

BIO(NANO)TECHNOLOGIES

Licence 1^{ère} année 2018-2019



**UE HLBI 102 « Initiation aux
Biotechnologies d'Avenir »**
UE de 2,5 ECTS = 22,5h en présentiel



**13,5h CM + 9h
TD = 22,5h**



**UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER**

Responsable: Christian Jay-Allemand Tél: 04 67 14
36 12 / Mèl: christian.jay-allemand@umontpellier.fr

Objectifs pédagogiques:

Les cours (9 x 1h30) pour :

- * Vous **sensibiliser** aux différents grands secteurs des bio(nano)technologies
- * Vous donner une vision claire des **avancées technologiques** / secteurs d'activités
 - Mais aussi des **domaines d'applications** développés à Montpellier ...

Les TD (3 x 3h) pour :

- Illustrer les grands enjeux : **1- Ressources du vivant. 2- Production de macromolécules en bioréacteur. 3- Biocapteurs pour le diagnostic, ...**

*Assurés par des ingénieurs, chercheurs, enseignants-Chercheurs travaillant sur les **UMR / plateformes** du Pôle « Agro-Bio-Science » de Montpellier / expériences partagées, **présentation de plateformes technologiques, débats, ...***

***F. Allal, J.L. Aymeric, E. Grousseau, C. Jay-Allemand
S. Peyron, N. Rugani, D. Tousch***

Qui ? Quand ? Où ?

Les groupes: D2 / H4 / H5 / H6 (CMI, PIEP, CAPET, ...)

CM : Les **Mardis** de 15h00 à 16h30 (x9) à partir du 11/09/2018 **Amphi 6.02 - Fin du CM : 20/11/2018**

Evaluation 1 / QCM 1h mardi 27/11/18 à 15h Amphi xx

TDs : Débutent le **03/12/2018** et terminent le 20/12/2018

- D3 => Mardi matin (8h00 à 11h15) STD xxx ?
- H4 => Jeudi matin (9h45 à 13h00) STD xxx ?
- H5 => Lundi matin (8h00 à 11h15) STD xxx ?
- H6 => Lundi matin (8h00 à 11h15) STD xxx ?

Evaluation 2 / Ecrit (cours & TDs) janvier 2018 1h30

Un domaine ancré dans les problématiques sociétaux

- Débat / Documentaire d'ARTE- Concours IGEM 2018 en Biologie synthétique (Biobricks) / « Bio-based society »

Les grands enjeux actuels des « **biotechnologies et bio-nanotechnologies** »

- Vision ouverte de l'ingénierie **biotechnologique**, non limitée aux seules manipulations des génomes et notion de technologies avancées
- Types d'activités humaines concernées / Grands domaines
- **Domaines industriels** (PME et PMI) concernés: valorisation, production et commercialisation
- Les défis de l'**innovation** biotechnologique (typologie)

Biotechnologies appliquées aux problématiques environnementales

- **Changement climatique** et évolution des écosystèmes
- **Pollutions** agro-environnementales (eau, air, sols)
- Gestion des **ressources du vivant**

Bio(nano)technologies en Agronomie à des fins alimentaires

- **Biotransformation et conservation** des aliments, incluant les emballages actifs
- Production de **matrices alimentaires** en bioréacteur
- Sécurité, **traçabilité** et qualité des aliments

Biotechnologies / l'industrie à des fins non alimentaires

- **Bioénergie**
- **Bio- et éco-matériaux** et agropolymères
- **Biomolécules** et activités cellulaires

Biotechnologies microbiennes et Infectiologie

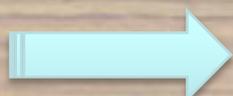
- **Diagnosics santé humaine**
 - Nouvelles voies thérapeutiques / **Nanotechnologies**
 - Lutte contre le **dopage** et l'utilisation de stupéfiants
-
- **TRAVAUX DIRIGÉS en décembre 2018**
- TD1 : **Ressources du vivant** et marqueurs moléculaires (F. Allal, IFREMER, Palavas 34)
 - TD2 : Production de macromolécules d'intérêts industriels en **bioréacteur** par des micro-organismes (E. Grousseau UM /Nathalie Rugani Biologie des procédés)
 - TD3 : **Biocapteurs pour le diagnostic** environnemental et médical (D. Tousch UM)
 - TD4 : Valorisation de **Biomolécules** issues de la biomasse végétale / fonctions (C. Jay-Allemand, UM / Soc. Antofénol)

Initiation aux (nano)Biotechnologies d'Avenir (*IBA*) / *I-Introduction*

- L'ingénierie biotechnologique n'est pas une nouveauté au plan international. Le "**biological engineering**" existe dans la plupart des facultés d'engineering, mais ce type de formation est encore peu répandu dans les universités françaises.
- Les champs de connaissances dans le domaine du vivant sont très diversifiés et les secteurs susceptibles de profiter de retombées applicatives sont nombreux. Une **vision de l'ingénierie biotechnologique non limitée aux seules manipulations du génome** est réductrice.
- Depuis 50 ans, les technologies issues des recherches en biologies cellulaire et moléculaire incluant les biotechnologies, sont en train de **transformer progressivement les systèmes sociaux et économiques**, sans pour autant éliminer les technologies traditionnelles ...

La politique des nano(bio)technologies

- Les **nanotechnologies** sont promues comme outils susceptibles de renouveler tous les secteurs de l'automobile jusqu'à la **santé** en passant par **l'agriculture**.
- Sont-elles les **clés de l'avenir** ? On aurait plus de santé, plus d'énergie avec moins de maladie, moins de déchets ... Quoi qu'il en soit, ...
- C'est la **convergence** de toutes les branches de la science comme de la technique qui est visée ! Nous sommes donc dans **l'interdisciplinarité** en imposant un progrès unidirectionnel ... (convergence entre nanotech / biotech / sci. de l'information / sci. cognitives ou encore exprimée comme hybrides **nano-bio-info-médico-cognitifs**)



Propriétés nouvelles des matériaux

Définitions & historique

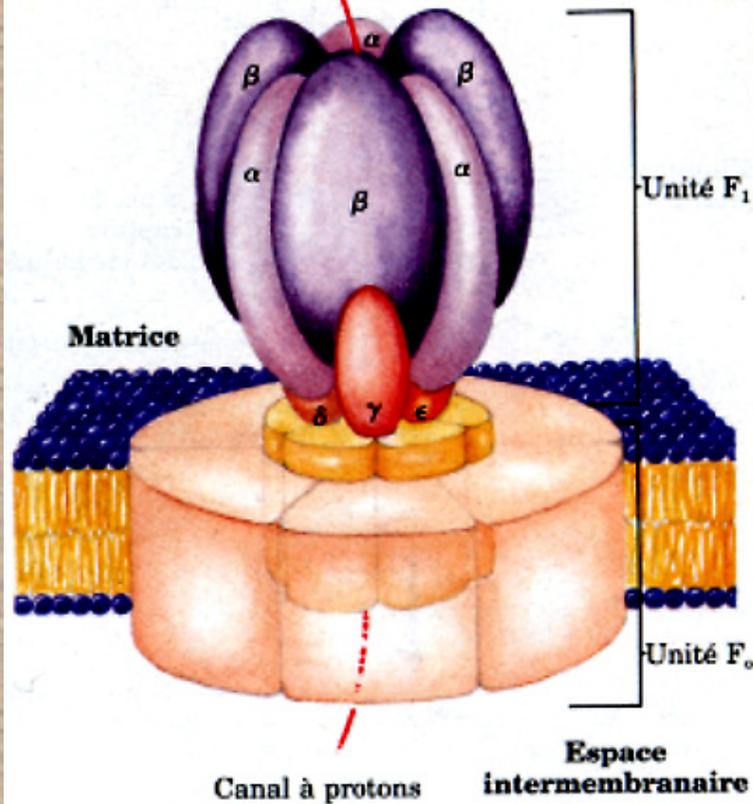
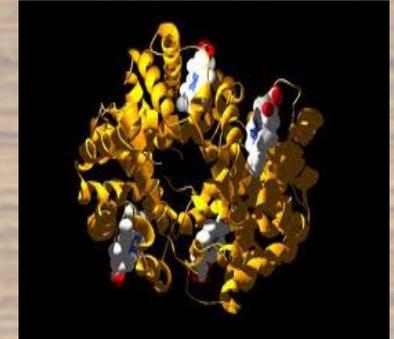
- Objets de l'ordre de 10^{-9} m présentant de nouvelles propriétés applicables dans différents secteurs. **Particules de 1 à 100 nm** / NNI USA, RS Britanique, OCDE, CE = Norme ISO => définissent ainsi simplement les nano-objets.
- Emergence en 1980 / instrumentations permettant la manipulation des atomes un à un. **En 1986, E. Drexler** annonce l'avènement des **machines moléculaires** capables d'auto-assemblage créant à leur tour de nouvelles nano-machines, prophétie de **R. Feynman (1959)** rappelée **par Michalewicz, 1997** => l'ingénierie des produits ou matériaux / positionnement précis des molécules, voire des atomes.

Nanomachines du futur ?

