

Institut d'administration des entreprises de Paris
Université Paris 1 Panthéon Sorbonne

Master d'Administration des Entreprises

Mémoire de fin d'études
Promotion 2006-2008

Biologie synthétique, quel business model ?

Situation actuelle du secteur, contextes technique et concurrentiel, étude de cas.

Auteur : François Le Fèvre

Domaine scientifique : Organisation et Stratégie de l'entreprise,
Management de projet et Gestion de l'Innovation
Entreprenariat

Informations du Jury et Engagement Ethique

NOM : LE FEVRE
PRENOM : FRANÇOIS
ADRESSE : 14 BOULEVARD GAMBETTA
94130 NOGENT-SUR-MARNE
TEL. : 0950752803 / 0665604928
MAIL : FRANCOIS.LEFEVRE@GENOSCOPE.CNS.FR, FLF.MIB@GMAIL.COM
CYCLE : LONG **NUMERO DE GROUPE :** 306-302

DIPLOME LE PLUS ELEVE OBTENU AVANT L'ENTREE A L'I.A.E :
MAGISTERE DE BIOTECHNOLOGIES
MASTER EN INFORMATIQUE APPLIQUEE A LA BIOLOGIE

ENTREPRISE : GENOSCOPE
COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE,
DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT
INSTITUT DE GENOMIQUE
SECTEUR OU BRANCHE : BIOTECHNOLOGIES
VOTRE FONCTION DANS L'ENTREPRISE : INGENIEUR EN BIOINFORMATIQUE

MEMOIRE DE STAGE : NON CONFIDENTIEL

ETHIQUE :

JE CERTIFIE :

- AVOIR REDIGE PERSONNELLEMENT CE RAPPORT D'ACTIVITE
- AVOIR REMIS CE RAPPORT D'ACTIVITE UNIQUEMENT A L'I.A.E DE PARIS ET A AUCUN AUTRE ORGANISME DE FORMATION.
- AVOIR MIS EN ITALIQUE OU INDIQUE CLAIEMENT TOUT TEXTE INSERE PAR « COPIER-COLLER » OU TOUT AUTRE MODE D'INSERTION (HORS LES TEXTES EN ANNEXE)
- NE PAS AVOIR DEPASSE 20% DU TEXTE EN COPIER-COLLER (OU TEXTE INSERE) DANS LA REDACTION DU RAPPORT (HORS LES TEXTES EN ANNEXE)

DATE :

SIGNATURE :

Cette page est intentionnellement laissée vierge.

Remerciements

Merci à ma femme, Pascale, pour le soutien continu au cours de ces 2 dernières années dans nos multiples activités respectives: thèse et enseignement pour toi, Genoscope et MBA pour moi. De nos jours, il est difficile que les personnes d'un même couple puissent tous deux mener leur vie professionnelle de front avec leur vie familiale. Malgré des hauts comme des bas, je pense que ces épreuves nous ont rapprochés. Ce fut également pour nous deux de la découverte et de l'apprentissage d'un nouveau métier : celui de parents.

Merci à Vincent Schächter pour le choix du sujet et ses conseils préliminaires. Merci à Patrick Wincker, Francis Quetier et Jean-Marc Aury pour les éléments relatifs aux technologies de séquençage et aux conditions de la création du Centre National de Séquençage. Enfin un grand merci à Christian Vincent, responsable de la cellule valorisation de la DSV pour sa disponibilité et m'avoir renvoyé vers les différents spécialistes du brevet. Merci à Emmanuelle Kempf et Robin Hanquier pour m'avoir reçu aussi rapidement pour répondre à mes questions relatives au droit de la propriété intellectuelle.

Je dédie ce mémoire à Pauline M. C. O.

« Les nanosystèmes pourraient avoir pour but de court-circuiter l'errance darwienne et de promouvoir le succès du design »

Damien Broderick,

Écrivain de science-fiction et chercheur honoraire de l'université de Melbourne

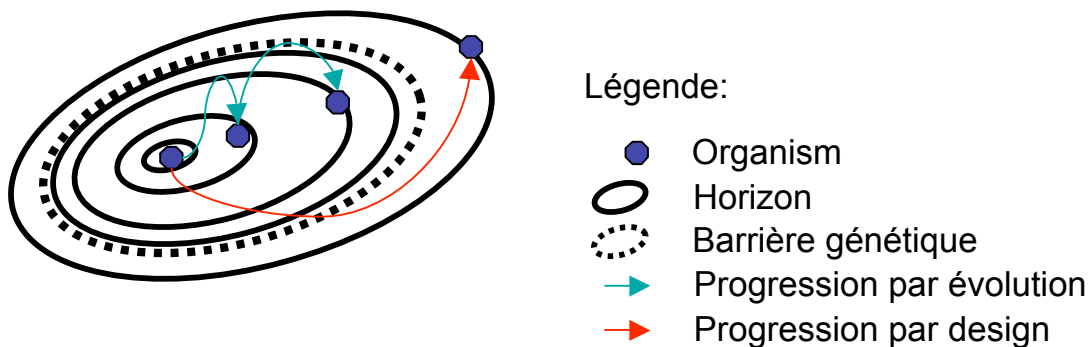


Figure 1: Errance darwinienne et succès du design en biologie synthétique.

Le scientifique cherche à obtenir un organisme capable d'effectuer une application (production de métabolite par ex.). En prenant l'organisme initial, celui-ci peut par des mutations successives acquérir de nouvelles propriétés, qui, si elles sont sélectionnées, permettent d'obtenir un organisme offrant de meilleures capacités que l'organisme initial. Toutefois, plusieurs mutations peuvent s'avérer nécessaires ; de plus l'organisme peut être confronté à des sauts évolutifs trop complexes (« barrière génétique »). Le scientifique peut aujourd'hui, grâce à la biologie synthétique, s'abstraire de ces contraintes, et designer un organisme qui répond à ses exigences. Il faut noter que la biologie synthétique ne se substitue pas à l'évolution mais doit s'ajouter en parallèle au processus de sélection naturelle ou dirigée. D'après un exposé de Philippe Marlière, généticien – Isthmus, en 2006.

Source : François Le Fèvre (2008)

Cette page est intentionnellement laissée vierge.

Résumé

La biologie synthétique est une nouvelle approche de la biologie qui vise à la synthèse et à l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques nouveaux ou à la réingénierie d'éléments biologiques préexistants dans le but de créer des systèmes réalisant des fonctions utiles.

Ce mémoire, essentiellement réalisé à partir de recherches bibliographiques, a pour objectif de faire le point sur ce domaine, non pas en terme scientifique mais bien dans le cadre d'une approche de type « business ».

Le développement fulgurant de la biologie synthétique est à l'origine d'un nouveau marché et d'une redistribution des cartes, entre autres dans les secteurs de la biotechnologie, de l'énergie et de la pétrochimie. Le marché se caractérise ainsi par deux types d'entreprises que sont les **Gene Foundries**, qui synthétisent des gènes et des circuits génétiques à la demande, et les **BioSynTechs**, qui développent des microorganismes à partir de ces gènes synthétisés dans le but de produire des biocarburants, des médicaments ou des produits chimiques. Ces entreprises sont au cœur d'un tissu économique plus vaste qui intègre des acteurs académiques, comme les universités, et des acteurs privés tels que les industries agroalimentaire, pharmaceutique ou pétrochimique. Ce marché récent voit déjà le développement de stratégies classiques de partenariat et d'alliance, d'intégration verticale en amont et en aval.

La biologie synthétique pose de nombreuses questions quant à la propriété intellectuelle : comment favoriser les investissements dans l'innovation ? Différentes approches sont ainsi envisagées depuis la protection par brevet et droits d'auteur jusqu'à l'utilisation d'outils de type « open source », chacune présentant des avantages et des inconvénients.

Comme de nombreuses technologies émergentes, la biologie synthétique soulève de nombreuses questions relatives à l'éthique : c'est la première fois que l'homme est confronté à la possibilité de créer de nouvelles formes de vie. Par ailleurs, l'évaluation de la biologie synthétique au regard de la biosûreté et de la biosécurité est essentielle. En effet, la biologie synthétique permet de synthétiser à la demande des virus et des bactéries pathogènes pouvant servir de base au développement d'armes biochimiques. Le problème majeur pourrait pourtant ne pas être de type bioterreur mais plutôt de type bioerreux.

