer (Jozef Heyl Foodlab)
Hector Rodriguez (Orange Biovision) / Jeff Wooley
Joachim Beckel (PhD) / Holger Altmann (Jaramilla)
Rudolf Jauch (Richard Johnson) / Tanya Karimova
Kathrin Kruse (Philippe Mariani) / Kenneth Sletten
Ewan Power (David Patterson) / Chris Knight / Longsheng Tang

Logos: BIOTECH INFO, UEVE, CNRS, AIV, Jovvy, ISSB

<http://syntheticbiology2010.genopole.fr>

ACTEURS DE GENOPOLE® EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE



LES LABORATOIRES DU BIOPARC GENOPOLE® SPÉCIALISÉS EN BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE :

Des laboratoires :

- Genoscope – Institut de Génomique ;
- ISSB (Institut de Biologie Systémique et Synthétique) avec cinq équipes :
 - Bio-RetroSynt ;
 - MEGA ;
 - Metamorphosis ;
 - Synth-Bio ;
 - Xenome ;
- Programme d'Épigénomique.

Une plateforme technologique mutualisée de Biologie Synthétique.

Bilan 2010 des laboratoires :

19 contrats de recherche (dont 6 européens)
178 articles publiés depuis 2006

LES ENTREPRISES DU BIOPARC GENOPOLE® SPÉCIALISÉES EN BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE :

- AMAbiotics
- Biométhodes
- Global Bioenergies

Des fiches présentant en détail chacun de ces laboratoires ou entreprises figurent en annexe.

INTERVIEWS SUR LA BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

Antoine Danchin
Président d'AMAbiotics et Professeur
honoraire à la Faculté de Médecine Li
Ka Shing de l'Université de Hong Kong

Quels sont pour vous les grands enjeux de la biologie de synthèse? La biologie synthétique : évolution ou révolution ?

••• « Sans aucun doute, révolution. Mais pour une raison qui n'est jamais mise en avant. Je crois en effet que pour comprendre la vie, la transformer et la reconstruire, il faut introduire une nouvelle catégorie du Réel. Depuis quelques centaines d'années nous considérons le Réel comme fondé à partir de quatre catégories, matière, énergie, espace, et temps. Mais depuis quelque temps, dans un grand nombre de domaines, nous en utilisons implicitement une cinquième : information. Avec cette façon de voir, on peut considérer les organismes vivants, pour faire bref, comme des ordinateurs faisant des ordinateurs. Mais un ordinateur, c'est une machine, et un programme. Dans la plupart des efforts de la biologie de synthèse, on ne considère, en pratique, que le programme. Craig Venter, d'ailleurs, n'a pas créé de vie synthétique, il n'a créé qu'un programme (semi)-synthétique. La cellule hôte lui était nécessaire, et il ne l'a pas faite. Mais cela permet de mettre en évidence une propriété presque jamais soulignée : la cellule hôte n'est pas retrouvée à la fin de l'expérience, c'est une autre cellule qui l'a remplacée, alors que le programme que Craig Venter a construit est le même à la fin ; ainsi il faut séparer deux niveaux : la cellule se reproduit (fait une copie semblable) alors que le programme se réplique (fait une copie identique). Nous connaissons tous cette propriété, car les bébés naissent ... très jeunes, à partir d'un organisme déjà âgé. L'enjeu central de la biologie de synthèse, pour moi, n'est donc pas du tout le génie métabolique, la synthèse de nouvelles molécules, ou même le remplacement d'une chimie particulière par une autre (par exemple remplacer le tryptophane, un des vingt acides aminés, par le 4-fluorotryptophane, un voisin, entièrement synthétique), mais bien réussir à asservir le processus central qui permet, au cours de la reproduction, de capturer l'information du contexte

afin de maintenir, au cours de leur reproduction, les organismes synthétiques tels qu'ils ont été réalisés par l'homme. Les organismes vivants sont des pièges à information, et c'est cela qu'il faut comprendre. L'enjeu central de la génétique devient alors celui de comprendre les gènes, et les fonctions qu'ils codent, qui permettent cette capture, et parfois même la création de l'information. Dans ce contexte, ce que nous appelons sélection naturelle devient un authentique principe de la physique. C'est le suivant : faire de la place en utilisant de l'énergie, pour éviter de détruire ce qui est fonctionnel (dit autrement, riche en information, dans le contexte considéré). Cette façon de voir est révolutionnaire. Elle implique de reconsidérer entièrement ce qu'on sait de la physique pour l'appliquer à la biologie, comme système physique original. Le futur de la biologie de synthèse passe par une collaboration forte avec les physiciens de l'information ».

