

## BIOTECHNOLOGIES

peuvent être suivis et dosés dans le milieu ambiant, en dehors des organismes vivants. Ainsi peuvent être définis ce que l'on appelle des cycles biogéochimiques et par là précises, à la fois qualitativement et quantitativement, les modalités du fonctionnement de la biosphère comme celles de tout écosystème considéré isolément (cf. cycles BIOGÉOCHIMIQUES).

La quantification des cycles biogéochimiques présente en outre l'intérêt de faire ressortir l'importance relative de la matière vivante présente sur la planète et des réserves qui existent, pour tel ou tel de ses constituants, dans le reste du globe.

Ajoutons que ces divers cycles présentent des interférences qui lient les taux de renouvellement caractérisant chaque élément. C'est par ailleurs l'équilibre entre la production, d'une part, l'ensemble de la consommation et de la décomposition, d'autre part, qui règle le fonctionnement des écosystèmes et, par eux, de la biosphère. Lorsqu'il y a surconsommation se produit un appauvrissement, voire une désertification du milieu ; lorsqu'il y a surproduction se produit au contraire un phénomène de fossilisation.

MAXIME LAMOTTE, PAUL DUVIGNEAUD

### 3 L'avenir de la biosphère

De nombreux scientifiques se sont interrogés sur les causes de la spectaculaire stabilité de la biosphère. Dans les années 1970, le géophysicien James Lovelock a imaginé, avec la microbiologiste Lynn Margulis, le concept de Gaïa, dans les années 1970, vulgarisé par leur ouvrage *Gaïa : a New Look at Life on Earth*, ultérieurement traduit en français sous le titre *La Terre est un être vivant* (1979). Selon cette théorie, la biosphère est capable de réagir à des modifications cosmologiques afin de maintenir, dans ses divers compartiments, des conditions favorables à la vie. En ce sens, il n'a fait que systématiser l'idée de Vernadsky qui voyait dans la biosphère actuelle le résultat d'un long processus de « biologisation » de l'environnement planétaire, les êtres vivants rendant – par leur action permanente – les habitats terrestres et aquatiques de plus en plus favorables à la vie.

Un des exemples les plus connus de cette aptitude autorégulatrice de l'environnement propre à la biosphère est la baisse continue du dioxyde de carbone dans l'atmosphère au cours des périodes géologiques (à l'exception des périodes très récentes). Ce processus biogéochimique avait permis de compenser la hausse progressive de la température terrestre – due au réchauffement du Soleil au fur et à mesure qu'il vieillit – par une diminution concomitante de l'effet de serre.

L'humanité actuelle, par suite de sa prolifération incontrôlée et par le développement incessant de technologies mal maîtrisées, porte atteinte aux grands équilibres de la biosphère. Des phénomènes tels que les changements climatiques globaux ou encore la destruction partielle de la couche d'ozone représentent, parmi d'autres, les signes prémonitoires d'une catastrophe écologique globale contre laquelle une course de vitesse doit désormais être engagée.

FRANÇOIS RAMADE

#### Bibliographie

J. BÉTHEMONT, *Les Richesses naturelles du globe*, Paris, 1987 / J.-P. DELÉAGE, *La Biosphère. Notre Terre vivante*, coll. Découvertes Gallimard, Paris, 2001 / H. LIETH, « Versuch einer kartographischen Darstellung der Produktivität der Pflanzendecke auf der Erde », in *Geographisches Taschenbuch*,

Wiesbaden, 1964-1965 / N. SKROTZKY & I. RASOOL, *La Terre : une planète pas comme les autres*, Denoël, 1988 / V. VERNADSKY, *La Biosphère*, coll. Points sciences, Seuil, Paris, 2002 / L. A. WALFORD, *Living Resources of the Sea*, New York, 1958.

#### Corrélat

BIOCÉNOSES • BIODIVERSITÉ • BIOGÉOGRAPHIE • CYCLES BIOGÉOCHIMIQUES • DÉVELOPPEMENT DURABLE • ÉCOLOGIE • ÉCOSPHÈRE • ÉCOSYSTÈMES • NATURE • VIE.

## BIOTECHNOLOGIES

- 1 L'essor des biotechnologies
- 2 Les biotechnologies rouges
- 3 Les biotechnologies vertes
- 4 Les biotechnologies bleues ou aquatiques
- 5 Les biotechnologies blanches
- 6 Les biotechnologies et l'environnement
- 7 L'avenir des biotechnologies
  - La biologie systémique
  - La biologie de synthèse

Les biotechnologies se définissent, aujourd'hui, comme l'ensemble des méthodes et des techniques utilisant des composants du vivant (molécules, organites, cellules, organismes) pour rechercher, modifier ou produire des substances chimiques ou des éléments d'origine végétale, animale ou microbienne.

Il y a quelque 10 000 ans, lorsqu'il est passé du stade de cueilleur-chasseur à celui d'agriculteur-éleveur, l'homme, en sélectionnant les espèces végétales ou animales dont il avait besoin, en semant ses récoltes et en faisant se reproduire son bétail, commençait déjà à modifier le monde vivant qu'il entourait pour améliorer son ordinaire. Puis, il a observé et mis à profit les phénomènes de fermentations dus à des micro-organismes dont il ignorait, évidemment, à l'époque, l'existence même. Il constate, ainsi, que des matières premières sont modifiées. Des levures ou des bactéries convertissent le sucre en alcool ; d'autres, l'alcool en acide

acétique ; d'autres encore peuvent fermenter dans la farine et faire lever la pâte du pain. Des bactéries se multiplient dans du lait pour le transformer en yaourt. Inventés souvent fortuitement, bière, vin, fromage apparaissent ainsi, dans l'histoire des civilisations humaines, en différents points de la planète, plusieurs millénaires avant Jésus-Christ.