La prise en compte de l'ensemble de ces éléments apparaît nécessaire pour permettre un développement durable de la biologie synthétique et permettre des retombées majeures dans l'économie mais aussi dans notre vie quotidienne.

Mots clé : biotechnologie, biologie synthétique, bio raffinerie, biocarburant.

Summary

Synthetic biology is a new approach to biology, which aims at synthesizing and engineer components and biological systems to new or re-engineering existing biological elements in order to create systems performing useful functions.

This report, mostly made from literature analysis, aims at reporting progress in this area, not at the scientific level but in the context of a "business" approach.

The rapid development of synthetic biology creates a new market and induces a redistribution of the cards, in the fields of biotechnology, energy and petrochemicals. The market is characterized by two types of businesses that are Gene Foundries, which synthesize genes and genetic circuits on demand, and BioSynTechs, which develop microorganisms from these genes synthesized in order to produce biofuels, medicines or chemicals. These companies are the base of a broader economic tissue that integrates academic actors, such as universities and private industries such as food, pharmaceutical and petrochemical. This market has recently already developed traditional strategies of partnership and alliance, and vertical integration upstream and downstream.

Synthetic biology raises many questions about intellectual property: how can one promote investment in innovation? Different approaches are envisaged such as patent protection and copyright, but although tools such as "open source", each with advantages and disadvantages. Like many emerging technologies, synthetic biology raises many issues relating to ethics: it is the first time that man is facing the possibility of creating new life forms. In addition, the evaluation of synthetic biology in terms of biosafety and biosecurity is essential. Indeed, synthetic biology can synthesize genomes of viruses and bacteria that can serve as a basis for developing biochemical weapons. But the main problem could be just bio-error and not bio-terror.

Taking into account all these factors appears necessary to ensure sustainable development of synthetic biology and allow major impact on the economy but also in our daily lives.

Keywords : synthetic biology, system biology, biosafety, biosecurity, biofab.

Sommaire

Informations du Jury et Engagement Ethique.....	ii
Remerciements.....	v
Résumé.....	vii
Summary.....	ix
Sommaire.....	xi
Figures.....	xv
Tableaux.....	xvii
Avant-propos : quelques éléments sur mon parcours.....	3
A. Cursus universitaire.....	3
B. Bioinformaticien au Genoscope.....	3
1. Historique du Genoscope.....	3
2. Missions du Genoscope.....	3
3. Les missions d'un bioinformaticien en « System biology ».....	4
C. Pourquoi l'IAE ?.....	4
D. Contexte de ce mémoire.....	5
Introduction.....	9
Chapitre 1 : Qu'est ce que la biologie synthétique ?.....	13
A. Biologie des systèmes versus biologie synthétique.....	13
1. Définition.....	13
2. Histoire.....	15
B. Technologies.....	16
1. Séquençage des acides nucléiques.....	16
2. Synthèse d'ADN.....	17
C. Approches complémentaires en biologie synthétique.....	20
1. Top-down – Dé assemblage.....	20
2. Bottom-Up - Assemblage.....	21
D. Applications.....	22
1. Nouveaux processus pour la production de substances.....	22
2. Bio senseurs.....	23
3. Production d'énergie.....	23
4. Bioremédiation.....	23
5. Cellules avec des nouvelles propriétés pour améliorer le corps humain.....	23
E. Evolution et limites à venir de la biologie synthétique.....	24
1. Evolution des technologies de synthèse/séquençage.....	24
2. Loi de Moore.....	25
3. Standardisation et Design.....	26
4. Roadmap.....	28
Chapitre 2 : Acteurs majeurs de la biologie synthétique.....	31
A. Des personnalités fortes influencent la biologie synthétique.....	31
1. BioFab Group.....	31
2. Autres personnalités liées à la biologie synthétique.....	31
B. Acteurs académiques : une domination américaine.....	32
1. Publications et financement.....	32

2.	Enseignement et biologie synthétique.....	33
C.	Les entreprises du secteur de la biologie synthétique.....	36
1.	Les Gene Foundries	36
2.	Les BioSynTechs : les « pure players »	43
3.	Bilan	46
D.	Pouvoir Publics et Autorité de régulation.....	46
1.	Actions américaines pour la biologie synthétique	46
2.	Initiative pour soutenir le développement de la biologie synthétique en Europe	47
3.	Actions au niveau de la France	48
4.	Organisations non gouvernementales	52
Chapitre 3 : Stratégies autour du marché de la biologie synthétique.....		55
A.	Essor : un marché en pleine explosion.....	55
B.	Offshore pour les Gene Foundries	56
C.	Défis à relever pour les Gene Foundries.....	56
D.	De société de production à société de services	56
E.	Start-Up.....	57
1.	Cadre légal pour favoriser l'innovation	57
2.	Cycle de financement.....	57
F.	Alliances.....	58
G.	Bilan des stratégies des différents acteurs de la biologie synthétique	60
Chapitre 4 : Propriété intellectuelle		67
A.	Quelques éléments sur la propriété intellectuelle	67
1.	Droits d'auteur	67
2.	Le brevet	68
B.	Biologie synthétique et propriété intellectuelle	69
1.	Droits d'auteur et biologie synthétique.....	69
2.	Brevet et biologie synthétique.....	70
C.	Autres approches de protection de la propriété intellectuelle	72
1.	Copyleft.....	72
2.	Brevet « open-source »	72
3.	Non revendication de l'utilisation de brevet	73
4.	Législation <i>sui generis</i>	73
5.	Domaine public.....	73
Conclusion		77
A.	Ethique et Société.....	77
1.	Ethique	77
2.	Société et environnement: exemple des bio-carburants	77
B.	Risques liées à la biologie synthétique	78
1.	Sûreté biologique ou la menace de bio-erreur	78
2.	Sécurité biologique ou la menace de bio-terreur	79
C.	La biologie synthétique : une opportunité pour le CEA	81
1.	Statut	81
2.	Facteurs clés de succès.....	81
3.	Pour quel projet ?	83
D.	Bilan.....	83

Citations	87
Glossaires des abréviations et des termes spécifiques rarement utilisés.....	89
A. Termes en relation avec le domaine de la biologie.....	89
B. Termes en relation avec le domaine de la finance	90
C. Termes en relation avec l'Europe	91
D. Autres.....	91
Bibliographie.....	93
Annexes.....	99
A. Liste des entreprises du secteur de la biologie synthétique	99
B. Zoom sur Synthetic Genomics, une BioSynTech	103
C. Brevets	104
D. Projets de biologie synthétique financés par le FP6 de l'Europe.....	107
E. Listes des métabolites polluants.....	109
F. Pipeline pour une bioraffinerie	109
G. Curriculum vitae	111
Index.....	112

Figures

Figure 1: Errance darwinienne et succès du design en biologie synthétique.....	v
Figure 2 : Comparaison entre protocole de recherche sans et avec biologie synthétique.....	14
Figure 3 : Photos des principaux séquenceurs de la nouvelle génération.....	17
Figure 4 : Domaines de longueur de fragments d'ADN synthétisés.....	18
Figure 5 : Présentation des différents procédés de synthèse de l'ADN.....	18
Figure 6 : Procédé actuel de synthèse de gènes et de génomes à partir d'oligonucléotides. ...	19
Figure 7: Processus de commande gène par Internet.....	19
Figure 8 : Modules de la biologie synthétique.....	21
Figure 9 : Point d'inflexion dans les technologies de biologie.....	22
Figure 10 : Coût du séquençage et de la synthèse d'une paire de base d'ADN.....	24
Figure 11 : Amélioration de la productivité dans la synthèse et le séquençage de l'ADN.....	25
Figure 12 : Evolution de la valeur ajoutée économique des technologies.....	26
Figure 13 : Nombre de publications dans le domaine de la biologie synthétique par année...	32
Figure 14 : Répartition des publications scientifiques et des financements par pays.....	33
Figure 15 : Capture d'écran du site web "The Registry of Standard Parts" du MIT.....	35
Figure 16: Répartition mondiale des Gene Foundries.....	37
Figure 17 : Process de fabrication et produits typique d'une Gene Foundries.....	38
Figure 18 : Répartition de la taille des fragments d'AD synthétisés par une Gene Foundries.....	38
Figure 19 : Etude des différents acteurs du marché des Gene Foundries.....	42
Figure 20 : Répartition mondiale des BioSynTechs.....	43
Figure 21 : Etude des différents acteurs du marché des BioSynTechs.....	45
Figure 22 : Analyse économique de la plateforme « GeneMarker » comparé à la PCR.....	55
Figure 23 : Pipeline du financement de l'innovation en biologie synthétique.....	58
Figure 24 : Stratégies des entreprises du secteur de la biologie synthétique.....	62
Figure 25 : Evolution du nombre de brevet en biologie synthétique au cours des années.....	70
Figure 26 : Evolution des fonds relatifs aux bio carburants.....	78
Figure 27 : Mise aux enchères d'un synthétiseur d'ADN sur E-bay.....	79
Figure 28 : Spectre du risque: de la recherche basique à Bin Laden Genetics, Inc.....	80
Figure 29 : Interaction et régulation de la filière de la synthèse d'ADN.....	81
Figure 30 : CEA, analyse succincte de type SWOT.....	82
Figure 31: Concept de la bio-raffinerie.....	83
Figure 32 : Model de flux de produits issu. Analogue à celui de l'industrie pétrochimique.....	110