Quelles sont les actions qui peuvent permettre à la recherche française publique ou privée de s'imposer dans le domaine ?

••• « La situation de la recherche en France est catastrophique, pour des raisons bien trop longues à analyser ici, et qui datent d'une longue évolution (plusieurs décennies). Il est de bon ton de décrier les « classements » de Shanghai, du *Times* etc, mais ce qu'ils montrent n'est pas sans fondements. En bref, une bonne pratique de gouvernance serait : construire un dispositif qui fasse de la place, continûment et à un rythme à définir de façon réfléchie, et qui utilise toute l'énergie dont il peut disposer (pour l'essentiel, du financement, mais pas seulement) pour éviter de détruire ce qui fonctionne bien. Or, on peut remarquer que beaucoup d'énergie est utilisée pour détruire, et il n'en reste plus pour protéger ce qui est innovant. Un processus de ce genre a la particularité qu'il implique ne laisser aucune structure subsister indéfiniment, simplement parce qu'elle est là. Elle ne peut perdurer que dans le cas où elle produit de l'innovation. Ce dispositif donne le pouvoir à tous les acteurs inventifs de produire jusqu'à leur mort, s'ils le souhaitent, et tout est fait pour les identifier, et les protéger. Ce type de gouvernance, d'ailleurs, devrait s'appliquer partout, dès qu'il s'agit de favoriser la création, la découverte, ou l'inventivité ».



INTERVIEWS SUR LA BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

Marc Delcourt
Président Directeur Général
de la société Global Bioenergies

Quels sont pour vous les grands enjeux de la biologie de synthèse ? La biologie synthétique : évolution ou révolution ?

••• « Notre domaine est l'ingénierie métabolique, une des branches de la biologie de synthèse. C'est la progression très rapide des connaissances en génomique et des techniques de séquençage qui ont abouti à son essor; il s'agit d'une évolution logique. Le fait que de nombreux organismes aient été complètement séquencés et la standardisation de la synthèse de fragments d'ADN à bas coût, ont permis cette « étape importante », plus que cette « révolution ». Par exemple, depuis longtemps, des composés chimiques sont produits industriellement par des micro-organismes naturels ou modifiés, tels que la levure de bière ou des champignons (antibiotiques).

Dans un premier temps, le développement de la biologie moléculaire a d'abord permis de modifier de façon ciblée le génome de micro-organismes. Aujourd'hui, les résultats obtenus par Global Bioenergies prouvent qu'il est possible de créer des voies métaboliques totalement nouvelles, c'est-à-dire reposant sur des activités enzymatiques n'existant pas dans la nature, et faisant appel à des métabolites inédits ».

Quelles sont les actions qui peuvent permettre à la recherche française publique ou privée de s'imposer dans le domaine ?

••• « Parce que notre procédé est unique, Global Bioenergies se trouve en très bonne position sur le territoire français, voire européen, en matière d'applications dans ce domaine. Nous bénéficions d'investissements privés et de marques d'intérêt de plus en plus fortes des grands acteurs de l'industrie. Cependant, le lancement de nouveaux appels d'offres consacrés au domaine est nécessaire pour que le potentiel français émerge. Peu de candidats avaient répondu aux précédents ; maintenant, un certain nombre d'équipes sont prêtes ».

François Képès
Directeur du Programme d'Épigénomique

Quels sont pour vous les grands enjeux de la biologie de synthèse ?