Une première étape de rationalisation de ces pratiques résulte des travaux de Louis Pasteur (1822-1895) qui, d'une part, mettent en évidence l'existence de micro-organismes, leur rôle de ferments, et, d'autre part, expliquent leur action. Ces recherches débouchent sur une amélioration des pratiques industrielles. Des levures, des moisissures, des bactéries sont sélectionnées pour leurs qualités particulières. C'est la période du développement des biotechnologies traditionnelles. L'hygiène, l'asepsie, la stérilisation des instruments font, peu à peu, leur entrée dans ce monde industriel où foisonnent les micro-organismes.

Le xx<sup>e</sup> siècle voit l'apparition d'une biologie fondamentale qui, après avoir été longtemps une science essentiellement descriptive, devient progressivement une science explicative du vivant. Cette meilleure compréhension du monde vivant constitue la seconde étape du développement des biotechnologies dites modernes qui sont désormais fondées non seulement sur l'emploi de micro-organismes, mais aussi sur l'utilisation de certains de leurs constituants et, finalement, sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), molécule essentielle de la vie, support de l'information génétique.

Les biotechnologies vont ainsi connaître, entre 1970 et 1990, un essor sans précédent. Elles deviennent des technologies diffusantes, utilisées dans des domaines très variés : le médicament et la santé, l'environnement, l'aquaculture, l'agriculture, l'industrie agroalimentaire, la chimie lourde, l'industrie minière...

### 1 L'essor des biotechnologies

Trois bouleversements sont à l'origine de l'essor des biotechnologies modernes : le développement d'outils moléculaires très performants ; l'explosion des connaissances dans le domaine de la génétique ; et, enfin, l'accumulation de données biologiques issues des vastes programmes internationaux de séquençage des génomes (génomique).

Les outils moléculaires du génie génétique (enzymes de restriction, polymérases, reverse transcriptase, ligases), découverts dans les années 1970, permettent de découper finement et spécifiquement la molécule d'ADN, de la copier, de la ressouder, etc. Il devient alors possible d'isoler rapidement, puis de caractériser des gènes. L'ADN étant universel dans le monde du vivant, il est alors possible de transférer des gènes dans des cellules (micro-organismes ou autres) afin de leur faire produire des molécules d'intérêt, produits de ces gènes. Cette première révolution constitue le fondement du renouveau des biotechnologies modernes et leur

confère une importance économique et industrielle majeure. Des molécules très complexes (des hormones comme l'insuline, l'érythropoïétine ou l'hormone de croissance, des anticorps, etc...) qui, jusque-là, ne s'obtenaient que très difficilement, par extraction-purification, à partir d'organes ou de cellules animales ou humaines (comme l'hormone de croissance extraite de l'hypophyse) deviennent aisément disponibles et en quantité illimitée. La puissance de ces méthodes bouleverse les stratégies industrielles, en particulier dans l'industrie pharmaceutique, non seulement en produisant simplement et rapidement des biomolécules d'intérêt médical, mais aussi en caractérisant de nouvelles « cibles » pour la recherche de médicaments classiques.

La *génétique* – qu'elle soit humaine, végétale ou animale – va bénéficier de l'évolution de la biologie qui est devenue, en quelques années, moléculaire. Elle s'intéresse à l'hérédité, c'est-à-dire aux mécanismes de transmission des caractères biologiques au cours des générations et, en médecine, aux gènes responsables de pathologies héréditaires rares (maladies neuromusculaires, mucoviscidose, etc.), mais aussi aux gènes qui prédisposent aux pathologies multifactorielles fréquentes telles que l'obésité, le diabète, le cancer, etc. La composante génétique de toutes ces pathologies devient alors accessible avec comme conséquences des apports déterminants dans le domaine du diagnostic (une maladie souvent mal définie et mal connue auparavant acquiert un statut plus solide) et la mise en évidence de voies d'approche originales pour de nouveaux médicaments. La protéine codée par ce gène « altéré » devient alors une cible dont il faut corriger le dysfonctionnement et, par là, les effets délétères.

La *connaissance des séquences nucléotidiques de l'ADN* constitue le niveau le plus fin de l'information génétique. Dans les années 1990, la biologie à grande échelle naît de la nécessité d'augmenter fortement la puissance des techniques de séquençage de cette molécule géante, en particulier pour le génome de l'homme, constitué de 3 milliards de paires de base (nucléotides). Les méthodes utilisées jusque-là étaient artisanales et seuls certains génomes de virus, de quelques centaines à quelques milliers de nucléotides, avaient pu être séquencés. Avec ces méthodes, il aurait fallu, pour déterminer la totalité du génome d'espèces « supérieures », dont l'homme, des délais de l'ordre de vingt à quarante ans. L'automatisation du séquençage a permis de traiter rapidement les opérations répétitives. Des marqueurs fluorescents, des lecteurs lasers, la séparation par électrophorèse capillaire ont contribué de leur côté à l'amélioration du débit. Grâce au développement fulgurant de ces technologies, le projet public international de séquençage du génome de l'homme, qui associait seize laboratoires de séquençage dans le monde, fut « achevé » en 2003. D'autres génomes ont été, depuis, séquencés dans le monde animal et végétal. La biologie à grande échelle a transformé certains laboratoires de recherche en de véritables « usines de production de données ». L'informatique est évidemment essentielle pour stocker et exploiter les données obtenues, dont le nombre double tous les sept mois.