Tableaux

Table 1 : Evénements marquant de la biologie synthétique.....	15
Table 2 : Différentes technologies de séquençage de l'ADN.....	16
Table 3 : Comparaison des performances de la prochaine génération de séquenceurs.....	16
Table 4 : Technologies de synthèse d'ADN.....	18
Table 5 : Quelques données clé sur le projet phare <i>M. laboratorium</i>	20
Table 6 : Définitions et exemples d'implémentation des BioBricks.....	21
Table 7 : Liste des 12 métabolites d'intérêt identifiés par le DOE.....	23
Table 8 : Délai de synthèse de gène en fonction de la longueur du fragment.....	24
Table 9 : Exemples de logiciels dédiés à la modélisation en biologie synthétique.....	27
Table 10 : Avancées nécessaires au développement de l'industrie de la biologie synthétique.....	28
Table 11 : Membres du «Bio Fab group».....	31
Table 12 : Acteurs « moteur » de la biologie synthétique sur le plan privé ou académique.....	32
Table 13 : Universités partenaires dans le centre SynBERC basé à Berkeley.....	34
Table 14 : Les « Big 4 » de la synthèse de gène.....	36
Table 15 : Domaines d'activités stratégiques des Gene Foundries.....	37
Table 16 : Critères de différenciation des Gene Foundries.....	41
Table 17 : Extrait de la liste des BioSynTech ou « pure player ».....	43
Table 18 : Pôles de compétitivité pouvant accueillir des projets de biologie synthétique.....	50
Table 19 : Grands groupes internationaux, investisseurs dans la biologie synthétique.....	59
Table 20 : Typologie des brevets en biologie synthétique.....	71
Table 21 : Synthèse des stratégies de protection de la propriété intellectuelle en biologie synthétique.....	74
Table 22: Liste des BioSyntechs majeures.....	99
Table 23 : Liste des entreprises vendant des synthétiseurs d'ADN.....	99
Table 24 : Liste des Gene Foundries.....	100
Table 25 : Liste des brevets « Synthetic Biology ».....	105
Table 26 : Projets de biologie synthétique financés par le FP6 de l'Europe.....	107
Table 27 : Liste des activités Applied Life Sciences soutenues par le FP7.....	107
Table 28 : Projets retenus pour « Activity 2.3: Life Sciences Biotechnology and Biochemistry for Sustainable Non-Food ».....	108
Table 29 : Liste des 31 métabolites identifiés comme polluants majeurs.....	109

Partie 1 :

Avant-Propos

Avant-propos : quelques éléments sur mon parcours

A. *Cursus universitaire*

Après une classe préparatoire en « Biologie Chimie Physique et Sciences de la Terre »¹ j'ai fait le choix d'une formation théorique et pratique de haut niveau en génomique en étudiant au sein du Magistère de Biotechnologies². J'ai poursuivi ces études par l'obtention d'un Master en Informatique Appliquée à la Biologie³. Ces études m'ont permis d'acquérir des bases fondamentales dans les biotechnologies et les sciences de l'information ainsi que de d'acquérir un esprit critique. J'ai pu également développer des compétences techniques lors de nombreux stages dans des instituts de prestige tant en France (INRA : Clonage⁴, ParisXI : Bioinfo⁵), qu'à l'étranger (Institut de cancérologie/d'océanologie en Allemagne⁶ ; Institut de Biomédecine aux Etats-Unis⁷). Ces différents stages m'ont permis de rencontrer des étudiants et étudiantes aux cultures différentes et ainsi d'apprendre à comprendre l'autre et à travailler avec lui. J'ai pu également travailler avec des scientifiques de haut niveau, et des entrepreneurs en biotechnologies. J'ai ainsi pris conscience des différences de compétences existant entre le domaine de la recherche et celui du business.

B. *Bioinformaticien au Genoscope*

Ce parcours universitaire m'a permis d'intégrer en 2004 le Centre National de Séquençage (CNS), en qualité de bioinformaticien. Cet établissement de recherche est connu au niveau international sous la dénomination de Genoscope.

1. **Historique du Genoscope**

Le Genoscope a été créé en 1997 pour 10 ans en tant que Groupement d'Intérêt Public (GIP). En 2002, le Genoscope, le Centre National de Génotypage (CNG) et le Réseau National des Genopoles (RNG) ont intégré le Consortium National de Recherche en Génomique (CNRG). Depuis le 1er mai 2007, le Genoscope et le Centre National de Génotypage ont intégré la Direction des Sciences du Vivant (DSV) du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) sous la forme d'un institut, l'Institut de Génomique. Ce rapprochement a, entre autres, pour but de pérenniser le statut de CNS/CNG, d'établir des synergies et de renforcer le CEA dans le domaine des sciences de la vie, à l'image de ce qui se passe aux États-Unis avec l'équivalent du CEA, le Département de l'Énergie (DOE).

2. **Missions du Genoscope**

L'une des missions initiales du Genoscope a été de participer en tant qu'acteur majeur au séquençage du génome humain, au sein du consortium international « Human Genome Project » (HGP). Le Genoscope s'est ainsi investi dans le séquençage, l'assemblage et l'annotation du bras long du chromosome 14, soit 87 410 661 nucléotides. Une première version du génome humain a été publiée dans la revue Nature le 15 février 2001, la version finale le 14 avril 2003. Le séquençage à lui seul représente ainsi 10 millions d'euros. Les autres missions du Genoscope consistent à « participer à l'effort des nations développées de produire, en accès libre, des données de séquence d'intérêt général, répondre aux besoins en

¹ BCPST Lycée Chateaubriant

² Magistère de Biotechnologie : Université de Paris XI, ENS de Cachan

³ DESS Informatique appliquée : Université de Versailles-Evry-Paris 6

⁴ Institut National de Recherche Agronomique :

⁵ Institut de bioinformatique, Université de Paris XI

⁶ Institut für Meereskunde, Kiel et Cancer Forschung Center Borstel Aallemagne

⁷ Institut for Computational Biomedicine, USA

séquençage à grande échelle de la communauté académique et permettre de se maintenir au niveau de l'état de l'art dans le domaine du séquençage et de l'analyse de la séquence» .

Depuis quelques années, le Genoscope a pris un nouveau virage : « le cap vers la génomique environnementale ». Le but est d'être capable d'identifier des fonctions biologiques pouvant être utilisées dans le cadre des industries chimiques. Nous parlons ici des « biotechs blanches » par opposition aux biotech rouges, vertes, grises et bleues, qui relèvent respectivement des interactions avec l'industrie pharmacologique, l'agro-industrie, l'environnement et les ressources océaniques. « *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.* »⁸ , propos de Jean Weissenbach, chef de l'Institut de Génomique.

L'intégration au CEA étant toute récente je n'ai pas assez de recul pour en faire l'analyse. Je ne développerai donc pas ce point.