••• « En biologie de synthèse, certains enjeux sont d'ordre fondamental : par exemple quels sont les attributs minimaux de la vie ? Quels sont les scénarii plausibles à l'origine de la vie ? À quel degré les composants d'une cellule sont-ils indépendants les uns des autres ? D'autres enjeux sont d'ordre méthodologique : par exemple comment réaliser l'ingénierie conjointe de circuits métaboliques et des circuits régulateurs associés, c'est-à-dire des circuits régulant les gènes codant pour les enzymes de ces circuits métaboliques ? Comment modifier le patrimoine génétique de cellules vivantes sans risquer le transfert horizontal de ces modifications vers d'autres organismes - et éviter une pollution génétique ?

Un enjeu global de la biologie de synthèse est de réussir l'industrialisation par un transfert technologique efficace. Et un autre enjeu global est de promouvoir un véritable dialogue entre science et société autour de la biologie de synthèse ».

La biologie synthétique : évolution ou révolution ?

••• « La biologie de synthèse est une évolution significative de la maîtrise de l'homme sur le biotope. Elle apporte en effet une nette augmentation de notre

capacité à rationaliser la construction d'objets basés sur, ou inspirés par la biologie. Elle pense de façon volontariste l'ingénierie de la biologie de manière normalisée, modularisée, hiérarchisée ; même s'il s'agit aujourd'hui d'une perspective plutôt que d'une réalité, cette volonté changera rapidement notre pratique de la biologie ».

Quelles sont les actions qui peuvent permettre à la recherche française publique ou privée de s'imposer dans le domaine ?

••• « Pour que la recherche française en biologie de synthèse puisse s'imposer, il faudra qu'elle se positionne de manière originale et qu'elle soit soutenue vigoureusement. Le positionnement original est rendu nécessaire par la forte dominance américaine en biologie de synthèse (68 % des publications viennent des USA, 17 % de l'Union Européenne, la France se situant parmi les quatre pays en tête en Europe). Pour que ce positionnement se réalise de manière auto-adaptative, la recette est de faire confiance aux chercheurs. Pour un soutien vigoureux, un guichet visible doit être mis en place aux échelons national et européen, de manière à financer des projets fondamentaux en compétition. Ultérieurement, ces financements pourront être redirigés en partie vers des projets impliquant l'industrie, afin de favoriser le transfert. Un point déterminant sera de traiter de manière harmonieuse l'ensemble des aspects autour de la recherche en biologie de synthèse ».

Genoscope - CNS CEA/Institut de Génomique



Tutelle \ CEA Directeur \ Jean WEISSENBACH

Coordonnées \ 2, rue Gaston Crémieux - CP 5706 - 91057 EVRY Cedex

Tél. \ +33 1 60 87 25 00 - Fax \ +33 1 60 87 25 14 Site \ www.genoscope.cns.fr

THÉMATIQUE PRINCIPALE

\ Génomique \ Post-Génomique

DOMAINES D'ACTIVITÉ

\ Production à grande échelle de séquences d'ADN \ Analyse des génomes \ Génomique fonctionnelle \ Applications (recherche de solutions biologiques pour remplacer la synthèse chimique).

MOTS CLEFS

\ Séquençage \ Génomique \ Biochimie \ Métabolisme \ Bioconversions \ Génomique comparative \ Ingénierie métabolique.

THÈMES DE RECHERCHE

Depuis 1998, le Genoscope répond aux besoins en séquençage à grande échelle de la communauté nationale (380 Mbases/jour). Le Genoscope a participé : au projet Génome Humain (Chromosome 14), au séquençage de plantes (Algues, Vigne, Bananier, Arabette, riz...), d'animaux (Tetraodon, Anophèle...), de champignons (Truffe) et a réalisé le séquençage de plus d'une cinquantaine de génomes procaryotes.

Le Genoscope se maintient à l'état de l'art dans le domaine du séquençage et de l'analyse de la séquence. Les nouvelles technologies de Flex et Illumina absorbent maintenant 97,3 % de la production de séquences d'ADN. Le parc de séquenceurs est constitué, de 3 Roche 454 GS FLEX Titanium, de 2 Illumina GAIIIX et d'i SoliD

et de 17 séquenceurs capillaires ABI 3730, qui seront remplacés au fur et à mesure par la nouvelle génération de séquenceurs. La production moyenne journalière est actuellement de 10 milliards de bases.