Cette biologie, très innovante, conduit à d'autres développements comme la *transcriptomique*, qui étudie l'expression simultanée de plusieurs milliers de gènes d'une cellule ou d'un organe, ou la *protéomique*, qui analyse des ensembles de protéines d'une cellule, d'un organe ou d'un organisme. Ces nouvelles technologies, qui ont comme caractéristique essentielle de viser à l'exhaus-

sivité du résultat (on cherche, dans ces deux exemples cités, à caractériser la totalité des gènes exprimés ou la totalité des protéines présentes, à un instant donné, et leur fonctionnalité), constituent une nouvelle approche du vivant, beaucoup plus globale, moins réductionniste que par le passé et, par conséquent, probablement mieux à même de comprendre la complexité du fonctionnement du vivant.

Les biotechnologies modernes ont profité directement de ces trois révolutions, ainsi que des progrès effectués dans les domaines de la culture cellulaire, de l'hybridation cellulaire, du clonage... pour prendre une importance économique et sociale que personne ne pouvait seulement imaginer dans les années 1970. Elles sont généralement divisées en quatre catégories, en fonction de leur domaine d'application : les biotechnologies rouges ; les biotechnologies vertes, les biotechnologies bleues ; et les biotechnologies blanches. Les biotechnologies relatives au traitement de problèmes environnementaux sont parfois dissociées des biotechnologies blanches pour former une cinquième catégorie.

## 2 Les biotechnologies rouges

Les biotechnologies rouges concernent les domaines de la santé, 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 estime que, en 2010, 80 p. 100 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.

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.

C'est avec la production de molécules complexes, issues du vivant (hormones, etc.), que les biotechnologies ont acquis leurs lettres de noblesse. 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. De plus, les produits biotechnologiques sont, généralement, beaucoup plus sûrs que les extraits d'organes humains ou animaux qui peuvent être contaminés par des virus ou d'autres éléments. L'histoire tristement célèbre de l'hormone de croissance nous le rappelle dramatiquement. Ces biomédicaments représentent, d'ailleurs, une suite logique des recherches visant à extraire du monde animal, végétal ou microbien des principes actifs connus en médecine traditionnelle. Les biomédicaments anciens étaient des molécules chimiques plus ou moins simples (aspirine provenant du saule, colchicine de la colchique, taxol de l'if, pénicilline de moisissure). Aujourd'hui, le regard nouveau

porté sur les médecines traditionnelles chinoises, indiennes, africaines ou autres, allié aux outils du génie génétique, mobilise de nombreux laboratoires publics ou privés dans la recherche de nouvelles substances d'intérêt thérapeutique.

En plus d'être un réservoir naturel de molécules médicaments, les plantes peuvent être utilisées comme des usines de production de médicaments biotechnologiques. Pour cela, on insère dans leur génome le gène « d'intérêt » qui leur permet de produire la protéine souhaitée. Ainsi, par exemple, la lipase, intervenant dans le traitement de la mucoviscidose, est produite dans du maïs transgénique. De même, le tabac peut produire, en 48-72 heures, assez de protéines de bonne qualité pour rivaliser avec les micro-organismes usines.

À côté de ces innombrables développements que l'on regroupe sous l'appellation « biotechnologies rouges moléculaires », des progrès notables sont accomplis dans les « biotechnologies rouges cellulaires » dus à une meilleure connaissance de la physiologie cellulaire (tabl. 1). Ainsi, on peut en quelques semaines reproduire in vitro, à partir de quelques cellules souches de l'épiderme, une peau complète pour traiter un grand brûlé. Cet exemple illustre une nouvelle dimension de la médecine régénérative ou de reconstruction dans laquelle les cellules souches, qu'elles soient embryonnaires ou somatiques, sont appelées à jouer un rôle primordial, notamment dans les maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer).

## 3 Les biotechnologies vertes

Elles regroupent les biotechnologies, parfois très anciennes, qui intéressent l'agriculture, l'élevage et l'agroalimentaire (tabl. 2). Elles sont tissulaires, cellulaires ou moléculaires. Elles comprennent les techniques de transgénèse végétale ou animale avec lesquelles on obtient des organismes génétiquement modifiés (O.G.M.). Ces derniers sont à l'origine d'une prise de conscience, parfois excessive, mais certainement nécessaire, des dangers potentiels véhiculés par certains d'entre eux soit pour la santé de l'homme, soit pour l'environnement.

Les biotechnologies vertes sont parmi les plus anciennes. Les fermentations ont d'abord utilisé des micro-organismes non sélectionnés pour produire de l'alcool, de l'acide acétique, des fromages, etc. Les techniques non maîtrisées de sélection animale ou végétale furent appliquées très tôt, dès l'Antiquité, pour la domestication de plantes ou d'animaux sauvages. La multiplication des plantes par semis, par drageons ou boutures fut même la première pratique agricole. Les « hybrideurs de plantes » du XIX<sup>e</sup> siècle contribuèrent largement à la naissance de la génétique moderne.