Canal protéique trans-membranaire

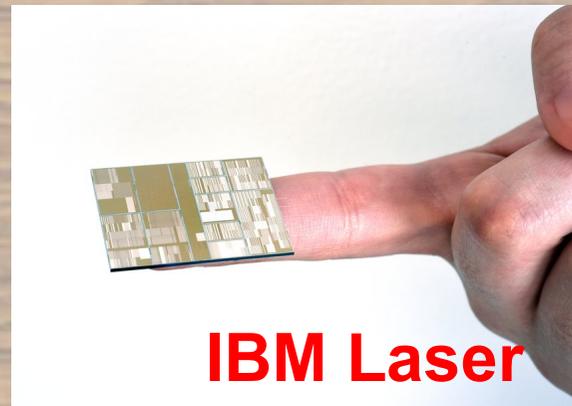
ATP synthase

1^{ère} nano-machine !
Couplant un processus électrochimique à une réaction enzymatique

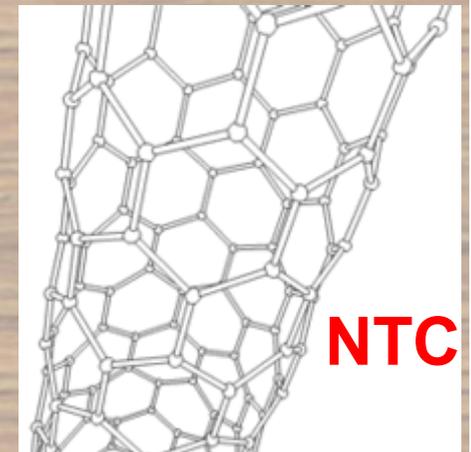


Historique et nanomatériaux

- C'est en 1989 qu'IBM a pu inscrire son nom à l'aide de 35 atomes de xénon et que E. Drexler interpelle le sénateur américain **Al Gore** sur le bouleversement des modes de production par l'arrivée des **nanotechnologies**
- **Nanotubes de carbone**, Gravure du silicium, puces électroniques utilisées en traçabilité (RFID), nano-moteurs / nano-turbines / nanovecteurs
- **Autres matériaux:**
Or, argent, silice, dioxyde de titane, ...



**IBM Laser
UV (7 nm)**



NTC

Réflexions plus récentes

- Rapport de la Royal Society & Royal Academy of Engineering en 2004 => **Opportunités et risques** des nanotechnologies =>
- Débats et travaux entre toxicologues, sociologues, éthiciens et juristes : **Quels impacts sur l'environnement et la santé humaine ?**
- Nombreux paradoxes consécutifs à cette soi-disante « **innovation responsable** » => Foule de problèmes difficiles à résoudre qui demande et demandera une « démarche d'invention tâtonnante »

Les biotechnologies au service de l'agro-alimentaire, l'environnement et la santé

• **VERTES = Plantes et produits
dérivées** →

Ressources végétales, amélioration génétique et production ...

• **BLANCHES = Environnement et
procédés** →

Biotransformat / valorisat° des biomasses, aliments & pollutions

• **ROUGES = Santé, pharmaco-
logie** →

Diagnostiques et développer de nouveaux traitements thérapeutiques

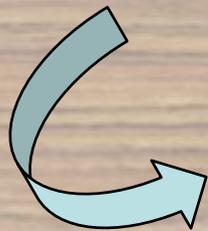
Réflexions

- Trois grands types d'activités humaines sont concernés :
 - **Gestion des ressources naturelles => Diversité**
 - **Transformation et valorisation des biomasses => repenser notre espace de vie !**
 - **Santé => Diagnostics et nouvelles thérapies**
- **J'insiste**, les biotechnologies, sont en train de transformer progressivement ces systèmes sociaux et économiques, sans pour autant éliminer les technologies traditionnelles.

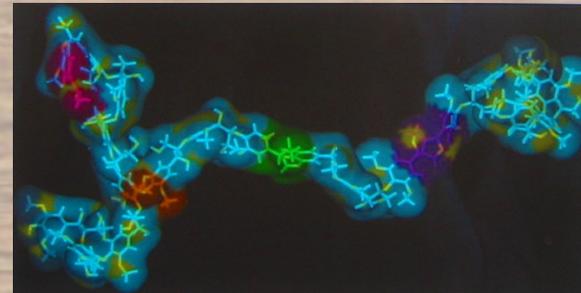
- **Les biotechnologies vertes** portent sur l'amélioration et la modification du végétal à des fins alimentaires, médicinales ou industrielles grâce à la **sélection variétale**, à l'utilisation des **OGM**, au marquage moléculaire, aux **modifications métaboliques** à des fins de facilitation de l'utilisation ultérieure du végétal dans les industries de (bio)transformation.

Modification de la forme des fleurs et des polymères végétaux par génie génétique

Arabidopsis thaliana



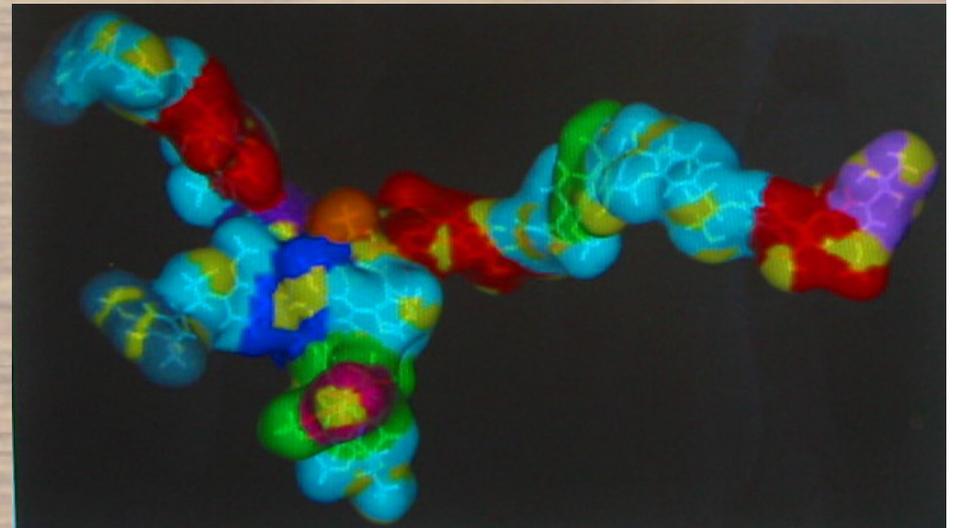
Après transformation génétique / Gènes homéotiques supra-régulateurs



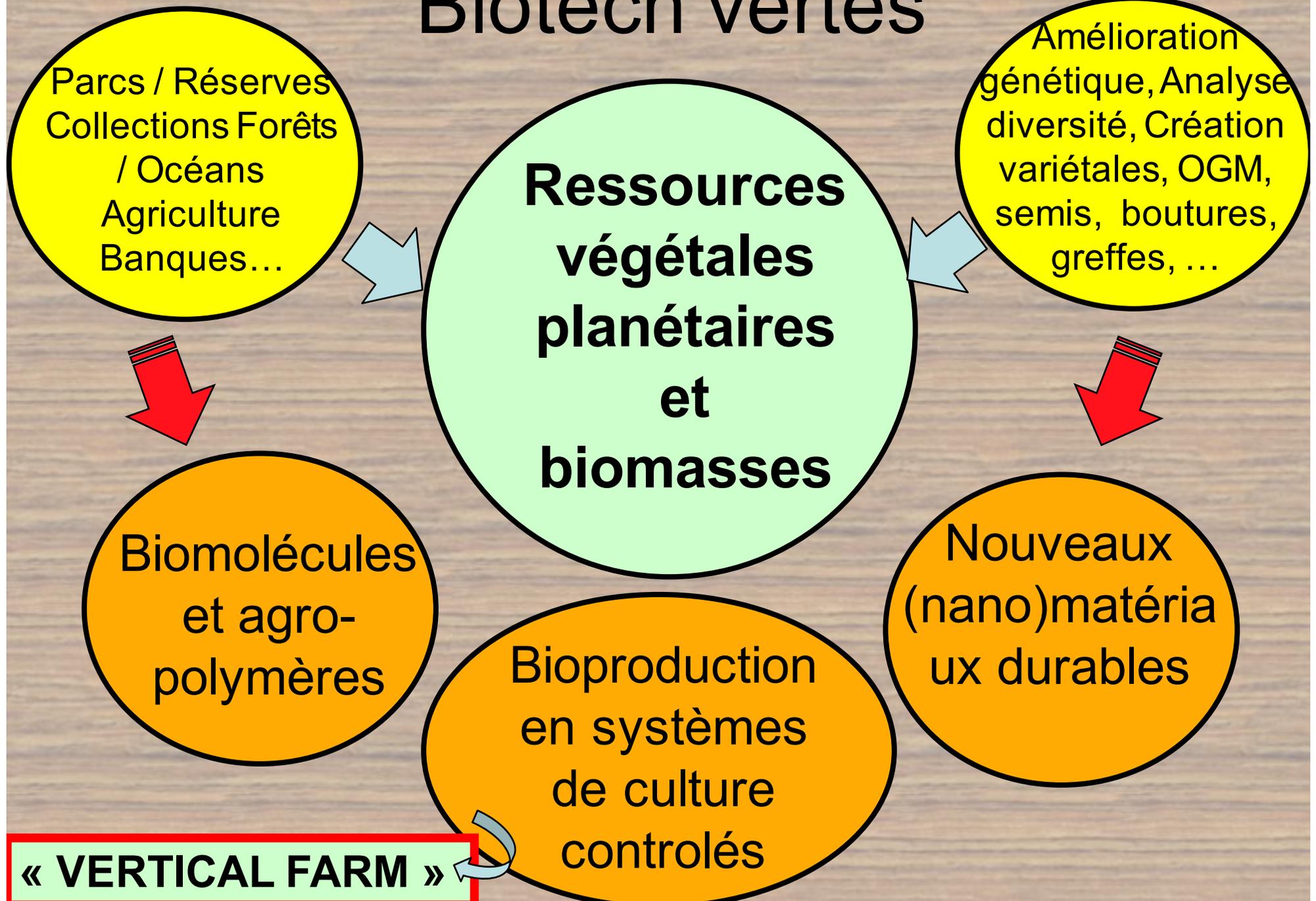
Lignine sauvage chez *Populus* sp.