Pour ses projets de recherche, le Genoscope se consacre à présent à la génomique des micro-organismes de l'environnement en particulier les protistes marins (projet TARA Océans), les flores bactériennes du tube digestif humain et celles impliquées dans l'apparition des eaux. L'exploitation des données de séquences, prolongée par l'identification de fonctions biologiques, notamment dans le domaine de la biocatalyse, ouvrent des perspectives de développements en biotechnologie industrielle.

C'est dans une logique de développement durable que le Genoscope cherche des solutions biologiques dans la chimie de synthèse, afin de la rendre moins polluante et moins consommatrice d'énergie et de carbone fossile.

Le centre a développé dans ce but une plateforme de criblage d'activités enzymatiques ainsi qu'un laboratoire d'ingénierie métabolique. Ces recherches se font en étroite collaboration avec l'UMR 8030 de génomique métabolique.

Collaborations industrielles :

- Global Bioenergies
- Isthmus
- Suez Environnement

Institut de Biologie Systémique et Synthétique

EA 4527, CNRS UPS 3201



Tutelles \ Genopole® \ Université d'Evry-Val-d'Essonne \ CNRS Directeur \ Jean-Loup FAULON

Coordonnées \ Genopole® Campus 1 - 5, rue Henri Desbruères - 91030 EVRY Cedex

Tél. \ +33 1 69 47 44 30 - Fax \ +33 1 69 47 44 37 Mail \ secr@epigenomique.genopole.fr

Site \ www.issb.genopole.fr

THÉMATIQUE PRINCIPALE

\ Biologie systémique et synthétique

DOMAINES D'ACTIVITÉ

\ Modélisation et ingénierie de processus biologiques dans le cadre (post-) génomique \ Bio-informatique \ Ingénierie métabolique \ Épi-organisation des génomes.

MOTS CLEFS

\ Ingénierie \ Modélisation \ Simulation \ Réseaux macro-moléculaires \ Épigenèse.

THÈMES DE RECHERCHE

L'institut de biologie synthétique et systémique (iSSB) est structuré en cinq équipes de recherche. La biologie systémique intègre études expérimentales et théoriques pour modéliser le fonctionnement de systèmes vivants (équipes MEGA et Metamorphosys). La biologie synthétique utilise les modèles de biologie systémique pour concevoir, construire, et valider de nouveaux circuits biologiques insérés dans des micro-organismes (équipes Synth-Bio et Bio-Retro Synth).

- L'équipe MEGA (Modeling and Engineering Genome Architecture) analyse la topologie de réseaux transcriptionnels dans le temps (études dynamiques) et dans l'espace. Ses travaux récents portent sur l'organisation fonctionnelle du noyau, l'évolution et l'organisation des génomes, ainsi que sur les liens entre métabolisme carboné et réplication ADN. Ils suggèrent des expériences à la paillasse visant à l'ingénierie régulatoire de la cellule à l'échelle génomique.

- L'équipe Metamorphosys étudie le génome de l'amphibien anoure *Xenopus tropicalis* au travers de trois thématiques : **1**) structure du génome (transposons à ADN chez les xénopes, utilisation dans des expériences d'ingénierie du génome) ; **2**) expression du génome au cours de l'ontogenèse ; **3**) évolution des génomes.

- L'équipe Synth-bio met au point des méthodes computationnelles pour l'aide au design de circuits biologiques et métaboliques au sein de bactéries. Ces circuits biologiques sont ensuite caractérisés *in vivo*. Les résultats expérimentaux nourrissent enfin les modèles établis, refermant ainsi la boucle.

- La thématique de l'équipe Bio-Retro-Synth porte sur l'utilisation des méthodes de rétro-synthèse pour concevoir et construire de nouveaux réseaux métaboliques. La rétro-synthèse consiste à déterminer un ensemble d'enzymes exogènes qui une fois introduits dans un organisme hôte produisent un composé cible. La méthode est appliquée à la production de produits thérapeutiques par des bactéries.