Les biotechnologies vertes modernes associent toutes ces techniques, désormais bien maîtrisées, à la biologie moléculaire. Les applications sont très nombreuses, allant de l'amélioration des espèces végétales d'intérêt économique à l'accroissement de la productivité, la fabrication de nouveaux produits (plantes usines), la production de sources d'énergie renouvelable, etc.

Des gènes responsables de la résistance aux herbicides, aux infections virales, fongiques ou bactériennes, identifiés grâce au progrès de la génomique, sont utilisés pour transférer aux plantes ces mêmes propriétés de résistance. C'est en 1985 que les premiers essais en champ de plantes transgéniques ont eu lieu aux États-Unis. Il s'agissait d'un tabac résistant à un insecte grâce au gène de

## BIOTECHNOLOGIES

| méthodes   | domaines d'application  | principaux résultats ou produits   |
|--|---|--|
| identification de nouvelles cibles moléculaires pertinentes pour le traitement des pathologies humaines et la découverte de nouveaux médicaments | maladies génétiques :<br>- maladies neuromusculaires, drépanocytose, progéria, déficits immunitaires, maladie de Huntington, mucoviscidose, etc.<br><br>maladies fréquentes :<br>- cancer<br><br>- neuropathologies (Parkinson, Alzheimer, sclérose en plaque, migraine, schizophrénie, anxiété, pharmacodépendance, etc.)<br>- maladies cardio-vasculaires (trouble du rythme cardiaque, athérosclérose, mort subite du nourrisson)<br>- maladies de système : diabète, obésité, etc.<br><br>microbiologie | gènes de prédisposition impliqués dans ces pathologies<br><br>oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs, etc.<br><br><br><br><br><br>gènes de résistance et nouveaux antibiotiques  |
| identification de cibles moléculaires pour des agents ou des médicaments connus  | cyclo-oxygénases<br><br>cibles moléculaires cellulaires   | aspirine<br><br>actinides  |
| identification de nouveaux médicaments à partir de plantes, micro-organismes, champignons, etc.  |   | antibiotiques, antifongiques<br>anticancéreux, médicaments cardio-vasculaires, anti-inflammatoires, etc.   |
| production de nouveaux vaccins   | 1 <sup>re</sup> génération<br><br>2 <sup>e</sup> génération<br><br>3 <sup>e</sup> génération  | virus, bactéries atténuées ou tuées, vaccins multi-antigéniques<br><br>protéines antigéniques purifiées : hépatite B, herpès<br><br>utilisation de l'ADN codant l'antigène comme support vaccinal ou utilisation de cellules dendritiques, alicaments vaccinaux.   |
| production de protéines thérapeutiques   | diabète<br><br>retard de croissance<br><br>reproduction<br><br>hépatite B et C, maladies virales, cancer<br><br>sclérose en plaque<br><br>granulomatose septique<br><br>cancer, leucémies, anémies, neutropénie, aplasie<br><br><br>cancer, rhumatisme articulaire, sclérose en plaque, maladie de Crohn, rejet de greffe<br><br>pathologies de la coagulation, arthrose<br><br>gériatrie, insuffisance rénale<br><br>maladies génétiques   | insuline<br><br>hormone de croissance<br><br>hormones : LH, FSH<br><br>interférons alpha<br><br>interférons bêta<br><br>interférons gamma<br><br>facteurs de croissance<br>- hématopoïétique : Interleukines, GM-CSF, érythropoïétine<br>- vasculaire : VEGF, FGF, etc.<br><br>plus de 500 anticorps monoclonaux<br><br>facteur VIIA, VIII,<br>facteurs IX, activateurs du plasminogène<br><br>protéines nutritionnelles<br><br>enzyme |
| thérapie génique (ADN-médicament)  | maladies génétiques rares<br>cancer<br>neuropathologies   | morpholinos  |
| thérapie cellulaire  | thérapie cellulaire<br><br>thérapie cellulaire modifiée :<br><br>- organes bio-artificiels<br><br>- organes artificiels   | épiderme, cellule nerveuse embryonnaire, cellules souches hématopoïétiques, etc.<br><br>thérapie génique cellulaire dans les maladies génétiques rares telles que l'immunodéficience de l'enfant<br><br>foie, pancréas, vessie, rein<br><br>oreilles artificielles ou implants cochléaires, rétines artificielles.   |
| diagnostic, nouveaux outils, nouvelles approches   | biopuces, laboratoires sur puce (lab-on-chips) et nanobiotechnologies<br>pharmacogénétique<br>médecine légale<br>génétique des populations  |  |

tabl. 1 - Les biotechnologies rouges.

la toxine de la bactérie *Bacillus thuringiensis*. Les premières plantes transgéniques, dont un tabac résistant à un antibiotique (la kanamycine), avaient été réalisées deux ans auparavant. Vingt ans plus tard, quelque 102 millions d'hectares, c'est-à-dire 5 p. 100 des terres cultivables de la planète, étaient ensemencés avec des O.G.M. – principale-

ment du maïs, du soja, du colza et du coton – et concernaient dix millions d'agriculteurs. Ces O.G.M. cultivés sont généralement résistants aux herbicides ou aux insectes ravageurs.