3. Les missions d'un bioinformaticien en « System biology »

Depuis 2004, j'ai intégré une équipe de recherche en modélisation du métabolisme au niveau de l'échelle de la cellule. Ce domaine de recherche vise à comprendre les relations entre les propriétés de « haut niveau », encore appelé le phénotype (La cellule est elle capable de pousser sur un milieu riche en glucose ?) et le contenu en gènes des cellules. La spécificité de ce domaine, la biologie des systèmes ou biologie systémique, est que le chercheur ne s'intéresse pas à caractériser en particulier un des acteurs de la cellule mais bien l'ensemble des acteurs et les interactions qui les unissent.

Mon métier de bioinformaticien au sein de l'équipe « Computational and System biology » consiste à développer des applications informatiques dédiées à la modélisation des réseaux du métabolisme. Un des buts poursuivis par notre équipe est ainsi d'être capable de prédire le phénotype de « pousse/pousse pas » de bactériesensemencées sur différents milieux. Pour cela nous effectuons des analyses dites « in silico » qui sont comparées à des expériences « in vivo ». Nous travaillons donc en forte interaction avec des expérimentateurs. Les logiciels créés sont valorisés au travers de travaux de recherche qui mènent à des publications scientifiques et à la mise à la disposition pour la communauté scientifique de bases de données et d'outils en ligne. Ce travail est mené en étroite collaboration avec des étudiants réalisant des stages, des thèses, avec des post-doctorants et des chercheurs que ceux-ci soient spécialistes en statistiques, mathématiques, optimisation, en biochimie ou en informatique. La pluridisciplinarité de cet environnement en fait toute sa richesse.

C. Pourquoi l'IAE ?

Plusieurs éléments sont à l'origine de mon choix de suivre la formation du Master « Administration des Entreprises » de l'IAE de Paris

Lors de mon cursus universitaire, j'ai pu m'investir dans une initiation au management et à la propriété intellectuelle, ce qui m'a donné envie de me perfectionner dans la maîtrise de ces outils. Mes différents stages m'ont également permis de rencontrer des bio-entrepreneurs, j'ai pu ainsi mesurer les difficultés pour un chercheur de valoriser ses inventions au travers d'une innovation et la création d'une entreprise. J'ai donc suivi par moi-même différents séminaires⁹ visant à me donner des outils et des clés de compréhension. Mais pour atteindre mes objectifs il me faut aller plus loin : améliorer mes compétences managériales et acquérir des qualités de leadership.

⁸ Jean Weissenbach, site web du Genoscope <http://www.genoscope.cns.fr/spip/Presentation-du-Centre.36.html#mot>

⁹ Salon du Medec-Bioentreprendre (2005-2007), Chaire d'innovation technologique au Collège de France (2008)

Je me suis donc naturellement tourné vers les formations généralistes pour cadres. L'IAE de Paris à travers le MAE vise à former des hommes et des femmes capables d'assumer les challenges des entreprises de demain. Pour être apte à gérer des projets nécessitant la compréhension globale de l'entreprise et de son environnement, j'ai donc voulu associer à ma formation initiale, à mes qualités personnelles et à ma première expérience professionnelle, la formule unique du MAE. Malgré le manque de recul à ce jour, l'intégration au MAE de l'IAE de Paris m'a permis d'accéder à une formation généraliste en management de haute qualité, qui m'a donné une vue approfondie des différentes facettes d'une entreprise : gestion des hommes et des femmes, gestion de projet, aspect macro-économique, financier, relation avec les clients/fournisseurs, pour n'en citer que quelques uns. Ensuite cela a été une expérience unique pour travailler avec des étudiants issus d'entreprises et de cultures différentes. Je suis en effet convaincu que de la confrontation des idées naissent les solutions les plus novatrices. En suivant la formation MAE en cours du soir, en me spécialisant avec le suivi de la thématique « Management de projet et Gestion de l'Innovation » et en poursuivant mon métier, j'ai ainsi pu développer en parallèle mes capacités d'analyse et de synthèse à l'IAE, et acquérir une rigueur et un réalisme dans la gestion de projet. Enfin j'ai pu me créer un réseau de professionnels que je pourrais ainsi entretenir et réactiver pour pouvoir rebondir tout au long de ma carrière.

Le suivi du MAE s'inscrit donc pour moi dans la continuité de mon projet professionnel. Cette transversalité des compétences s'avèrera indispensable pour me permettre d'accéder à un poste de manager afin de relever les nouveaux défis liés à la création et au management des projets scientifiques transversaux dans les entreprises européennes de demain.

D. Contexte de ce mémoire

La biologie synthétique est une approche récente de l'ingénierie de la biologie basée sur des technologies dédiées à la synthèse d'ADN, le support de l'information dans le monde du vivant. À titre professionnel, mais aussi à titre personnel, je suis très intéressé par son développement et les applications prometteuses qui semblent en découler. Je me suis ainsi personnellement investi dans un concours international de biologie synthétique iGEM¹⁰ qui a permis à des étudiants français de mener à bien un projet et de remporter au MIT le prix de recherche fondamentale.

Ce mémoire est pour moi l'occasion de faire le point sur ce domaine, non pas en terme scientifique mais bien dans le cadre d'une approche « business ». Outre la validation de mon MBA, mon objectif est de rendre un rapport qui puisse servir de document de base, de réflexion à différents acteurs du domaine de la biologie synthétique:

- chercheur qui souhaite créer une entreprise,
- acteur financier (Business Analyste, Venture capital ...) qui cherche à comprendre quelles sont les clés d'analyse de ce secteur,
- entreprises, telles que le CEA, qui doivent évaluer l'opportunité et les risques ou non de lancer des programmes de recherche & développement, voire d'innovation en biologie synthétique.

Ce mémoire n'est donc pas exactement un mémoire d'activité mais un mémoire centré sur un secteur économique en développement, la biologie synthétique. C'est pour moi le moyen de prendre du recul, afin d'évaluer les perspectives et les contraintes du futur modèle économique de la biologie synthétique. Certains points du rapport m'ont tenu plus à cœur que d'autres, mais ont été traités de manière concise pour garder un équilibre entre les parties du

¹⁰ iGEM : The international Genetically Engineered Machine competition

rapport : ceci concerne tout ce qui touche la valorisation et la propriété intellectuelle, ainsi que la « bio-sécurité ».

Par ailleurs, je tiens à préciser que ce rapport n'engage que ma propre personne, celui-ci n'ayant pas été réalisé avec le support de mon entreprise, le CEA. Les analyses et interprétations n'engagent donc que ma personne.

Enfin, je tiens à m'excuser auprès des lecteurs des nombreux termes anglo-saxons utilisés dans ce rapport. En effet, comme dans la plupart des domaines scientifiques à la pointe de la recherche, la littérature est quasi-exclusivement rédigée en anglais ; comme nous le verrons par ailleurs, la France est extrêmement peu présente dans le domaine de la biologie synthétique, ce qui fait que les traductions des termes anglo-saxons n'existent pas toujours ; il m'a donc semblé illusoire de tout vouloir systématiquement traduire dans la langue de Molière. Par ailleurs, de longues périphrases seraient parfois nécessaires pour traduire imparfaitement certaines expressions, il m'a donc semblé plus judicieux de les exprimer en anglais.

Partie 2 :

Synthia

Introduction

Depuis une dizaine d'années, des avancées technologiques et scientifiques ont permis de développer des outils pour analyser et manipuler les systèmes biologiques. Ces technologies utilisées dans le secteur des biotechnologies sont au cœur de notre économie mondiale comme en témoignent les chiffres clés publiés par le rapport annuel de Ernst&Young.

Si le séquençage de l'ADN, molécule support de l'information génétique, a permis de mieux comprendre la Nature, les nouvelles technologies dites de synthèse d'ADN vont permettre aujourd'hui d'ouvrir une nouvelle ère dans l'ingénierie des systèmes biologiques. La biologie synthétique est ainsi une approche de l'ingénierie de la biologie basée sur des technologies dédiées à la synthèse d'ADN.

Le présent mémoire vise tout d'abord à donner les clefs de ce domaine en caractérisant la biologie synthétique d'un point de vue scientifique, technologique et du point de vue des ses applications. Nous nous intéresserons ensuite à déterminer les différents acteurs de la biologie synthétique, pour caractériser ensuite leur relation au sein du marché de la synthèse d'ADN. Enfin, nous nous intéresserons à la problématique de la propriété intellectuelle en biologie synthétique, avant de conclure sur les aspects éthiques et les risques liés à la biologie synthétique.