- L'équipe XENOME développe des outils pour synthétiser et répliquer des acides nucléiques artificiels (XNA) qui n'interfèrent pas avec les systèmes naturels. L'objectif est de fabriquer des micro-organismes utilisables par l'industrie qui soient incapables de disséminer de l'information génétique vers les espèces naturelles, ni d'en recevoir de ces dernières.

ÉQUIPES ATIGE ASSOCIÉES :

« Towards a Reliable Synthetic Biology ».

Animateur : Alfonso JARAMILLO.

« Production métabolique de composés thérapeutiques par bio-rétrosynthèse ».

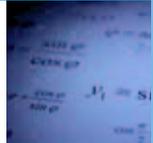
Animateur : Jean-Loup FAULON.

Collaborations industrielles :

• Watchfrog.

Programme d'Épigénomique

CNRS UPS 3201



Tutelles \ Genopole® \ Université d'Evry-Val-d'Essonne \ CNRS Directeur \ François KEPES

Genopole® Campus 1 - 5, rue Henri Desbruères - 91030 EVRY Cedex

Tél. \ +33 1 69 47 44 30 - Fax \ +33 1 69 47 44 37 Mail \ secr@epigenomique.genopole.fr

Site \ www.epigenomique.genopole.fr/

THÉMATIQUE PRINCIPALE

\ Biologie systémique et synthétique
\ Bio-informatique

DOMAINES D'ACTIVITÉ

\ Modélisation et ingénierie de processus biologiques dans le cadre (post-)génomique
\ Épi-organisation des génomes.

MOTS CLEFS

\ Modélisation \ Simulation \ Ingénierie
\ Réseaux macro-moléculaires.

THÈMES DE RECHERCHE

Créé en 2002, le Programme d'Épigénomique, dont le maître-mot est « modéliser pour comprendre », se veut d'abord un lieu de rencontres pour catalyser des recherches autour de problèmes biologiques complexes, avec des apports de disciplines différentes : biologie, informatique, mathématiques, physique théorique, chimie artificielle...

Le Programme d'Épigénomique est à la fois :

- un lieu de formation des chercheurs à une autre discipline que la leur,
 - un programme de visiteurs internationalement reconnu,
 - un réseau (à dominante francophone) de recherches pluridisciplinaires se réunissant régulièrement,
 - un creuset de « défrichage scientifique » suscitant l'invention de nouveaux sujets de recherche et les soutenant par des actions thématiques ciblées,
 - un service commun local qui centralise les efforts de recherche en modélisation pour la biologie sur le campus évryen.
- Chaque action soutenue par le programme Epigénomique est très ciblée au plan thématique, et est centrée autour de quelques chercheurs de haut niveau.



AMAbiotics



Président \ Antoine DANCHIN Directeur Général \ François GENDRE

Coordonnées \ Genopole® Campus 1 - 5, rue Henri Desbruères - F-91030 EVRY Cedex
Tél. \ +33 (0)1 60 91 78 82 Mail \ a.danchin@amabiotics.com \ f.gendre@amabiotics.com
Site \ www.amabiotics.com Date de création \ 1/02/2010

DOMAINE D'ACTIVITÉ

\ Partnering Research Organisation (PRO) pour l'étude des relations entre métabolisme microbien, nutrition et santé.

MOTS CLEFS

\ Bioremédiation \ Métabolisme \ Génomique \ Bioinformatique \ Vieillesse \ Dérivés réactifs de l'oxygène.

DESCRIPTIF D'ACTIVITÉ

Historique

La création d'AMAbiotics repose sur l'expertise reconnue d'Antoine Danchin sur le métabolisme et sur l'expérience acquise par François Gendre au sein d'un grand groupe agro-alimentaire.