À côté de ces biotechnologies moléculaires, la découverte des phytohormones (gibbérelline, auxines, cytokinines, etc.) impli-

quées dans la croissance végétale et l'amélioration des techniques de culture tissulaire ont conduit au développement industriel de technologies de multiplication végétative de plantes. À partir d'un seul embryon « méristématique », on obtient des milliers de plantules susceptibles de repeupler des forêts ou certaines contrées men-

| méthodes   | domaines d'application  | exemples   |
|--|---|--|
| <b>biotechnologies vertes moléculaires</b><br><br>- plantes génétiquement modifiées          | amélioration agronomique  | plantes résistantes à la sécheresse (économie d'eau)<br>plantes fixatrices d'azote (moins d'engrais ajouté, respect de l'environnement)<br>plantes résistantes à la salinité, à l'acidification des sols, etc.   |
|  | résistance aux ravageurs et aux maladies  | résistance aux virus (maïs, manioc, patates douces, blé) ou aux pucerons   |
|  | résistance aux herbicides   | résistance au court noué (vigne), aux nématodes<br>résistance aux insectes ravageurs (Bt)  |
|  | modification des propriétés nutritionnelles et de la composition des aliments.  | alicament : riz enrichi en vitamine A, en fer<br>amélioration de la teneur en protéine<br>élimination d'allergènes ou substances toxiques (cyanure dans le manioc)<br>modification de la teneur en amidon et en acide gras (soja, pommes de terre)<br>modification de la teneur en antioxydant (tomates) |
| - animaux ou micro-organismes génétiquement modifiés   | plantes utilisées comme système de production de médicaments                    | taxol (dans le tabac)<br>lipase (dans le maïs)<br>protéines vaccinales (dans le tabac)   |
|  | bétail et volailles   | résistance aux maladies et au stress   |
| - bioproduits d'intérêt agroalimentaire ou agronomique (voir aussi biotechnologies blanches) | micro-organismes alimentaires ou à des fins alimentaires                        | levures améliorées pour la bière ou autres fermentations   |
|  | enzymes d'intérêt alimentaire   | boulangerie-pâtisserie : alpha amylase, glucose isomérase, hémicellulose, xylanase, protéase.<br>bière : alpha acétolactate décarboxylase, bêta glutamate, pullulanase.<br>produits laitiers : chymosine   |
|  | agents de texture pour l'alimentation   | amidon   |
|  | biopesticides   | <i>Bacillus thuringiensis</i> (Bt) comme biopesticides<br>virus spécifique d'insectes (baculovirus)  |
|  | <b>biotechnologies vertes cellulaires</b>                                       |  |
| - fermentation   | sélection de nouvelles levures ou bactéries                                     | agro-alimentaire : bière et autres   |
| - reproduction asexuée   | bouturage, greffes, marcottage  |  |
| - multiplication végétale naturelle  | multiplication des plantes in vitro à partir de cellules du méristème           | obtention de milliers de nouvelles plantes identiques utilisées pour le reboisement, la culture fruitière, etc.  |
| - reproduction asexuée artificielle  | reproduction à partir de cellules différenciées : formation d'embryons in vitro | carottes, palmiers à huile, etc.   |
| <b>génomique</b>   | amélioration génétique des plantes, animaux ou micro-organismes                 | la connaissance des données génomiques permet une approche beaucoup plus performante lors de la sélection génétique classique.   |
| tabl. 2 - Les biotechnologies vertes.  |   |  |

cées par des ravageurs comme, au Maroc, les palmeraies de palmiers-dattiers dévastées depuis un siècle par le *Fusarium oxysporum*, un champignon parasite qui envahit les vaisseaux des plantes et les tue en quelques années (maladie du Bayoud).

#### 4 Les biotechnologies bleues ou aquatiques

Le domaine d'application des biotechnologies modernes dans le monde aquatique en est encore à ses balbutiements. Il regroupe diverses techniques qui permettent d'augmenter le taux de croissance des espèces aquatiques d'élevage, d'améliorer la qualité nutritive des aliments aquacoles et la santé des poissons, d'étendre la gamme des espèces aquatiques « cultivées », d'améliorer la gestion et la conservation des stocks d'espèces sauvages... Certaines techniques sont anciennes (fertilisation des étangs), d'autres bénéficient des apports de la biologie moléculaire (saumon transgénique, diagnostic de patho-

logies d'animaux marins), fondées sur l'étude de l'ADN de parasites ou de micro-organismes, des gènes de résistance aux maladies (vaccination), de l'induction artificielle de la reproduction par l'administration d'hormones exogènes...

Les techniques d'aquaculture se diversifient et se généralisent progressivement. Elles visent, en particulier, à préserver les espèces naturelles, actuellement en péril du fait des pratiques de la pêche industrielle. D'une manière très générale, une réflexion se développe sur l'utilisation raisonnée, diversifiée et enrichie des produits commerciaux de la mer. Beaucoup d'enzymes isolées à partir du milieu marin pourraient présenter des caractéristiques uniques et utiles, des biocapteurs naturels d'animaux aquatiques pourraient être utilisés dans la surveillance de l'environnement maritime. D'autres molécules sont déjà utilisées dans différentes activités industrielles et pourraient être modifiées par voie moléculaire. Tel est le cas de polysaccharides issus d'algues (alginate, carraghénanes, etc.) qui servent de stabilisant, gélifiant ou épaississant. Tous ces

produits sont omniprésents dans la vie quotidienne et sont très utilisés par les industries agroalimentaires (lait, soupes, viandes) et cosmétiques (dentifrice, shampooing, etc.). Les alginates entrent dans la composition de produits pour la dentisterie (empreintes). Le chitosane, un dérivé de la chitine, un composé particulièrement abondant dans les carapaces de crustacés, est une fibre aux propriétés chimiques et biologiques exceptionnelles, utilisée dans de nombreuses applications industrielles et médicales : environnement (absorption de liquide et d'odeurs), aliments, pharmacie, guérison de plaies, cosmétique, etc.