Lignine constituée de 20 unités monomériques après transformation génétique (gène OMT) chez *Populus* sp.



Biotech vertes



Société Microphyt à Baillargues (34)



Production
d'algues
pour la
pharmaco
et la
cosmétique



Société Bayer-Serdex / *Centella*

❖ Quantités :

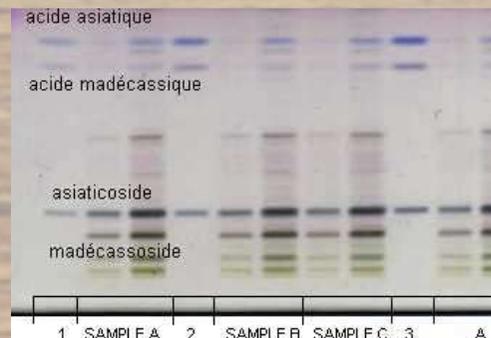
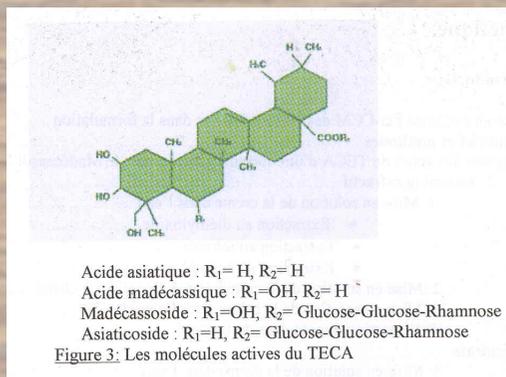


1100 t de feuilles
fraîches



160 t de feuilles
sèches

❖ Qualité & Traçabilité:

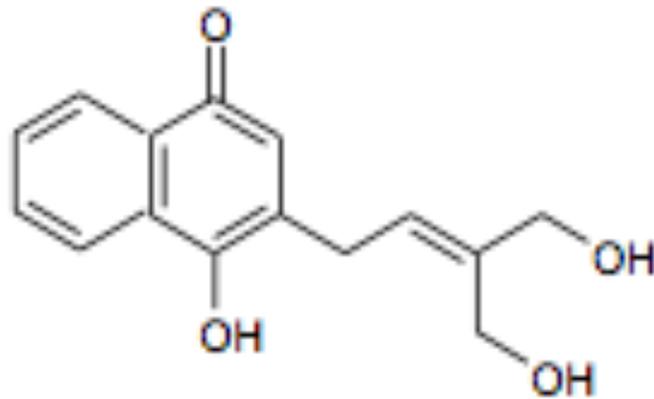
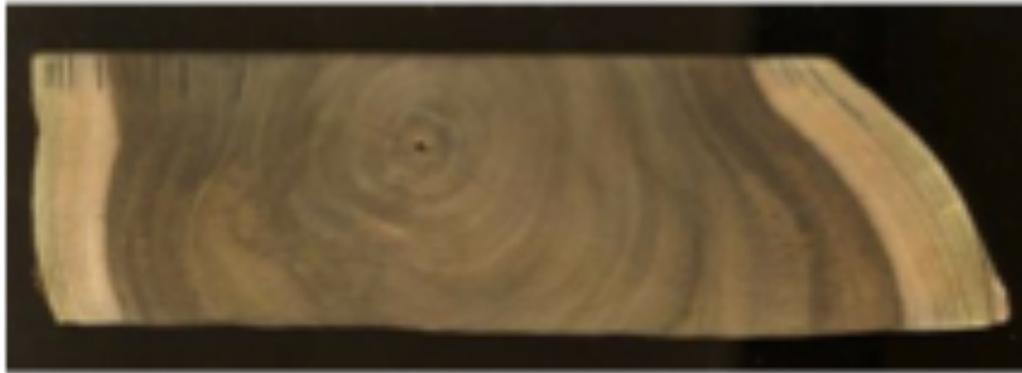


CCM
de Saponines

Le contenu foliaire en principes actifs varie beaucoup au cours de l'année. Les conditions climatiques influent sur leur métabolisme...

❖ Préservation des ressources naturelles & revenus pour les récolteurs de *Centella* (2 500 familles d'agriculteurs y participent).

Bois de cœur chez *Tectona grandis*



4',5'-dihydroxy-epiisocatalponol

International Biodeterioration & Biodegradation 74 (2012) 93–98



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Biodeterioration & Biodegradation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ibiod

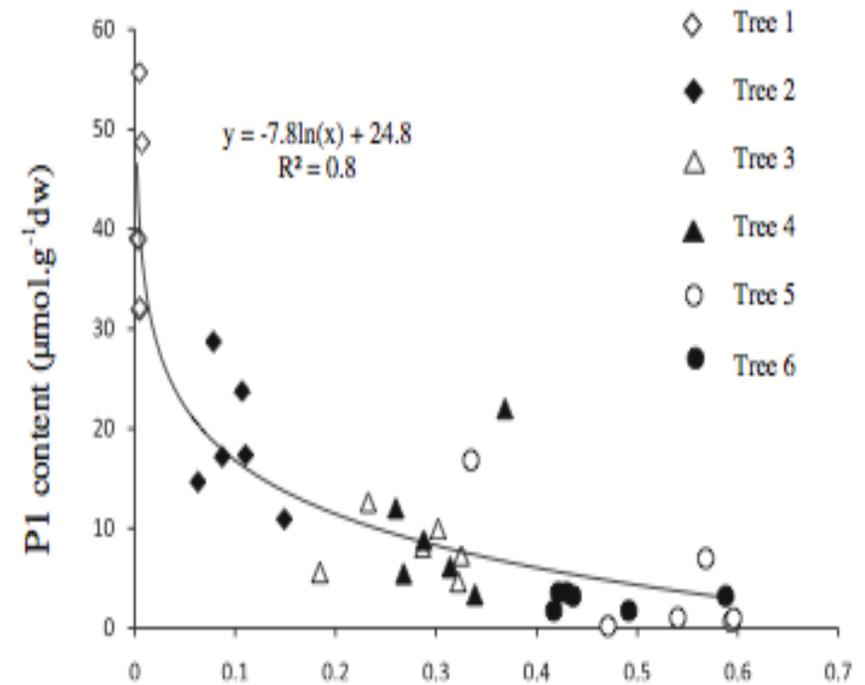
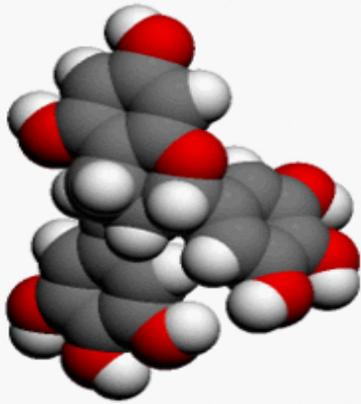