Chapitre 1 :

Qu'est ce que la biologie synthétique ?

Chapitre 1 : Qu'est ce que la biologie synthétique ?

Cette partie vise à apporter les clés de compréhension de la biologie synthétique pour un non spécialiste du domaine. Nous nous attacherons donc à déterminer les contours précis de la biologie synthétique, puis à regarder sur quelles technologies se base cette discipline, pour enfin donner quelques exemples non exhaustifs de ses applications.

A. Biologie des systèmes versus biologie synthétique

1. Définition

Le terme « synthetic biology » peut-être traduit par « biologie de synthèse » ou « biologie synthétique », nous utiliserons ce dernier dans le présent rapport. Différentes définitions de la biologie synthétique ont été proposées afin de délimiter ce nouveau champ d'application. Dans le cadre de notre étude, nous nous baserons sur la définition de la communauté européenne issue du rapport de Hubert BERNAUER pour le projet Synbiology :

“Synthetic biology is the engineering of biological components and systems that do not exist in nature and the re-engineering of existing biological elements; it is determined on the intentional design of artificial biological systems, rather than on the understanding of natural biology.”

La biologie synthétique est donc la synthèse et l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques nouveaux ou le réingénierie d'éléments biologiques préexistants dans le but de créer des systèmes réalisant des fonctions utiles.

La biologie synthétique se distingue de nombreux domaines scientifiques récents. Elle s'oppose ainsi à la biologie systémique, qui vise à comprendre les systèmes biologiques dans leur ensemble. En effet, la biologie systémique développe une perspective scientifique (faire de la science pour de la science – même si des retombées dans le domaine médical sont actuellement en cours) alors que la biologie synthétique vise à des objectifs plus technologiques et surtout plus appliqués. Ces deux approches scientifiques sont bien entendu complémentaires.

La biologie synthétique se différencie également du génie génétique dont l'un des buts est l'obtention d'organismes réalisant une fonction donnée, mais ce grâce à l'utilisation et aux transferts de gènes existants modifiés ou non par la technologie de l'ADN. La biologie synthétique permet de s'abstraire totalement de cette contrainte d'ADN préexistant. La biologie synthétique, de par son approche dite de synthèse, révolutionne ainsi le travail quotidien des équipes de recherche. En effet, de nos jours, les scientifiques passent une grande partie de leur temps à obtenir leur gène d'intérêt *via* des techniques de biologie moléculaire : des « copier coller » de fragments d'ADN entre organismes. Ceci nécessite du temps et des moyens humains conséquents, mais désormais ils peuvent commander leur gène directement *via* Internet auprès d'entreprises de biologie synthétique – Gene Foundries - et ce sous 10 jours. [Voir Figure 2]

Les entreprises de biotechnologies traditionnelles ont procédé jusqu'à présent d'une manière plus ou moins empirique, la biologie synthétique grâce au design rationnel et au re-design va permettre le passage à grande échelle et instaurer des modifications en profondeur dans la conduite des projets de biotechnologies.

To build section alpha, we first cloned parts 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 22, and 24 into pSB104. We cloned part 11 into pSB2K3. We cloned each part with its part-specific bracketing restriction sites surrounded by additional BioBrick restriction sites. We used site-directed mutagenesis on parts 6, 7, 14, and 20 to introduce the sites U1, U2, U3, and U4, respectively. Our site-directed mutagenesis of part 20 failed. We used site-directed mutagenesis to remove a single Eco0109I restriction site from the vector pUB119BHB carrying the scaffold Fragment 4. We cloned part 15 into this modified vector. We then cloned scaffold Fragment 4 into pREB and used serial cloning to add the following parts: 7, 8, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, and 23. We digested the now-populated scaffold Fragment 4 with NheI and BclI and purified the resulting DNA. Next, we cloned parts 5 and 6 into pUB119BHB carrying scaffold Fragment 3. We used the resulting DNA for in vitro assembly of a construct spanning from the left end of T7 to part 7. To do this, we cut wild-type T7 genomic DNA with AseI, isolated the 388 bp left-end fragment, and ligated this DNA to scaffold Fragment 2. We selected the correct ligation product by PCR. We fixed the mutation in part 3 (A1) via a two-step process. First, PCR primers with the corrected sequence for part 3 were used to amplify the two halves of the construct to the left and right ends of part 3. Second, a PCR ligation joined the two constructs. We added scaffold Fragment 3 to the above left-end construct once again by PCR ligation as described above. We repaired the mutation in part 4 (A2, A3, and R0.3) following the same procedure as with part 3. We used a right-end primer containing an MluI site to amplify the entire construct, and used the MluI site to add part 7. We used PCR to select the ligation product, digested the product with NheI, and purified the resulting DNA. We isolated the right arm of a BclI digestion of wild-type T7 genomic DNA and used ligation to add the populated left-end construct and the populated Scaffold Fragment 4. We transfected the three-way ligation product into IJ1127. We purified DNA from liquid culture lysates inoculated from single plaques. We used restriction enzymes to digest the DNA and isolate the correct clones. Next, we added part 11 via three-way ligation and transfection. Because the restriction sites that bracket part 9 (RsrII) also cut wild-type T7 DNA, we needed to use in vitro assembly to add this part to a subsection of section alpha. To do this, we used PCR to amplify the region spanning parts 5–12 from the refactored genome. We cut the PCR product with RsrII and ligated part 9. We used PCR to select the correct ligation product; this PCR reaction also added a SacII site to the fragment. We digested the PCR product with SacI and SacII and cloned onto the otherwise wild-type phage. Lastly, we used the SacII site to clone part 10 onto the phage.

Get me this DNA.

Figure 2 : Comparaison entre protocole de recherche sans et avec biologie synthétique.

Dans le protocole du haut sans biologie synthétique, le chercheur est contraint avec son équipe de modifier son fragment d'ADN afin d'obtenir la séquence d'intérêt. Ce qui a demandé 3 ans. Dans le protocole du bas, il lui suffit de commander via Internet la séquence désirée qu'il recevra par la poste sous 14 jours. Source : figure extraite du rapport «Synthetic Genomics, options for governance.»

2. Histoire

Le tableau suivant présente une chronologie des événements clés qui ont permis l'avènement de la biologie synthétique.

Table 1 : Evénements marquant de la biologie synthétique.

La troisième colonne, C. ou catégorie, vise à organiser par grands domaines les événements. Ainsi S,E,M représentent respectivement les catégories Science, Entreprise et Société.

Date	Evénement	C.
1953	Watson et Crick découvrent que le support de l'information génétique est l'ADN	S
1970	Arrêt Chakrabartu USA conduisant à la brevetabilité du vivant aux USA	M
1974	Waclaw Szybalski introduit pour la première fois le terme « synthetic biology »	S
1975	Asilomar International Conference sur les technologies recombinantes	M
1977	Maxam et Gilbert publient "DNA sequencing by chemical degradation"	S
1977	Fred Sanger publie "DNA sequencing by enzymatic synthesis".	S
1978	Prix Nobel pour Smith, Arber et Nathans pour la découverte des enzymes de restriction	M
1978	Séquençage du premier génome, le virus PhiX174	S
1979	Khorana (+17pers) réalise la synthèse d'un gène pour la première fois (207 bp)	S
1980	Bayh Dole Act, loi permettant aux universités de breveter des inventions sur fondspubliques	M
1981	Racaniello et Baltimore ont construit un poliovirus par assemblage de cDNA	S
1986	Première publication publique sur la PCR par Kary Mullis	S
1995	Première bactérie séquencée, Haemophilus influenzae	S
1995	Stemmer synthétise un grand gène (2700 bp) par PCR	S
1998	Directive européenne sur la brevetabilité des gènes et des séquences partielles de gènes	M
1999	Clonage complet d'un virus influenza de type A	S
1999	Création de l'entreprise GeneArt	E
1999	Création de l'entreprise Blue Heron Biotech	E
2000	Séquençage du génome humain	M
2001	Attaque du 11 septembre	M
2002	Wimmer construit un poliovirus avec des oligonucléotides commandés sur internet en 1an	M
2003	Synthèse en 14 jours d'un virus phiX174 (5386bp) par un group de l'institut Venter	S
2003	Création de l'entreprise DNA2.0	E
2004	Premier concours de biologie synthétique	S
2004	Synthetic Biology, première conférence internationale sur la biologie synthétique au MIT	M
2004	Tian développe un procédé de synthèse de séquences longues de 14.5 kb (DMD)	S
2004	Création de Codon Devices	E
2005	Synthèse direct du virus de la grippe espagnol (1918) par Tumpey	S
2005	Chan1, Kosuri et Endy synthétise en le redesignant un bactériophage T7	S
2005	Première compétition internationale de biologie synthétique iGEM	M
2005	Création de l'entreprise Synthetic Genomics	E
2006	Reconstruction d'un virus fossile	S
2006	Synthetic Biology 2.0, à l'université de California, Berkeley	M
2006	Création de l'institut J. Craig Venter	E
2006	Création du Synthetic Biology Engineering Research Center	E
2006	Depôt de brevet sur l'organisme minimal Synthia (20070122826)	E
2006	Synthèse commerciale d'un fragment d'ADN de 35kbp par Codon Devices	E
2007	Rapport par le groupe ETC sur la "Extreme Genetic Engineering"	M
2007	Synthetic Biology 3.0, à l'ETH de Zurich	M
2008	Synthèse commerciale d'un fragment d'ADN de 52kbp	E
2008	Synthèse du génome complet d'une bactérie Mycoplasma genitalium (582,970 bp)	E
2008	Synthetic Biology 4.0, ; Hong Kong	M