#### 5 Les biotechnologies blanches

Elles ont pour objet la fabrication de produits (polymères, édulcorants, acides aminés, etc.), l'invention de procédés (bio-raffinerie) ou la production de bioénergie à l'échelle industrielle à partir de l'utilisation de la biomasse considérée comme une matière première renouvelable (tabl. 3). Ces

## BIOTECHNOLOGIES

| domaines   | exemples  |
|--|---|
| biomatériaux :<br>- matériaux classiques pour usage médical (matériaux bio-compatibles)<br>- matériaux issus du vivant | prothèses ; matériel d'injection, de contention, etc.<br>bioplastique (à partir d'amidon)<br>biopolymères : polyhydroxyalkanoates (PHA), polyhydroxybutyrate (PHB)<br>polyesters bactériens |
| chimie :<br>- chimie de base<br>- chimie de spécialités par des micro-organismes                                       | utilisation d'enzymes pour synthèse chimique stéréospécifique<br>galvanisation<br>additifs alimentaires<br>colorants<br>arômes<br>acides aminés : L-lysine, L-glutamine et L-méthionine     |
| industrie de la papeterie : préparation et traitement de la matière première   | arbres transgéniques (peupliers) à teneur en lignine réduite<br>blanchiment de la pâte de bois<br>traitement de surface<br>traitement des effluents   |
| industrie du textile : nouvelles fibres, nouveaux tissus   | PLA (poly lactic acid )<br>1, 3-propanediol de Dupont<br>soie transgénique<br>acrylamide<br>lyocell   |
| industrie des détergents, solvants, lessives   | rhamnolipid<br>saponine<br>enzymes  |
| industrie des cosmétiques  | lipides pour la cosmétique  |
| biocarburants  | bioéthanol<br>biodiesel<br>lubrifiants  |
| industrie du cuir  | maroquinerie de poisson (saumon)<br>traitement enzymatique des peaux animales   |
| industrie des capteurs   | biocapteurs (odeurs par exemple)  |
| industrie minière  | biolixiviation  |
| tabl. 3 - Les biotechnologies blanches industrielles.  |   |

matières premières (maïs, paille, sucre, betterave, bois, oléagineux, etc.) sont transformées en produits finis (acides aminés, enzymes, produits pharmaceutiques, ingrédients, polymères, édulcorants tensioactifs, bioplastique, bioéthanol, etc.), généralement grâce à des micro-organismes. Ces méthodes illustrent la transition progressive de notre système industriel depuis les matières premières primaires fossiles vers les matières biologiques renouvelables.

Les biotechnologies blanches s'inscrivent en effet directement dans la préoccupation d'un développement durable par l'utilisation de sources de carbone renouvelables (au lieu du carbone fossile), le recours à des réactions à température normale (économie d'énergie), la production de déchets en volume limité, l'absence de solvants et une consommation d'eau souvent très réduite. Ces méthodes aboutissent au concept de « bioraffineries intégrées » où, à partir de matières premières végétales (plantes entières, résidus, micro-organismes), différents produits (intermédiaires ou finis) sont obtenus et utilisés pour divers domaines industriels (alimentaires, biocarburants, biomatériaux, additifs, pharmacie, enzymologie, etc.). La transformation de la plante entière par des procédés de bioconversion présente trois atouts : elle permet d'optimiser le rendement énergétique à l'hectare ; elle limite les surfaces nécessaires ; et elle ne donne pas de sous-produits.

Ces avantages placent l'optimisation des procédés de bioconversion au rang des priorités technologiques mondiales.

### 6 Les biotechnologies et l'environnement

Certaines pratiques biotechnologiques ou des produits qui en sont issus, dont les O.G.M., sont accusés de mettre en péril notre environnement en lui faisant courir le risque d'une pollution génique. Cette préoccupation, qui n'est pas totalement infondée, dépend essentiellement du type d'O.G.M. considéré. Elle mérite une attention et une prudence particulières.

En revanche, nombre de pollutions environnementales, qu'elles soient chimiques, biologiques, d'origine industrielle ou autres, sont ou seront traitées par des méthodes biotechnologiques. On utilise déjà des micro-organismes pour dégrader des déchets toxiques en produits non dangereux, en particulier en eau et dioxyde de carbone (biorestauration). Les produits pétroliers sont ainsi dégradés par des agents microbiens spécifiques. Dans une autre approche (biostimulation), on ajoute à un milieu pollué des substances nutritives qui favorisent la prolifération de germes présents dans ce milieu et qui, par leur action, dégraderont les composés dangereux.