Descriptif des Produits/Services/Technologie

L'activité d'AMAbiotics s'appuie sur la compréhension des interactions métaboliques existant au sein des communautés vivantes, notamment entre organismes complexes, homme compris, et microorganismes. L'équilibre de l'ensemble de ces interactions est assuré par des échanges de composés chimiques, en partie produits par les organismes eux-mêmes. Comprendre comment s'établissent ces cascades métaboliques dans certaines situations particulières permet d'identifier, puis de proposer des moyens de rester dans des états métaboliques équilibrés, ou d'y revenir. L'objet des recherches menées par AMAbiotics est centré sur l'étude des situations chroniques : pathologies au long cours nécessitant la prise régulière de médicaments, déséquilibres métaboliques, et plus généralement pathologies liées au vieillissement. A l'aide des techniques nouvelles de génomique

et de modélisation, AMAbiotics développe, pour son propre compte ou en partenariat, un portefeuille de brevets et d'applications.

Réalisation/Collaboration/Faits marquants

- Membre du consortium européen Microme (FP7)
- Création avec la Fondation Fourmentin-Guilbert de la revue de biologie des systèmes et de biologie synthétique *Symplectic Biology*
- Un brevet en cours de dépôt, des publications scientifiques de haut niveau

Partenariats recherchés

Partenariats industriels pour la valorisation de pistes de bioremédiation métabolique (carences métaboliques chez l'homme, les animaux et les plantes) dans la lutte contre les effets néfastes des traitements chimiques chroniques et le vieillissement.

→ 5 salariés

→ **Les points forts** : expertise démontrée dans l'analyse du métabolisme bactérien et la découverte de nouvelles voies métaboliques.

→ **Les forces** : relations étroites avec des partenaires mondialement reconnus, en Europe et en Asie en particulier, dans le domaine de la génomique et de ses applications.

→ **Le + innovation** : une approche pluridisciplinaire du métabolisme des communautés d'organismes combinant approches *in silico* (bioinformatique) et expériences *in vivo*.

Biométhodes



Président Directeur Général \ Gilles AMSALLEM CSO \ Bruno WINTER

Coordonnées \ Bâtiment Genavenir 1- 1, rue Pierre Fontaine - F-91058 EVRY cedex
Tél. \ +33 1 60 91 21 21 Mail \ info@biomethodes.com Site \ www.biomethodes.com
Date de création \ 6/11/1997

DOMAINE D'ACTIVITÉ

\ Ingénierie génétique appliquée aux bio-énergies, à la chimie verte et aux biotechnologies industrielles.

MOTS CLEFS

\ Biocatalyse \ Biocarburants \ Bioraffinerie
\ Enzymes specialite

DESCRIPTIF D'ACTIVITÉ

Historique

1998-2000 : Développement de la plateforme.
2000-2005 : Collaboration R&D avec de multiples grands groupes industriels dans le domaine de la chimie, pharmacie, etc.
2005-2007 : Développement biocatalyse et bioénergie.
2008-2011 : Partenariat Biométhodes-Virginia Technology- Oak Ridge (Department of Energy) pour développer la plateforme de bioraffinerie OPTAFUEL-OPTACHEM.

Descriptif des Produits/Services/Technologie

Optimisation génétique, protéine et enzyme.
Système de production biologique appliquée à la biotechnologie industrielle.

La société a développé et exploite des technologies originales d'amélioration d'enzymes industrielles, dénommées MMT® et THR®. Ces technologies sont protégées par 3 familles de brevets détenus par la société, et ont fait l'objet de nombreuses publications dans les revues scientifiques les plus prestigieuses.

Réalisation/Collaboration/Faits marquants

Développement du premier procédé de transformation de la biomasse lignocellulosique en cellulose, hémicellulose, lignine, acide acétique.
Mise en place de l'hydrolyse enzymatique de la biomasse.

Partenariats recherchés

Joint Venture industrielle chimie, énergies, environnement.

→ 12 brevets → 12 salariés

→ **Les points forts** : propriété intellectuelle - faisabilité industrielle - position US et Europe.



Global Bioenergies



Président Directeur Général \ Marc DELCOURT Concepteur du projet \ Président du conseil scientifique \ Philippe MARLIÈRE

Coordonnées \ Genopole® Campus 1 - 5, Rue Henri Desbruères - F-91030 EVRY Cedex
Tél. \ +33 1 64 98 20 50 Fax \ +33 1 64 98 20 51 Mail \ info@global-bioenergies.com
Site \ www.global-bioenergies.com Date de création \ 17/10/2008

DOMAINE D'ACTIVITÉ

\ Global Bioenergies développe un bioprocédé de conversion de ressources renouvelables en hydrocarbures gazeux (isobutène).