Source : François Le Fèvre (2008)

B. Technologies

Deux grands types de technologies sont associées à la biologie synthétique : celle qui permet de lire la séquence de l'ADN (plus ancienne) et celle qui permet de synthétiser ce même ADN – la synthèse. Ces deux technologies sont au cœur de l'industrie de biologie synthétique : l'une permettant de synthétiser les gènes, l'autre permettant de vérifier la synthèse obtenue.

1. Séquençage des acides nucléiques

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'enchaînement des nucléotides, Adénine (A), Guanine (G), Cytosine (C) et Thymines (T), composants de l'ADN. La séquence ainsi obtenue permet ensuite grâce à des analyses bioinformatiques de déterminer la position et aussi la fonction des gènes. Cette technologie est utilisée en biologie synthétique afin de déterminer si les séquences produites sont bien conformes à la séquence demandée par le client.

Table 2 : Différentes technologies de séquençage de l'ADN.

Technologie de séquençage	Entreprise / Produit	Statut
Pyrosequencing	454 Life Sciences / GS 20	Commercialisé
Par synthèse	Illumina	Commercialisé
Ligation-based	Applied Biosystems	Commercialisé
Single DNA molecule	Helicos	Commercialisé
Microcapillaire	Divers laboratoires	Développement
NanoPore	Université de Harvard	Développement
DNA chip	Divers laboratoires	Développement
Single Molecule Real Time	Pacific Biosciences	Développement
Fluorescence Resonance Energy Transfer	VisiGen	Développement
Electron microscopy	Divers laboratoires	Développement

Source : François Le Fèvre (2008) à partir d'une présentation de Jean-Marc Aury.

Les différentes technologies de séquençage actuellement commercialisées se distinguent par :

- Leur rapidité de séquençage (nb de lecture par run)
- La longueur des lectures
- Le temps de chaque run

Ces paramètres influencent sur la qualité de la séquence en termes de nombre d'erreur, mais aussi sur la facilité à réaliser l'opération d'assemblage. Les technologies actuelles ne permettent pas de séquencer en seule fois un génome, il faut pour cela le découper en plusieurs parties chevauchantes, qui sont chacune séquencée puis mis bout à bout lors de l'opération d'assemblage. Plus les séquences de lectures sont petites, plus le nombre de combinaison pour assembler est grand et nécessite de puissants algorithmes et ordinateurs.

Table 3 : Comparaison des performances de la prochaine génération de séquenceurs.

	Platform		
	Roche(454)	Illumina	SOLID
Sequencing chemistry	Pyrosequencing	Polymerase-based sequencing-by-synthesis	Ligation-based sequencing
Amplification approach	Emulsion PCR	Bridge amplification	Emulsion PCR
Paired ends/separation	Yes/3 kb	yes/200 bp	Yes/3 kb
Mb/run	100 Mb	1300 Mb	3000 Mb
Time/run (paired ends)	7 h	4 days	5 days
Read length	250 bp	32-40 bp	35 bp
Cost per run (total direct ^a)	\$8439	\$8950	\$17 447
Cost per Mb	\$84.39	\$5.97	\$5.81

^aTotal direct costs include the reagents and consumables, the labor, instrument amortization cost and the disc storage space required for data storage/access.

Source : The impact of next-generation sequencing technology on genetics by Elaine R. Mardis.

<http://www.ajhg.org/images/mardis.pdf>



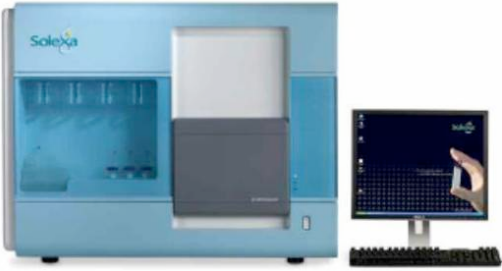
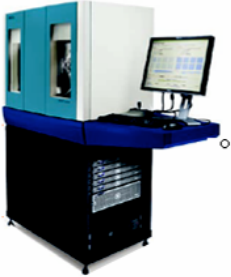
	
Applied Biosystems ABI 3730XL	Roche / 454 Genome Sequencer FLX
	
Illumina / Solexa Genetic Analyzer	Applied Biosystems SOLiD

Figure 3 : Photos des principaux séquenceurs de la nouvelle génération.

Source : à partir d'une présentation de Jean-Marc Aury (chercheur au Genoscope)

Il faut noter que l'amélioration de ces technologies induit une augmentation considérable des volumes de données numériques à gérer, ce qui nécessite outre l'utilisation de matériels informatiques de hautement performant, des logiciels et algorithmes de bioinformatique permettant d'explorer, d'analyser ces données pour en extraire une information pertinente. Plusieurs entreprises précédemment citées participent au X-Price : « 1000 génomes » dont le but est de séquencer 1000 génomes humains en 10 jours pour moins de 10.000\$ par génome. L'avenir nous réserve de fantastiques applications dans ce domaine.

2. Synthèse d'ADN

La biologie synthétique repose sur la possibilité de synthétiser des gènes, voire des génomes et ce sans matrice initiale, ce qui s'oppose au génie génétique. D'autre part, la biologie synthétique développe une approche de type ingénierie qui permet aux scientifiques d'industrialiser le procédé de design de ces fragments d'ADN par l'utilisation de « parts, devices et systèmes » standardisés. [Voir p21]

Depuis 30 ans, le génie génétique consiste à utiliser des technologies de biologie moléculaire (essentiellement la Polymerase Chain Reaction - PCR) afin de couper/coller des fragments d'ADN provenant d'organismes initiaux stockés dans des banques dans des organismes hôtes grâce aux enzymes de restrictions. Grâce à la mutagenèse dirigée, les scientifiques pouvaient modifier ponctuellement la séquence à coller, pour ainsi étudier les effets d'une mutation.

La biologie synthétique offre un tout autre type d'outil. Tout d'abord, les scientifiques sont capables de faire synthétiser à la demande toutes séquences d'ADN contenues dans les bases de données mais également toutes séquences non naturelles, c'est-à-dire n'ayant pas d'équivalent dans la Nature. La longueur de ces séquences, supérieure à 200 bp différencie ainsi l'industrie de la biologie synthétique de celle liée à la synthèse d'oligonucléotides, fragment d'ADN inférieure à 200 bp, éléments de base pour des approches de type biologie moléculaire (PCR, cloning etc...). [Voir la Figure 4]

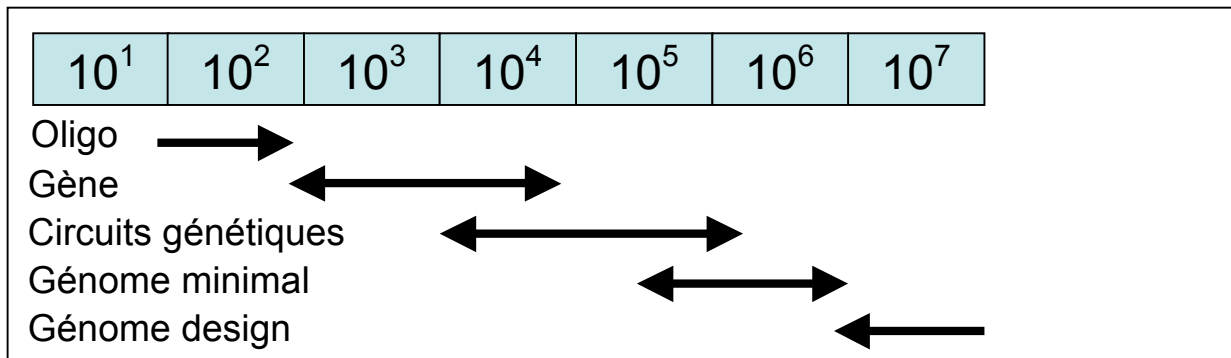


Figure 4 : Domaines de longueur de fragments d'ADN synthétisés.