Des champignons microscopiques, naturels ou modifiés génétiquement, sont aussi utilisés pour traiter le lisier de porc et ses odeurs. L'eau des égouts est débarrassée de ses matières organiques grâce à la bactérie *Streptothrix hyalina*. D'autres bactéries, du type *Micrococcus*, éliminent des dérivés du pétrole (hydrocarbures polycycliques cancérogènes). D'autres encore dégraissent et nettoient des tuyaux d'évacuation. Des plantes (phytorestauration ou phytoremédiation) ainsi que des champignons sont disposés dans des sites pollués afin d'éliminer les substances dangereuses, sans ajouts de produits chimiques ou sans incinération. Des polluants complexes volatiles sont éliminés par filtration dans des colonnes comprenant des micro-organismes qui absorbent et détruisent ces substances lors du passage de l'air contaminé. Ces micro-organismes peuvent faire de même dans des eaux usées. On peut ainsi désodoriser des émanations industrielles ou éliminer des substances chimiques aussi dangereuses que le toluène, l'hexane, le pentane. Certaines algues, avides de métaux lourds, « purifient » des eaux de lavage minières en absorbant ces métaux.

La liste des substances toxiques ou dangereuses traitées par des méthodes biologiques s'allonge rapidement, de même que la variété des micro-organismes, des algues, des plantes ou les technologies imaginées pour venir à bout d'un site pollué. Ces

méthodes sont évidemment conçues pour protéger l'environnement et non pour contribuer à déplacer le problème. Il s'agit, dans la plupart des cas, de recycler des produits chimiques complexes en substances plus simples et moins dangereuses pour l'environnement.

L'extraordinaire biodiversité du monde vivant, en particulier des micro-organismes, dont nous ne connaissons qu'une infime partie, permet d'espérer que, dans l'avenir, la plupart des problèmes environnementaux seront traités à la source de la pollution et feront l'objet d'un cycle contrôlé du début à la fin. Des études menées par l'O.C.D.E. en 1998 et 2004 démontrent ainsi la part prépondérante que prendront les biotechnologies dans la plupart des systèmes industriels, non seulement dans le domaine de la santé et de l'agriculture, mais aussi dans la chimie lourde, dans les industries minières, du fait même de cette capacité à s'intégrer dans un cycle où chaque étape fait l'objet d'une attention particulière du point de vue de notre environnement.

## 7 L'avenir des biotechnologies

Les activités générées par les biotechnologies sont le type même d'activités dites diffusantes, c'est-à-dire qui interviennent de manière diverse dans de très nombreux secteurs industriels. Leurs applications, plus nombreuses que celles qui étaient postulées au départ, sont appelées à se développer, tant quantitativement que qualitativement. Encore aujourd'hui, le monde des biotechnologies bénéficie surtout des progrès d'une biologie essentiellement analytique qui met progressivement à disposition de ces technologies des outils et des procédés dérivés de l'étude des êtres vivants, en particulier des micro-organismes, dont l'extraordinaire biodiversité et l'exceptionnelle capacité d'adaptation fournissent des solutions très innovantes pour aborder les problèmes de la chimie, de l'environnement, des matériaux, etc.

On peut prédire, sans risque de se tromper, que les biotechnologies n'en sont qu'à leur début et que des ruptures technologiques de grande importance se produiront. Deux développements scientifiques (au moins) seront à l'origine de ces ruptures : la biologie systémique et la biologie de synthèse.

### • La biologie systémique

Elle résulte directement des nouvelles technologies nées du développement de la génomique (transcriptome, protéome, métabolome) et capables d'appréhender désormais le vivant à un niveau de complexité qui impose une bio-informatique solide susceptible de stocker les innombrables données obtenues mais aussi d'aider à leur interprétation en permettant de conceptualiser la signification profonde de ces résultats en termes d'interactions ou d'interdépendances. Il devient non moins nécessaire de s'appuyer sur une simulation du fonctionnement de ces systèmes complexes pour intégrer ces données dans une modélisation de la physiologie d'une cellule, d'un ensemble de cellules, d'un organe ou d'un organisme. Cette approche, très féconde, peut identifier des fonctions nouvelles, des propriétés inattendues de systèmes moléculaires complexes et proposer, par là, de nouvelles approches thérapeutiques ou de nouveaux concepts.

L'un des objectifs de tels programmes de recherches serait d'aboutir à une modélisa-

tion « in silico » du fonctionnement complet d'une cellule élémentaire, une *e-cell* virtuelle à partir de laquelle des expériences in silico pourraient se développer et dont les résultats pourraient être testés ensuite in vivo. Ce type d'approche sera extrêmement utile dans des études lourdes et complexes, par exemple de toxicologie à visée prédictive, permettant de diminuer considérablement les expériences in vivo ou in vitro et de cerner de manière plus précise les propriétés thérapeutiques éventuelles d'une molécule.

Nos connaissances actuelles sont encore loin de permettre d'aborder ce type de questions mais l'approfondissement permanent de nos connaissances et l'amélioration de la modélisation pourront conduire, au terme de quelques années, à des ruptures technologiques. Quoi qu'il en soit, cette nouvelle approche du fonctionnement du vivant, parce qu'elle est beaucoup plus fidèle et proche de la réalité, sera probablement très féconde, par exemple, dans sa capacité à définir des cibles pertinentes pour la recherche de médicaments ou la compréhension de fonctionnements pathologiques.