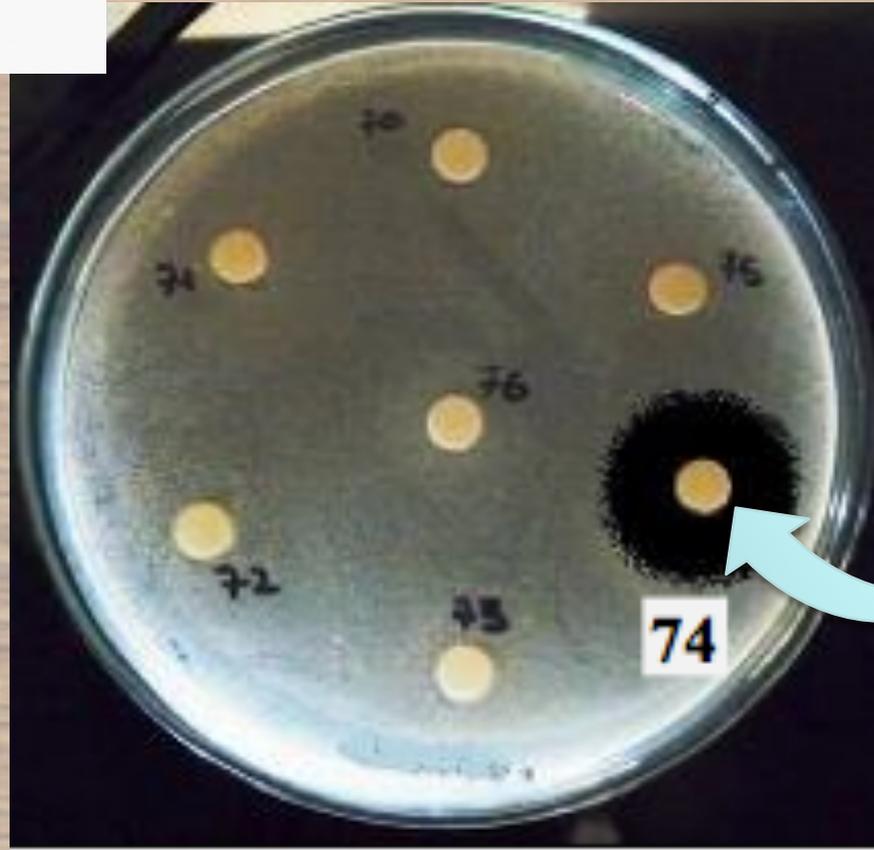
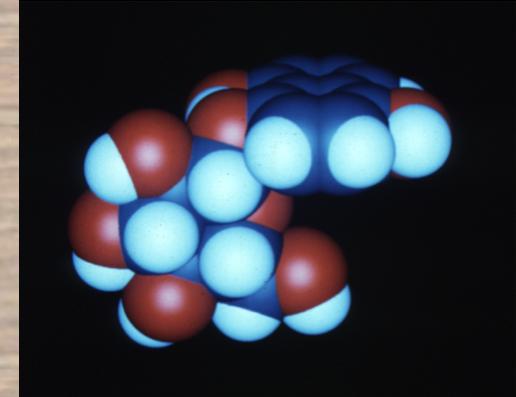
Fig. 3. The relationship between PI (4',5'-dihydroxy-epiisocatalponol) content and the relative mass loss of the heartwood samples in six Malaysian teak (*Tectona grandis* L. f.) trees. $n = 6$.

4',5'-Dihydroxy-epiisocatalponol, a new naphthoquinone from *Tectona grandis* L. f. heartwood, and fungicidal activity

Florence Bobelé Niamké^{a,b}, Nadine Amusant^{a,c,*}, Didier Stien^{c,d}, Gilles Chaix^e, Yves Lozano^f, Adjumane Aimé Kadio^g, Nicolas Lemenager^a, Doreen Goh^h, Augustin Amissa Adima^b, Séraphin Kati-Coulibalyⁱ, Christian Jay-Allemand^j



Naphthoquinone
d'origine végétale

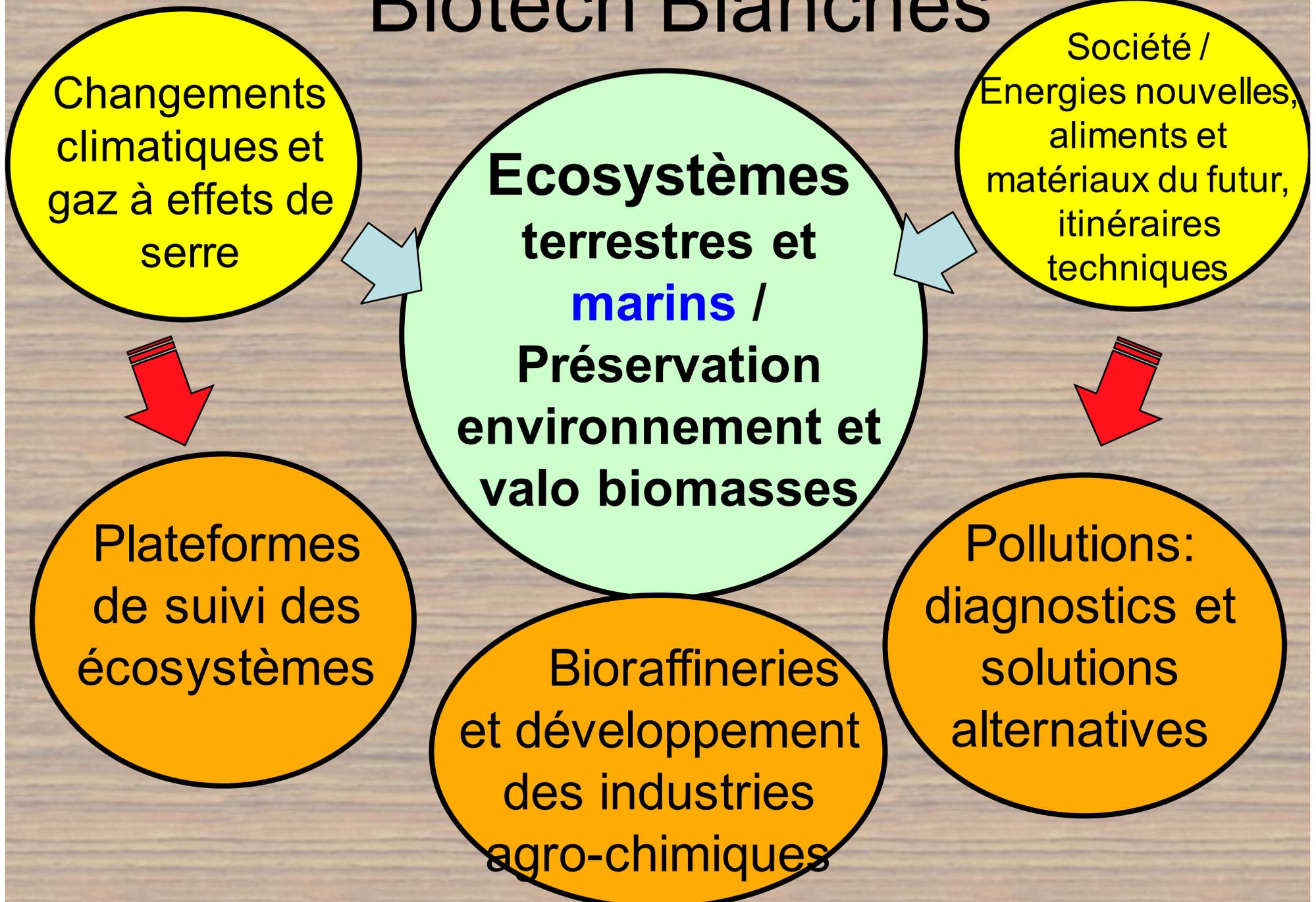


Biotests d'activités anti-bactériennes,
antifongiques effectués en boîte de pétri.

Les biotechnologies blanches s'inscrivent dans les problématiques de valorisation des sources de carbone renouvelables, de la **diminution des gaz à effet de serre** et d'application des directives européennes en matière de **préservation de notre environnement ...**

Mais aussi dans le domaine de l'Industrie chimique : **Bioraffinerie** utilisant les plantes entières pour produire **des molécules actives**, de l'énergie, de nouveaux aliments, de nouveaux **(nano)matériaux**.