L'échelle en haut représente le nombre de paire de base synthétisée en puissance de 10. Ainsi les oligonucléotides vont de 1 à 200 nucléotides.

Source : Inspirée d'une présentation powerpoint de Carr et Kong du MIT Media Laboratory [http://cba.mit.edu/events/07.05.fluid/Carr_Kong.ppt]

Les différents procédés de synthèse sont résumés dans la Table 4, le matériel dédié à la synthèse est illustré succinctement dans la Figure 6. La Figure 6 explicite le procédé majeur de synthèse de long fragments d'ADN.

Table 4 : Technologies de synthèse d'ADN.

Technologie	Entreprise
Photolithographie	Affymetrix
Control de la localisation de la synthèse (par la lumière / chaleur) sur puce à ADN	Nimblegen Inc.
Impression par jet	Agilent

Source : François Le Fèvre (2008)

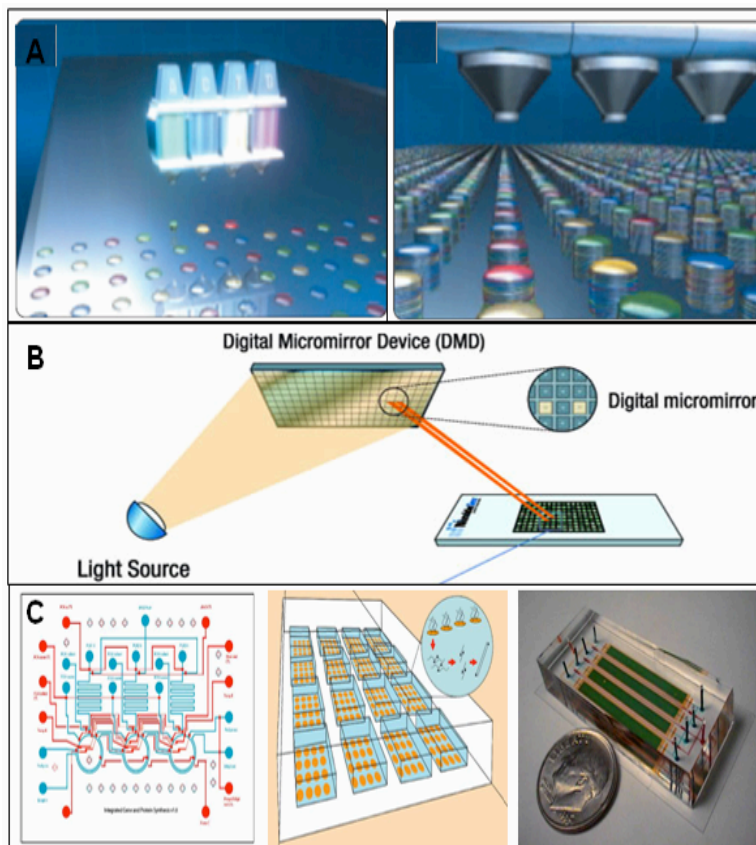


Figure 5 : Présentation des différents procédés de synthèse de l'ADN.

A Synthèse d'ADN par le procédé impression d'Agilent .

B Synthèse d'ADN par le procédé Digital Mirror device de Nimblegen, Inc.

C. Microfluidics for Gene Fabrication.

Source

A : site web de Agilent [<http://www.chem.agilent.com/temp/radD75B2/00000176.pdf>]

B : site web de Nimblegen [http://www.nimblegen.com/images/synthesis_illustration.jpg]

C : Présentation du MIT Media Laboratory [http://cba.mit.edu/events/07.05.fluid/Carr_Kong.ppt]

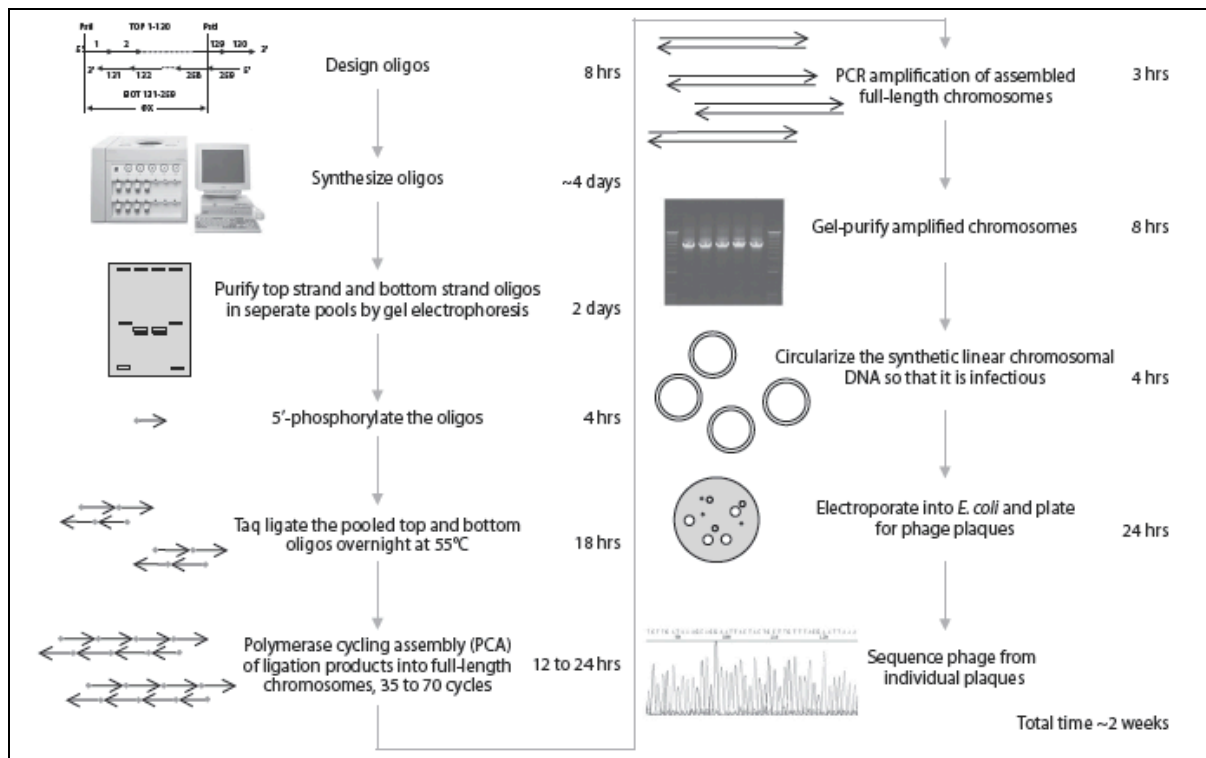


Figure 6 : Procédé actuel de synthèse de gènes et de génomes à partir d'oligonucléotides.
 Source : Cette figure est extraite du rapport Synthetics genomics, option for Governance



Figure 7: Processus de commande gène par Internet.
 Le scientifique commande directement via un portail Internet la séquence de ces gènes intérêt. Il recevra sous 14 jours la totalité de la séquence par la poste.
 Cette illustration est tirée du site de l'entreprise Mr. Gene.
[\[http://mrgene.com/PortalData/1/Resources/imagepool/business_model.gif\]](http://mrgene.com/PortalData/1/Resources/imagepool/business_model.gif).