MOTS CLEFS

\ Biocarburant \ Bioénergie \ Ressources renouvelables \ Isobutène \ Biologie synthétique.

DESCRIPTIF D'ACTIVITÉ

Historique

Global Bioenergies, fondée en 2008 par Marc Delcourt (P-DG) et Philippe Marlière (concepteur du projet) est une des rares sociétés au niveau mondial, et la seule en Europe, à développer un procédé biologique de production d'hydrocarbures.

Descriptif des Produits/Services/Technologie

Le procédé repose sur l'implantation d'une voie métabolique artificielle dans différents micro-organismes, et utilise des ressources végétales, telles que le sucre de canne ou de betterave, ou encore les sucres obtenus à partir déchets agricoles ou forestiers. Parce que l'hydrocarbure produit est un gaz, aucun effort de purification, tel que la distillation dans le cas de l'éthanol, n'est nécessaire, ce qui permet d'attendre des données environnementales et économiques très supérieures à celles des approches actuelles de production de biocarburants. En utilisant des procédés chimiques éprouvés et bon marché, l'isobutène gazeux peut ensuite être facilement

converti en hydrocarbures liquides (essence, kérosène, diesel, ETBE), ainsi qu'en divers polymères (pneus, verre organique, plastiques).

Réalisation/Collaboration/Faits marquants

Global Bioenergies a réalisé son premier tour de table début 2009 (plusieurs millions d'euros, Masseran Gestion-Capital Risque de la BPCE), créé un conseil scientifique réunissant des personnalités de premier plan, constitué son équipe de recherche (une quinzaine de salariés), et obtenu la preuve expérimentale de la faisabilité du procédé. Un second tour de table sera clôturé en 2010 et permettra de financer l'industrialisation du procédé. Global Bioenergies travaille en étroite collaboration avec le Genoscope (Institut de Génomique du CEA), bénéficiant ainsi de capacités uniques en Europe de séquençage, de clonage métagénomique et de leurs compétences en biologie synthétique. La société collabore également avec le laboratoire LAMBE (UEVE, CEA, CNRS).

Partenariats recherchés

Global Bioenergies cherche à nouer des partenariats industriels pour la mise en place d'une usine pilote.

→ 18 salariés

→ Les points forts : bioprocédé basé sur la création d'une voie métabolique artificielle inédite ; intérêts environnemental et économique importants.

→ Le + innovation : bioproduction d'hydrocarbures à l'état gazeux.

→ GLOSSAIRE

ADN Acide désoxyribonucléique (il contient le sucre désoxyribose).

Macromolécule composée de deux chaînes liées en forme de double hélice. Chaque chaîne est formée par l'assemblage linéaire de nucléotides portant chacun une des 4 bases A, T, G ou C. Il constitue chez de très nombreux organismes le support de l'information génétique, c'est-à-dire des caractères héréditaires. Chez les organismes supérieurs, il est fortement compacté et forme, accompagné de protéines, les chromosomes contenus dans le noyau ; chez les bactéries, l'ADN est nu et libre dans la cellule.

ARN Acide ribonucléique (il contient le sucre ribose). Macromolécule composée d'une seule chaîne linéaire de nucléotides portant les bases A, U, G ou C. Il est fabriqué par la cellule par lecture de segments d'ADN et transposition en ARN : c'est ce qu'on appelle la « transcription » de l'ADN. La plupart des ARN permettent la production de protéines.

BACTÉRIE Micro-organisme unicellulaire, dépourvu de noyau et de compartimentation cellulaire, possédant un chromosome unique circulaire.

CLONAGE Isolement et amplification d'un fragment d'ADN.