Biotech Blanches

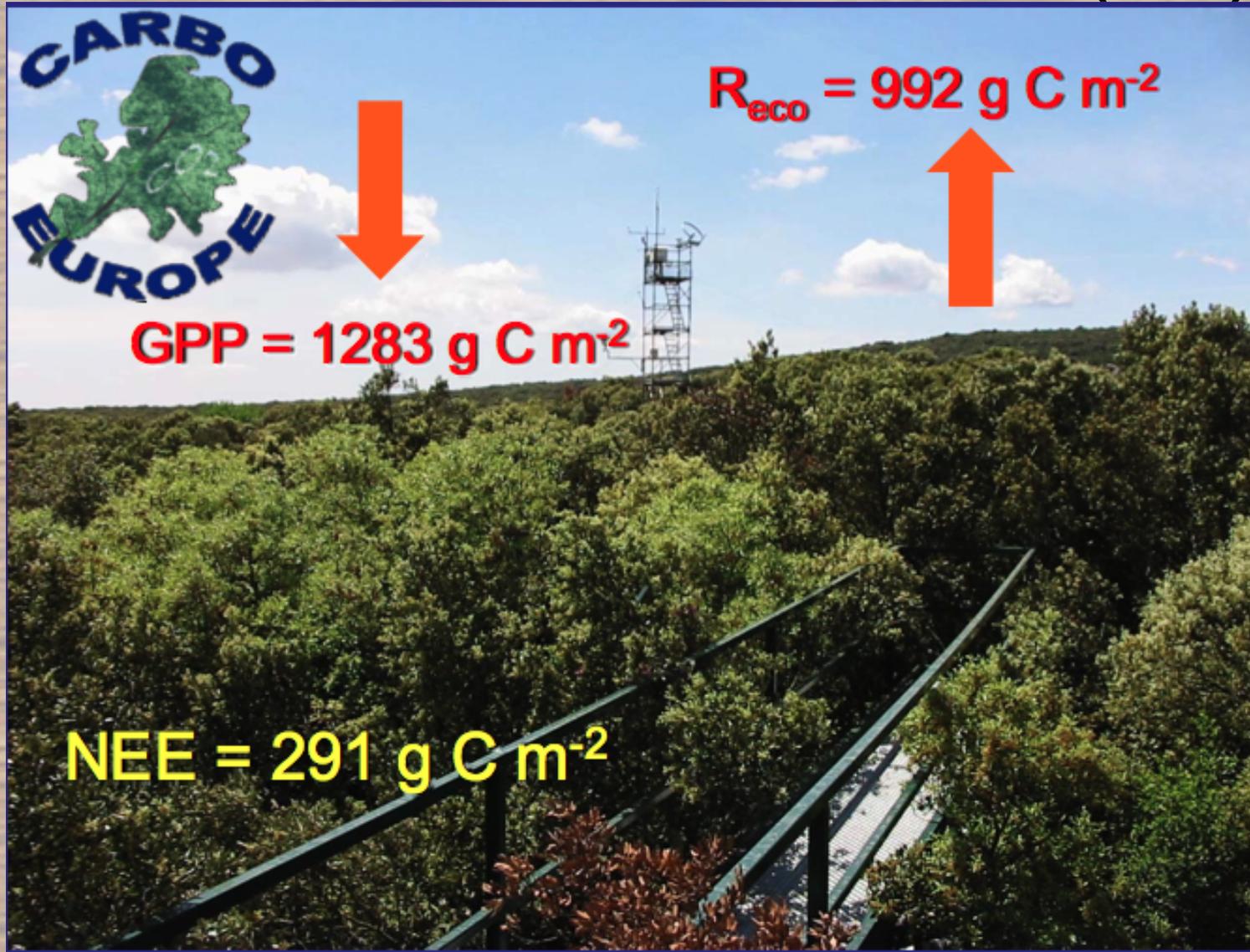


CO₂ dans l'atmosphère pourrait atteindre 550 ppm en 2050

6 petagrams de carbone par an à partir de la combustion de combustibles fossiles



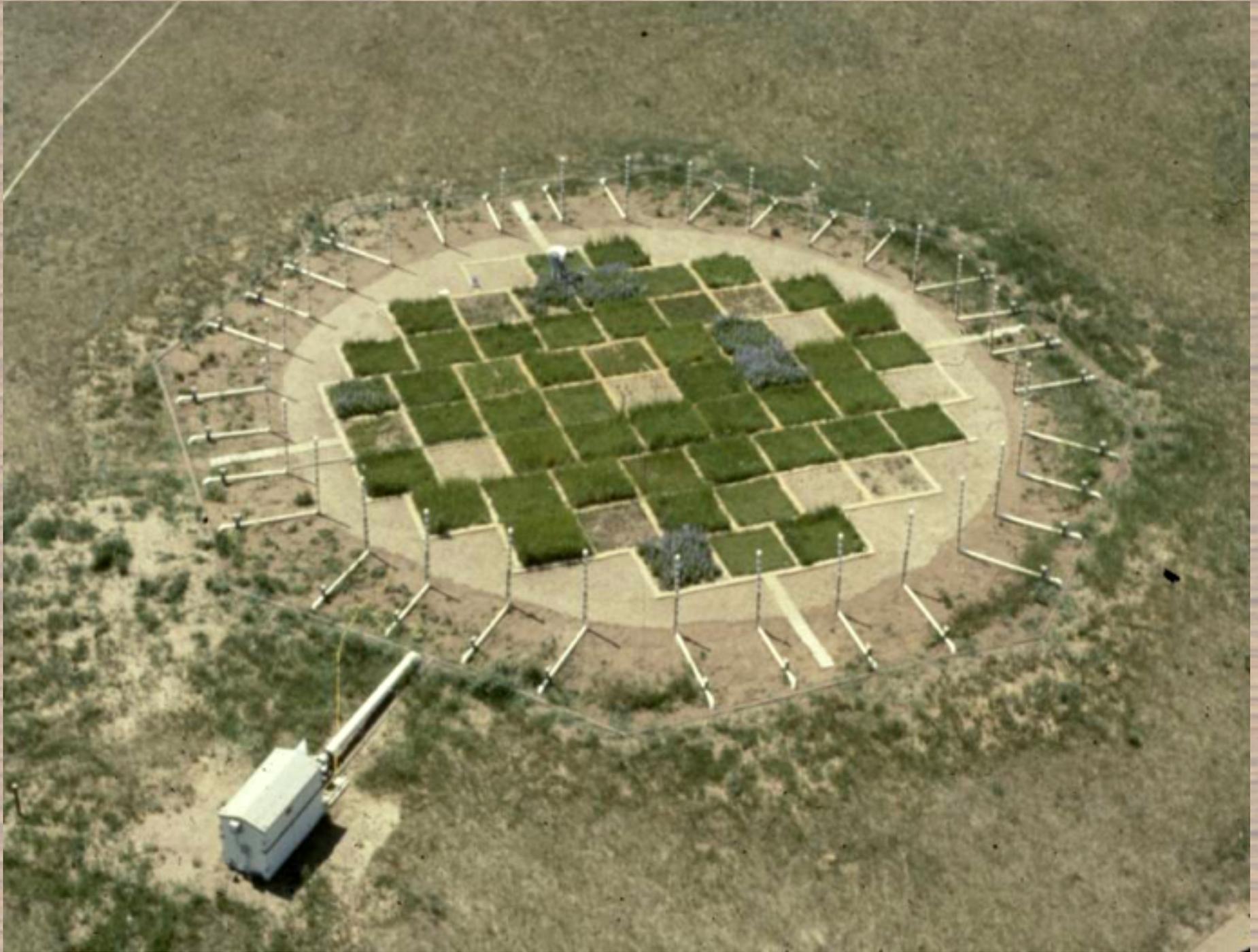
Plateforme Puéchabon (34)



R_{eco} = Ecosystem Respiration

Systeme d'enrichissement en CO_2 de plein air (pgr FACE, Oak)