### • La biologie de synthèse

Ce tout nouveau champ de recherche a déjà des applications biotechnologiques potentielles. De fait, à l'approche du biologiste qui analyse le vivant pour en comprendre, pas à pas, le fonctionnement, il substitue la démarche de l'ingénieur qui essaie de fabriquer de nouveaux systèmes à partir de constituants élémentaires du vivant. Là où le généticien isole, caractérise, transfère un gène d'un organisme à l'autre, d'une cellule à l'autre, le biologiste de synthèse va concevoir un gène nouveau, à partir de morceaux d'autres gènes ou le synthétiser de toutes pièces. Il s'agit, en quelque sorte, de considérer le vivant comme un immense Meccano, à partir duquel sont imaginés et construits de nouvelles entités (bactéries), des micromachines (autoreproductibles ou pas), des systèmes qui n'existent pas dans la nature, des voies métaboliques originales... On peut ainsi conditionner une bactérie pour l'obliger à fabriquer une substance jusque-là impossible à obtenir par voie biotechnologique. Cette évolution de la biologie rappelle celle de la chimie qui, au cours du XIX<sup>e</sup> siècle, est passée d'une démarche purement analytique – avec l'étude d'éléments naturels – à la conception et l'élaboration de nouveaux matériaux, inaugurant la chimie de synthèse.

L'une des idées fortes de cette biologie de synthèse tient à la volonté de définir des systèmes vivants simplifiés et asservis à une ou deux fonctions précises. Par exemple, une bactérie rudimentaire qui consommerait du dioxyde de carbone ou des déchets pour produire de l'énergie lumineuse ou de l'hydrogène. Certains travaillent à l'utilisation de composants biologiques dans des ordinateurs. Plus proches des applications, on pourrait concevoir des enzymes de synthèse à plusieurs sites catalytiques, des nouveaux matériaux, des nouvelles voies métaboliques conçues spécifiquement pour dégrader des polluants chimiques, des biocapteurs capables de révéler dans l'environnement des traces de telle ou telle substance chimique...

Les perspectives de développement de la biologie de synthèse sont si considérables qu'elles inquiètent d'ores et déjà les philosophes et les éthiciens, peut-être plus encore que tous les autres champs de la science. Le fait même de parler de vie totalement artificielle nous projette dans un univers où l'un des arguments, selon lequel « la nature l'a déjà fait », tombe. Quelles conséquences sur nos conduites et nos valeurs ? sur l'environnement ? Comment distinguer entre ce que l'on souhaite créer et ce que l'on fera

naître ? La biologie de synthèse revisite en des termes totalement nouveaux bien des interrogations sur le sens même de la vie.

Les développements actuels ne peuvent pas aller sans une réflexion approfondie, sans un questionnement sur le sens profond de projets qui exigent, peut-être plus que tout autre, un débat dans une société préoccupée légitimement par son avenir et qui s'interroge désormais sur le sens même du mot progrès.

PIERRE TAMBOURIN

### Bibliographie

W. S. BAINBRIDGE & M. C. ROCO dir., *Managing Nano-Bio-Info-Cogno Innovation : Converging Technologies in Society*, Kluwer Acad. Publ., 2005 / *Bio-promesse ? La biotechnologie, le développement durable et l'économie future du Canada*, Rapport technique au Comité consultatif canadien de la biotechnologie, 2006 / *Biotechnologie alimentaire moderne, santé et développement : étude à partir d'exemples concrets*, O.M.S., département Sécurité sanitaire des aliments, 2005 / *La Biotechnologie aquatique : document de réflexion sur le renouvellement de la stratégie canadienne en matière de biotechnologie*, Rapport sommaire du Groupe de travail sur la biotechnologie aquatique, Canada / *Les Biotechnologies au service de la durabilité industrielle*, O.C.D.E., 2001 / *Les Biotechnologies au service d'une croissance et d'un développement durable*, O.C.D.E., 2004 / *Biotechnology and the Environment*, European Initiative for Biotechnology Education, 2000 / J.-Y. LE DÉAUT, *La Place des biotechnologies en France et en Europe*, O.P.E.C.S.T., 2005 / J.-Y. LE DÉAUT, A. POMPIDOU & F. SERUSCLAT, *Développement des biotechnologies médicales et problèmes éthiques*, colloque parlementaire, Assemblée nationale, Paris, 1999 / C. DELPORTE & P. BERARDO, *Le Traitement biologique des effluents industriels liquides*, Annales des Mines, octobre 2004 / *Enjeux éthiques des nanosciences et nanotechnologies*, Comité d'éthique du C.N.R.S. (COMETS), 21 octobre 2006. <http://www.cnrs.fr/fr/présentation/ethique/comets/index.htm> / *Guide to Biotechnology*, Bio-2005-2006, Biotechnology Industry Organization / *Panorama du secteur des biotechnologies en France et dans le monde*, Eurostaf, 2006 / *Synthetic biology : Applying Engineering to biology*, Commission européenne, Rapport de Nouvelles Sciences & Technologies énergétiques (N.E.S.T.), 2005 / *Traitement des effluents par les biotechnologies*, Forum Technologique Alsace, janvier 2006.

### Sites Internet principaux

Europabio : <http://www.europabio.org>  
The US National Biobased Product and Bioenergy Web Site : <http://www.bioproducts-bioenergy.gov/>  
Centre national de séquençage (génomique, génomique) : <http://www.cns.fr/externe/francais/questions/>  
Biocentury : <http://www.biocentury.com>  
Biotechnology Industry organization : <http://www.bio.org>  
OCDE. <http://www.Oecdbookshop.org>.

### Corrélat

ADN • BIODÉPOLLUTION • BIOÉTHIQUE • BIOLOGIE (la biologie moléculaire) • BREVET D'INVENTION • CLONAGE • ÉLEVAGE • ENZYMES • FERMENTATIONS • GÉNÉTIQUE • GÉNOME • O.G.M. • PROTÉINES.