CODE GÉNÉTIQUE Code permettant la synthèse de protéines à partir de l'information portée par l'ADN. La séquence linéaire des bases de l'ADN est transcrite en ARN qui est « lu » par la machinerie cellulaire pour produire une protéine : chaque série de 3 bases « code » pour un des 20 acides aminés (constituants élémentaires des protéines).

ENZYME Protéine qui intervient dans l'activation de réactions biochimiques des organismes.

ENZYME DE RESTRICTION Enzyme qui coupe une chaîne d'ADN au niveau de courtes séquences nucléotidiques spécifiques. Exemple : l'enzyme de restriction *EcoR1* reconnaît spécifiquement la séquence GAATTC.

GÈNE Segment d'ADN dictant la synthèse d'une protéine. Un gène comprend des régions que la cellule sait transcrire en ARN et des régions adjacentes aux propriétés régulatrices. La plupart des gènes codent effectivement pour des protéines mais certains conduisent à la synthèse d'ARN aux fonctions particulières.

GÉNOME Information génétique (ADN) totale dont dispose un organisme, contenue dans chacune de ces cellules. Chez les organismes supérieurs, l'ADN est contenu dans le noyau, mais aussi dans certains organites (mitochondries, chloroplastes...) des cellules. Le génome humain se compose de 23 paires de chromosomes et d'ADN mitochondrial ; les plantes comportent en plus de l'ADN chloroplastique.

NUCLÉOTIDE Unité élémentaire de la chaîne d'ADN (ou d'ARN); les nucléotides sont constitués de l'assemblage :

- d'une base : adénine (A), thymine (T), guanine (G), cytosine (C) pour l'ADN adénine (A), uracile (U), guanine (G), cytosine (C) pour l'ARN
- d'un sucre (désoxyribose dans l'ADN et ribose dans l'ARN)
- d'un groupement phosphate.

PLASMIDE Petite molécule d'ADN de forme circulaire, souvent présente (en une ou plusieurs copies) mais non obligatoire chez les bactéries, en plus du chromosome bactérien. C'est un des vecteurs principaux du clonage.

PROTÉINE Macromolécule formée de l'enchaînement variable des 20 acides aminés. Les protéines comprennent de quelques dizaines à quelques milliers d'acides aminés et leur structure dans l'espace (structure tertiaire voire quaternaire) a souvent un rôle important dans leur activité ; elles ont dans les cellules un rôle d'enzymes ou de composants de structure. Exemple : l'hémoglobine, le collagène ou encore les polymérases.

SÉQUENCAGE Détermination de l'ordre linéaire des composants d'une macromolécule (nucléotides de l'ADN ou l'ARN, ou acides aminés des protéines) ; Séquençage de l'ADN : méthode la plus fine pour décrypter l'information génétique.

VIRUS Organisme simple ne présentant pas de compartimentation et formé d'une ou plusieurs molécules d'ADN ou d'ARN (simple brin ou double brin) contenue dans une enveloppe protéique protectrice (capside). Les virus sont des parasites obligatoires des organismes supérieurs, végétaux ou animaux (on parle de virus) ou des bactéries (on parle de bactériophages ou phages) : pour former de nouvelles générations, le virus doit pénétrer dans une cellule hôte et détourner la machinerie d'expression des gènes à son profit. Exemples de virus à ADN (adénovirus) : l'herpès et de virus à ARN (rétrovirus) : le sida.

→ CONTACTS

Genopole® Direction générale

Pierre Tambourin, Directeur Général
pierre.tambourin@genopole.fr
Tél : 01 60 87 83 24

Genopole® Communication

Nicole Chémali, Directrice de la Communication
nicole.chemali@genopole.fr
Tél : 01 60 87 84 40

Véronique Le Boulc'h, Chargée de Communication
veronique.leboulch@genopole.fr
Tél : 01 60 87 44 98

Anne Rohou, Chargée de Communication
anne.rohou@genopole.fr
Tél : 01 60 87 83 10

Genopole® Siège
Genopole®Campus 1 - Bâtiment Genavenir 8
5, rue Henri Desbruères - F-91030 Evry cedex
Tél.: +33 1 60 87 83 00 - Fax : +33 1 60 87 83 01
www.genopole.fr