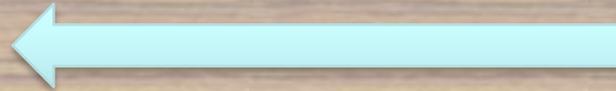




Cals en boîte de pétri pour produire des suspensions cellulaires



Peupliers ou autres plantes



**Bioréacteurs,
systèmes de
production haut
débit pour un
futur proche**

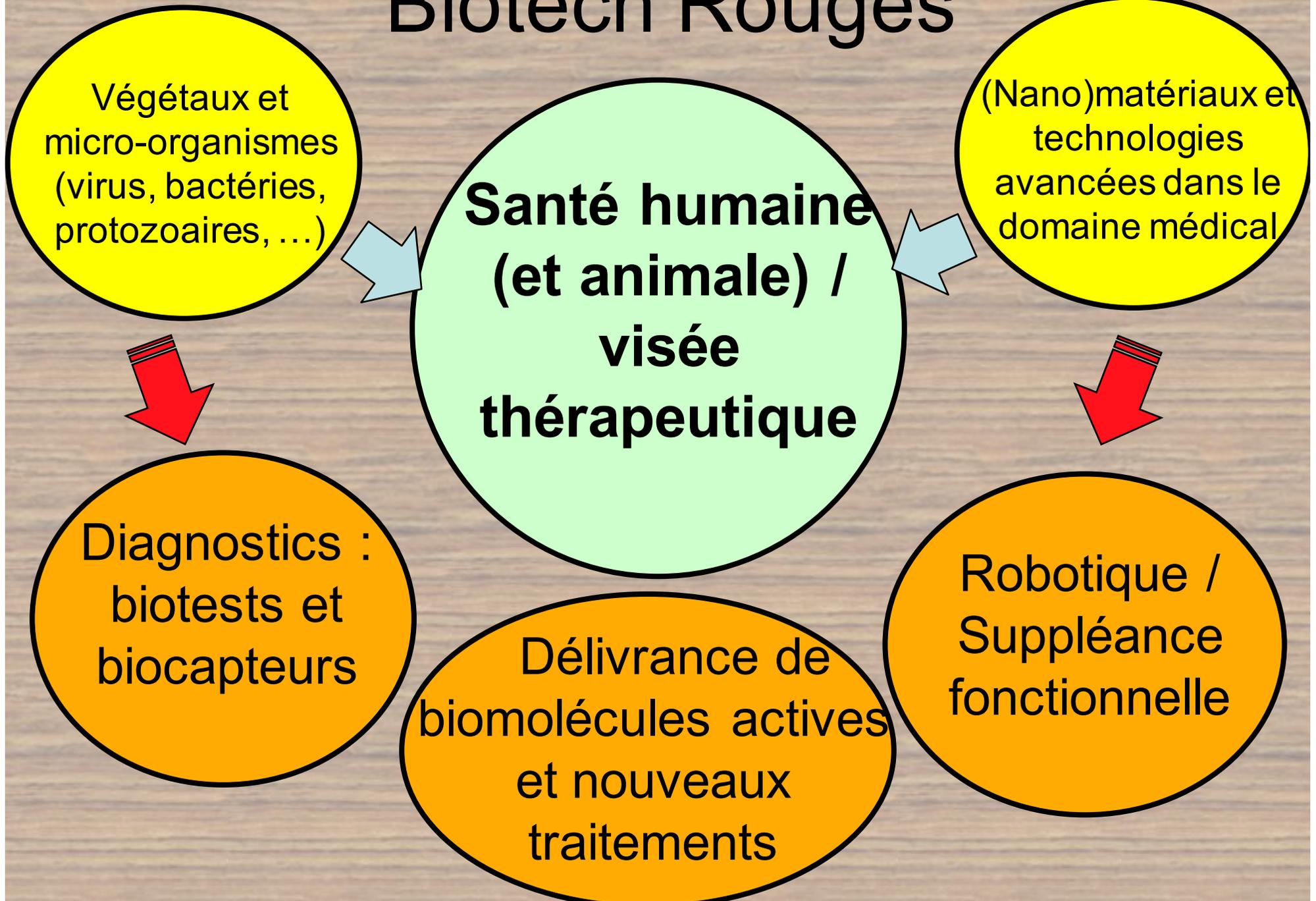


Les biotechnologies rouges permettent de produire *in vitro* ou *in vivo* des **molécules à visée thérapeutique**, de développer des **outils moléculaires** pour le **diagnostic**, de renforcer la **prévention** et le traitement de pathologies ou d'épidémies.

Concernant les domaines d'activités de l'innovation biotechnologique, retenons :

***Problèmes sociétaux à résoudre /
Conception / Biotransformations et procédés
/ Valorisation des nouveaux produits,
matériaux / commercialisation***

Biotech Rouges

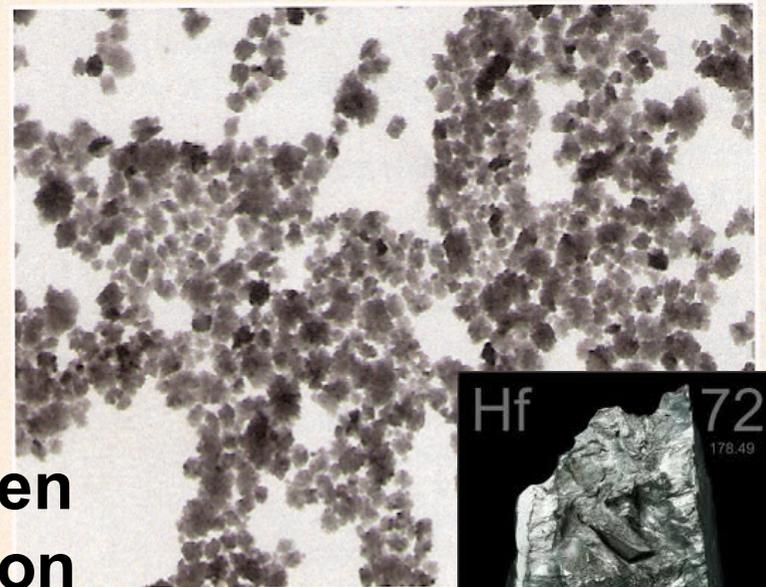
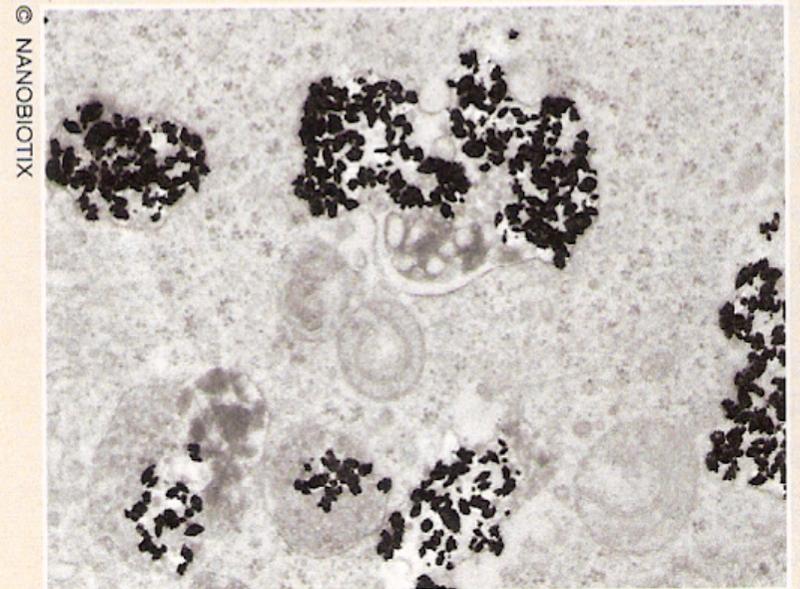


Nanobiotix / traiter les cancers

Ces nanoparticules NanoXray peuvent augmenter la dose de radiothérapie, donc son efficacité dans les tissus tumoraux.

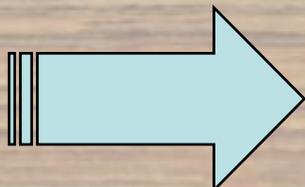
Ces **NanoXrays** sont injectés dans les tumeurs et s'y accumulent / taille et leur surface adaptée => électrons +++ / radiations ionisantes (**rayons X**) => **Radicaux libres** détruisant les cellules tumorales (sarcome, cancer du foie, du rectum, ...)

Nanoparticules **NanoXray** observées en microscopie électronique à transmission (en bas) et dans les cellules (en haut).



C- Biotechnologies : Quelques grands champs d'applications

- Cultures de tissus et fermenteurs industriels
- Biotransformations
- Lutte contre les fraudes, le dopage, ...
- Détection et traitement des polluants
- Lutte biologique en agriculture
- Analyse de la Biodiversité / Biotraçabilité
- Diagnostics et traitements médicaux / Eaux
- Ingénierie métabolique / « Molecular farming »



Concept de « Biobricks » =
séquence d'ADN double brin

D- Outils biotechnologiques

- Culture cellulaire et bioréacteurs
- Fractionnements subcellulaires
- Techniques immunologiques
- Techniques enzymatiques
- Séparation et identification des biomolécules
- Analyses des acides nucléiques et des protéines
- Kits de détect^o , micro-fluidique, fluorescence
- ...
- Autres ...

Les biotechnologies

E- Quelques exemples
d'applications dans le
domaine agro-
environnemental

Quelques illustrations

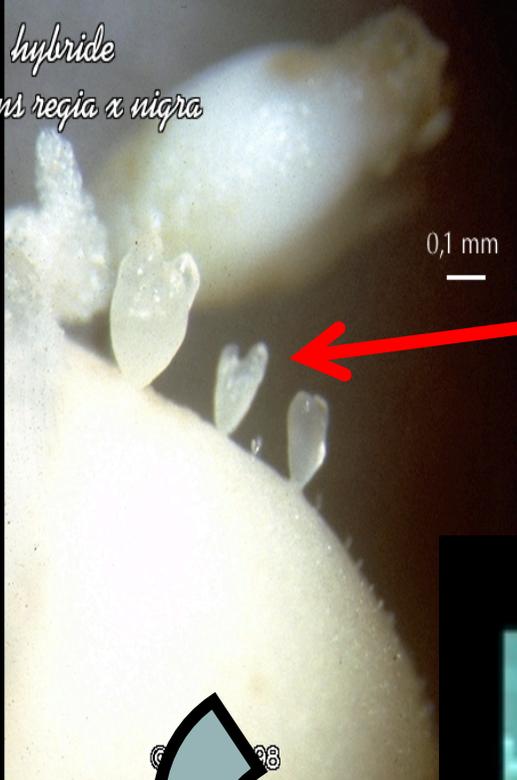


**Amélioration
génétique
des variétés**



**Production
de plantes
par CIV**

*Noyer hybride
Juglans regia x nigra*



0,1 mm

Production de plants à partir d'embryons somatiques (*Juglans sp.*)



© INRA 1998

*Noyer hybride
Juglans regia x nigra*



© INRA 1998

Pépinière / Plantation

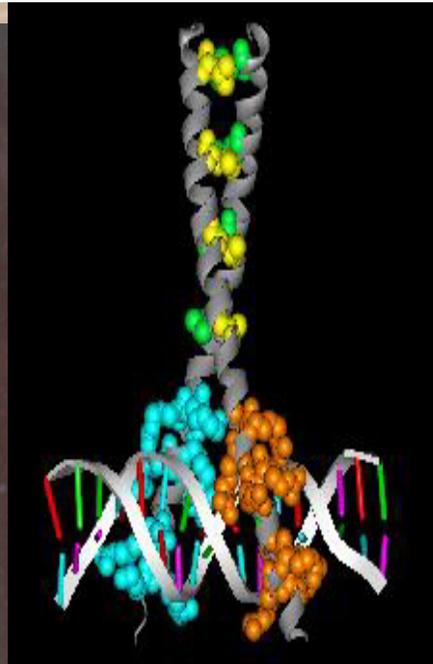
Ingénierie
métabolique



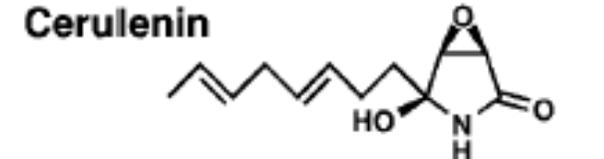
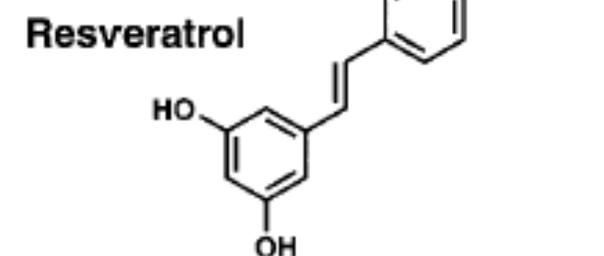
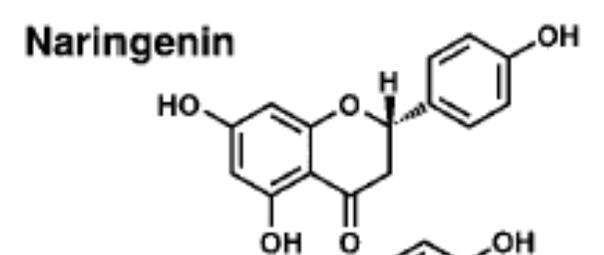
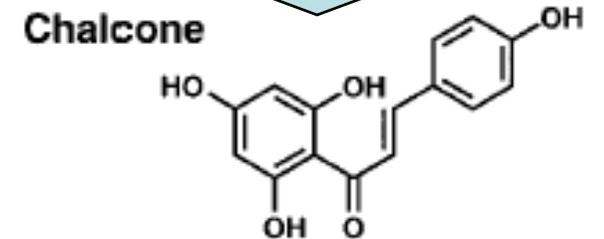
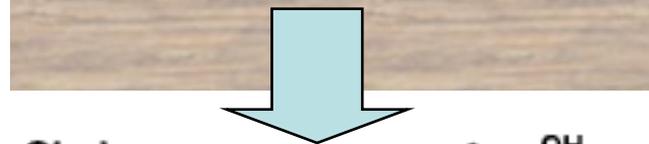
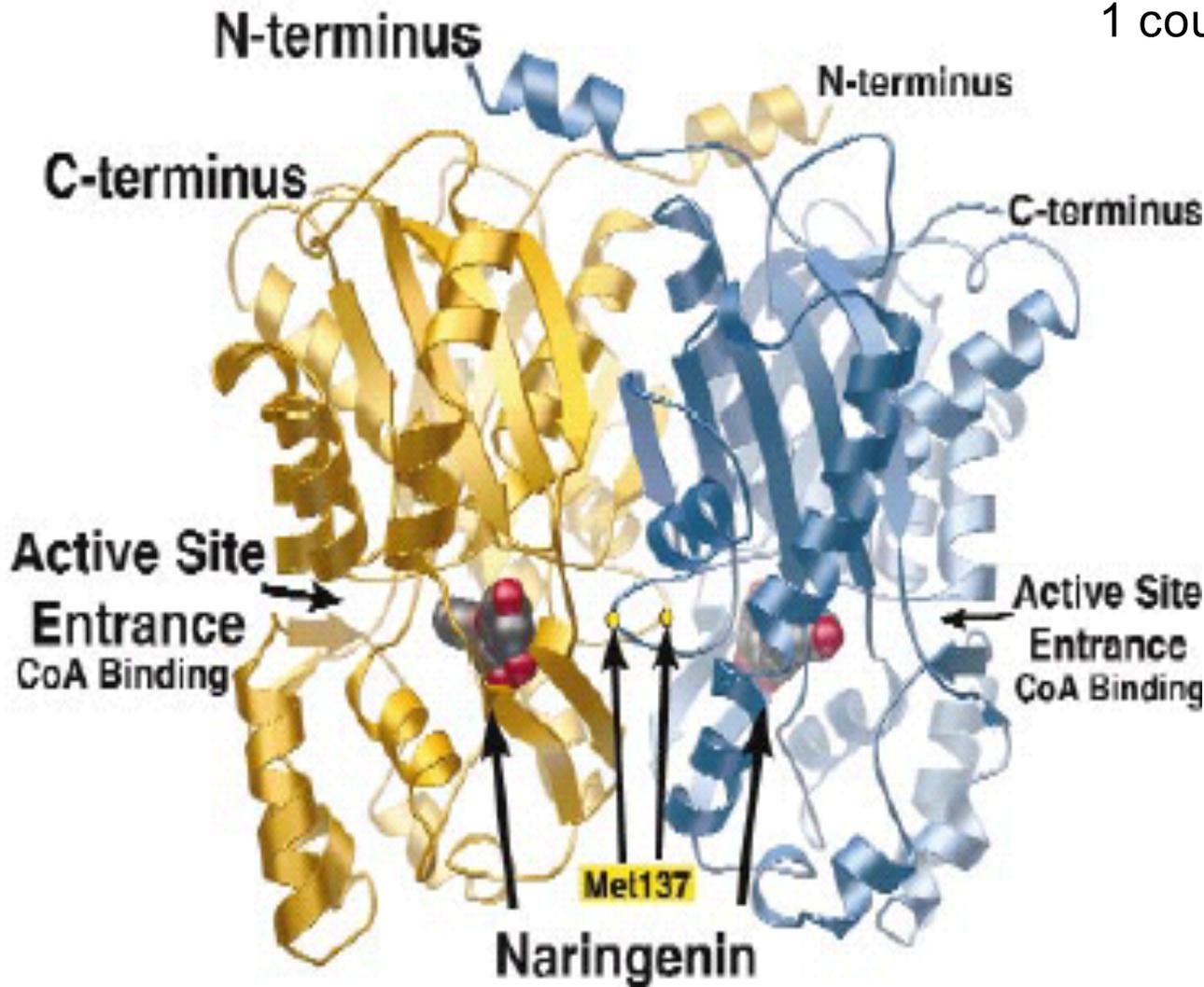
« **Molecular farming** »



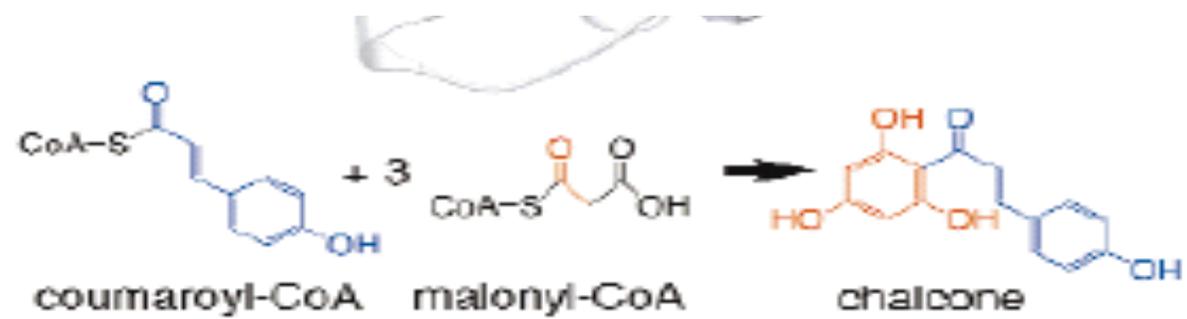
Effets d'une sur-
expression du gène
« MYB 308 » (M)
sur le
développement de
plants de tabac.
C, témoin



1 coumaroyl-CoA + 3 Malonyl-CoA



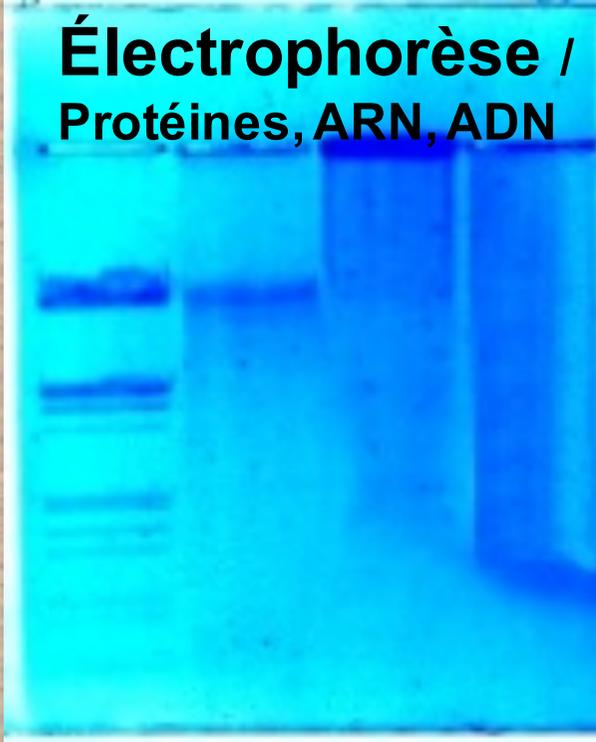
Inhibiteur de CHS



Ingénierie protéique

Capacité analytique / Biotech ...

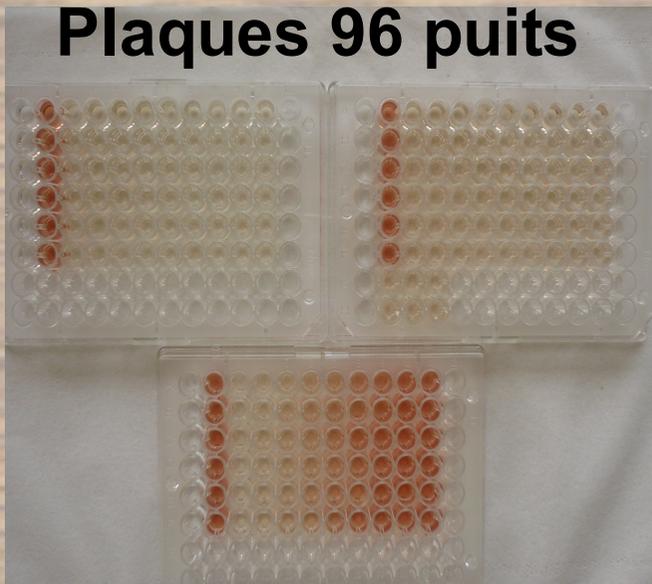
Électrophorèse /
Protéines, ARN, ADN



Spectrophotométrie
Fluorimétrie,
bioluminescence



Plaques 96 puits



HPLC / LC-MS



Chromatogramme à $\lambda=330\text{nm}$

Waters 2996 PDA, HPLC 2695

Echantillon de feuilles séchées à Madagascar

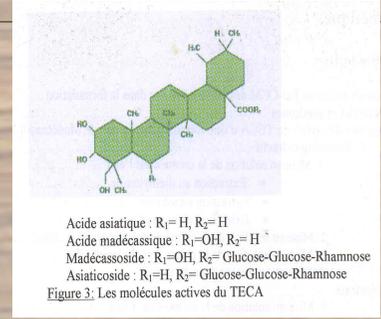
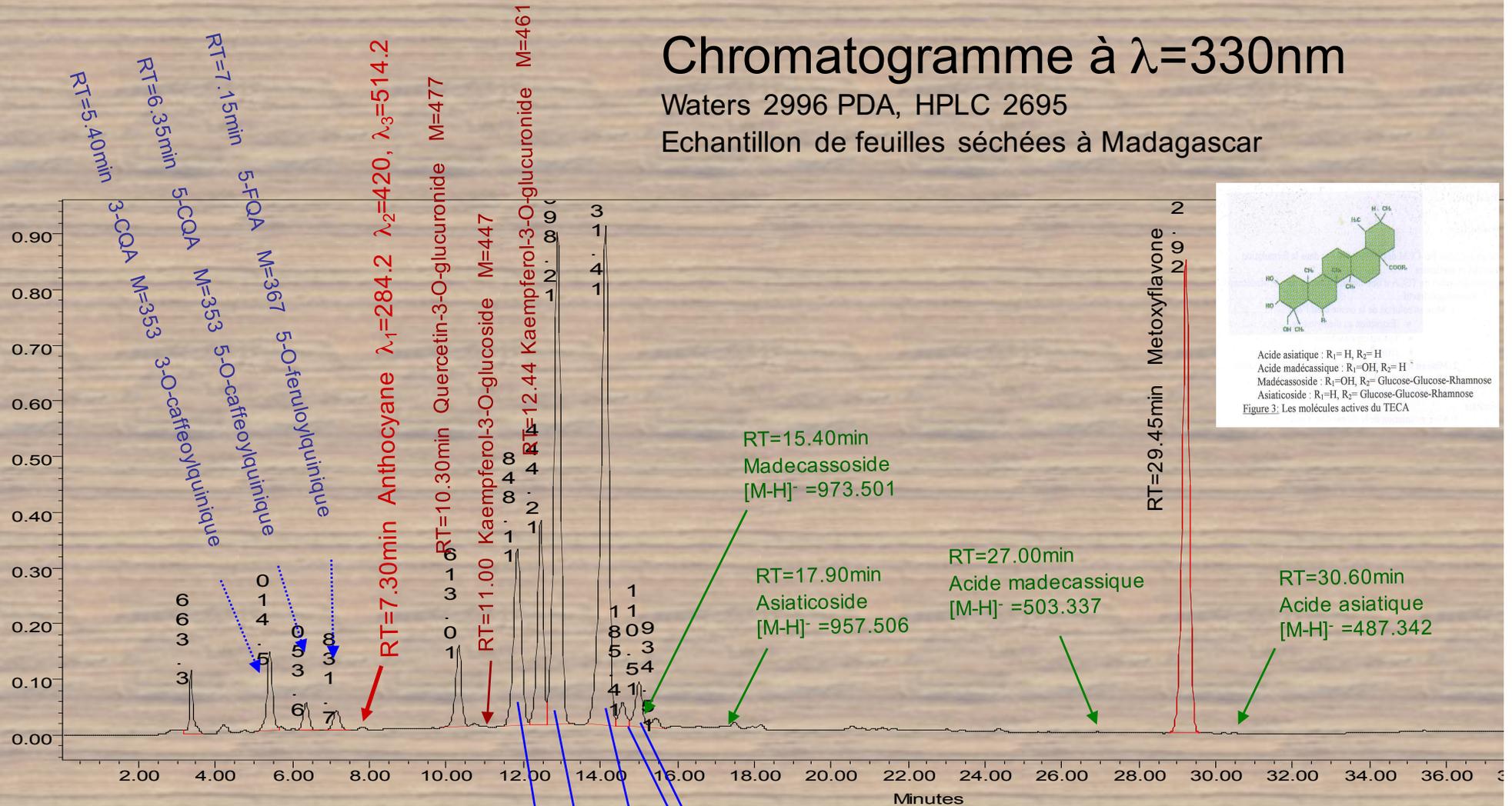


Figure: Analyse HPLC d'un extrait hydro-alcoolique de feuilles de *Centella asiatica*

- RT=15.11min 3C-5-FQA M=529 3-O-caffeol-5-O_ feruloylquinat
- RT=14.60min 3F-5-CQA M=529 3-O-feruloyl-5-O_caffeolquinat
- RT=14.15min 4,5-diCQA M=515 acide 4,5-O-dicaffeoylquinique
- RT=12.90min 3,4-diCQA M=515 acide 3,4-O-dicaffeoylquinique
- RT=11.85min 3,5-diCQA M=515 acide 3,5-dicaffeoylquinique

Vers quelles activités ?

En ce qui concerne les fonctions, l'ingénieur biotechnologue peut intervenir à trois niveaux:

- **Conception** de nouveaux outils et process
- **Biotransformation** et génie des procédés
- **Analyse** et identification des organismes, des produits et de leurs effets

- **Autres ? => Grand projet Eco-Science Park sur le site de Montpellier**

Congrès BIOTRACE / Master DTEC-Bio (FdS)

CONGRES
BIOTRACE 6 et 7 février 2014
9^{ème} ÉDITION

LES BIOCAPTEURS
Défis technologiques
pour le diagnostic de demain

Amphithéâtre Serge Peytavin, POLYTECH Montpellier

Programme
au 17/01/2014

Contacts
Association BioTrace
contact@congres-biotrace.org
Web
www.congres-biotrace.org

Le CONGRES BIOTRACE est organisé par l'association BioTrace

Dtec bio. um UNIVERSITÉ MONTPELLIER 2 POLYTECH MONTPELLIER Région Occitanie FdS

Informez-vous !
revues, livres,
sites Internet,
vidéo, films,
congrès, réunion,
séminaires à Mtp

10^{ème} CONGRES BIOTRACE MONTPELLIER

Bio Inspiration
CONVERGENCE ENTRE
NATURE & INNOVATION

Biofutur www.biofutur.com
Biofutur
LE MENSUEL EUROPÉEN DE BIOTECHNOLOGIE
N° 307

Tracabilité

contrainte ou nécessité ?

FÉVRIER 2010

M 01050-307 € 10,00 € RD

Et aussi Nanogenotox. Un grand observatoire de l'environnement pour le Pacifique Sud. Biocarburants à base de microalgues. Biotech Week. Des avancées vers le sang artificiel. Un incubateur en Afrique de l'Ouest. Le point sur le cancer colorectal. Domestication du thon rouge de l'Atlantique. Sécurité sanitaire des coquillages...

Devenez
membres
d'Associations

Association:
<http://www.congres-biotrace.org>

Vidéo du Prof. P. Couvreur

Site Web :

<http://videotheque.cnrs.frdoc=24>

c=24

+

documentaire d'ARTE

« Fabriquer le vivant »

DEBAT sur la Biologie synthétique ...

- 1- Retrouver les différentes étapes entre le laboratoire de Recherche et les « produits » utilisés par l'homme
- 2- Définir la biologie synthétique comme une discipline intégrant les connaissances en:
 - Génie génétique
 - Ingénierie métabolique
 - Biobricks / concept ...
 - Bioréacteur / Microorganismes pro- ou eucaryotes
 - Bioproduction