C. Approches complémentaires en biologie synthétique

La biologie synthétique s'organise en deux approches complémentaires: dé-assemblage ou assemblage de la vie.

1. Top-down – Dé assemblage

Cette approche consiste à prendre un système biologique existant et à le manipuler de façon à obtenir un système plus simple et ainsi plus compréhensible et manipulable. Concrètement, cela consiste à prendre une bactérie et à lui retirer souvent ses gènes un à un pour obtenir un génome contenant uniquement les gènes nécessaires pour pousser dans des conditions contrôlées en laboratoire.

Le projet actuel le plus abouti est celui de l'Institut J.C. Venter avec l'organisme synthétique « Synthia ». Un groupe de recherche mené par le prix Nobel Hamilton Smith travaille à concevoir *Mycoplasma laboratorium*, une bactérie à génome minimal issu de *Mycoplasma genitalium*. Ainsi en 1999, l'équipe avait identifié la liste des gènes nécessaires et suffisants pour créer cette bactérie. En 2008, l'équipe associée à la Gene Foundries, Blue Heron Biotechnology, a synthétisé le génome complet, soit 580 000 paires de bases d'ADN. La prochaine étape consistera à injecter ce génome synthétisé dans une bactérie receveuse afin de remplacer son génome initial, et de créer ainsi la première vie synthétique ! Le but de l'Institut J.C. Venter est de créer des organismes synthétiques pour produire des biocarburants.

Nous reviendrons plusieurs fois dans ce rapport pour aborder les différents aspects de ce projet : questions éthiques et propriété intellectuelle. Le groupe activiste ETC a d'ailleurs donné le nom de « Synthia, or the pandora bug » à ce projet pour alerter l'opinion publique sur les risques liées aux expériences de biologie synthétique.

Table 5 : Quelques données clé sur le projet phare *M. laboratorium*.

Bactérie originale	<i>Mycoplasma genitalium</i>
Bactérie finale	<i>Mycoplasma laboratorium</i>
Nom de « code »	Synthia
Nombre de gènes initiaux	482
Nombre de gènes finaux	381
Institut	Insitut J.C.Venter
Chef de projet	Hamilton Smith
Année	1999-2008

Source : François Le Fèvre (2008)

2. Bottom-Up - Assemblage

L'approche dite « Bottom-Up » consiste à définir des briques élémentaires et à les assembler pour fabriquer un génome répondant à des spécifications fonctionnelles précises. Les concepts de base ont été définis par les membres du groupe « BioFab » [Voir Chapitre 2 : A.1] :

- Création de différents niveaux de hiérarchisation : DNA, parts, devices et systems
- Abstraction
- Découplage
- Standardisation

Table 6 : Définitions et exemples d'implémentation des BioBricks.

Niveau	Définition	Exemple
DNA	séquence de nucléotides	ATGGATCATGATG
Part	une séquence de DNA réalisant une fonction spécifique	RBS, CDS, promoteur, terminateur
Device	Ensemble de parts avec une fonction de plus haut niveau	Inverseur
System	Ensemble de devices organisés	Oscillateur

Source : François Le Fèvre (2008)

Ces concepts de base marquent une rupture par rapport à l'ingénierie génétique, et apportent une vue clairement issue de l'ingénierie logiciel ou de l'industrie électronique.

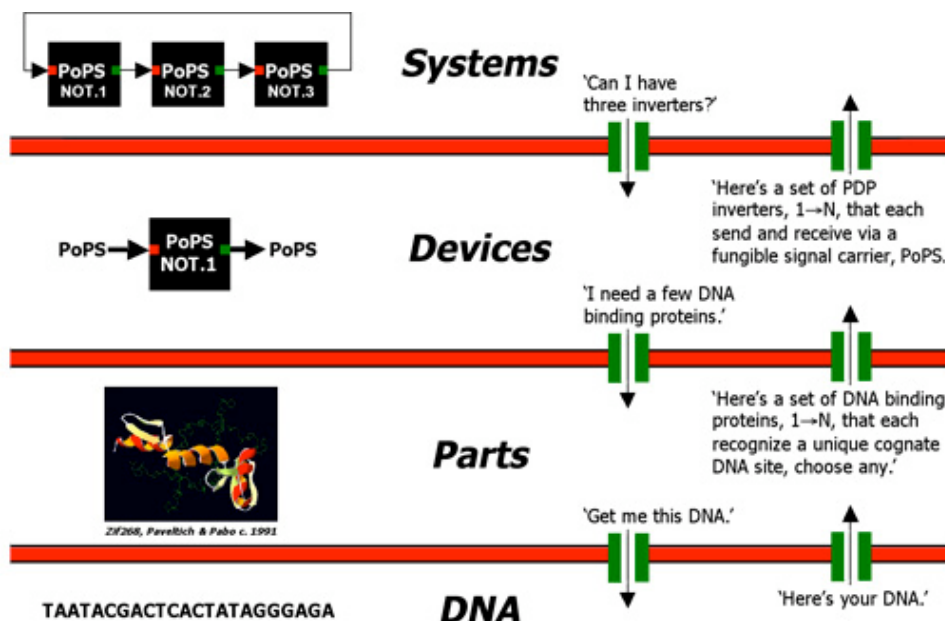


Figure 8 : Modules de la biologie synthétique.

Abstraction barriers (red) block all exchange of information between abstraction levels. Interfaces (green) enable the limited and principled exchange of information between levels. Example exchanges are given in quotes.

Source : Foundations for engineering biology, Drew Endy. Nature 2005

Le nombre d'applications dans l'élaboration de bactéries synthétiques est immense. Une première piste pour explorer les possibilités consiste à s'intéresser aux métabolites identifiés par le DOE comme métabolites clefs.

Table 7 : Liste des 12 métabolites d'intérêt identifiés par le DOE.

Ces métabolites peuvent aisément être produits à partir de sucres issus de l'agro-industrie. Ils peuvent être ensuite convertis dans des produits et matériaux chimiques à haute valeur ajoutée. Ils sont connus sous la dénomination « The top 12 building blocks » (USA – 2004).

1,4 succinic, fumaric and malic acids	itaconic acid
2,5 furan dicarboxylic acid	levulinic acid
3 hydroxy propionic acid	3-hydroxybutyrolactone
aspartic acid	glycerol
glucaric acid	sorbitol
glutamic acid	xylitol/arabinitol

2. Bio senseurs

La biologie synthétique développe des organismes qui pourront réagir à des variations physico-chimiques de l'environnement. Ces microorganismes seront des bio-senseurs très fins et permettront de détecter aussi bien des variations de pH, la présence de toxines, de bactéries pathogènes ou de toutes autres molécules.

3. Production d'énergie

Une des applications phare de la biologie synthétique est la conception de microorganismes capables de produire des biocarburants à partir de biomasse végétale ou de déchets. Le marché des biocarburants est évalué à environ \$22 billion en 2006 et à plus de \$110 billions en 2020. Le design de microorganismes photosynthétiques permettant de produire des quantités importantes d'hydrogène fait également partie des projets de biologie synthétique.

4. Bioremédiation

La biologie synthétique va permettre de développer des organismes (bactéries et plantes) capables d'éliminer des produits toxiques de leur environnement à une toute autre échelle que l'ingénierie génétique. Nous pouvons dès lors citer un succès dans la dégradation des organophosphates, dérivé de pesticides par la bactérie *Pseudomonas*.

5. Cellules avec des nouvelles propriétés pour améliorer le corps humain

A plus long terme, la biologie synthétique pourra produire des cellules humaines aux capacités évoluées : reconnaissance de virus ou de pathogènes, ou capable de régénérer un organe.

E. Evolution et limites à venir de la biologie synthétique

1. Evolution des technologies de synthèse/séquençage.

Il est important de noter que le coût des technologies de biologie synthétique est en diminution rapide et que les rendements (nombre de bases séquencés ou synthétisés) sont en augmentation très rapide.

Ainsi, s'il a fallu une année pour que Khorana et son équipe de 17 personnes synthétisent le premier gène (207 bp) en 1979, aujourd'hui la synthèse d'un gène de 1000 bp demande 10 jours et ce pour moins de 1000\$.

Les améliorations des technologies portent surtout sur la parallélisation et la miniaturisation de ces systèmes de synthèse, ce qui évite les manipulations humaines, et les pertes de matériels.

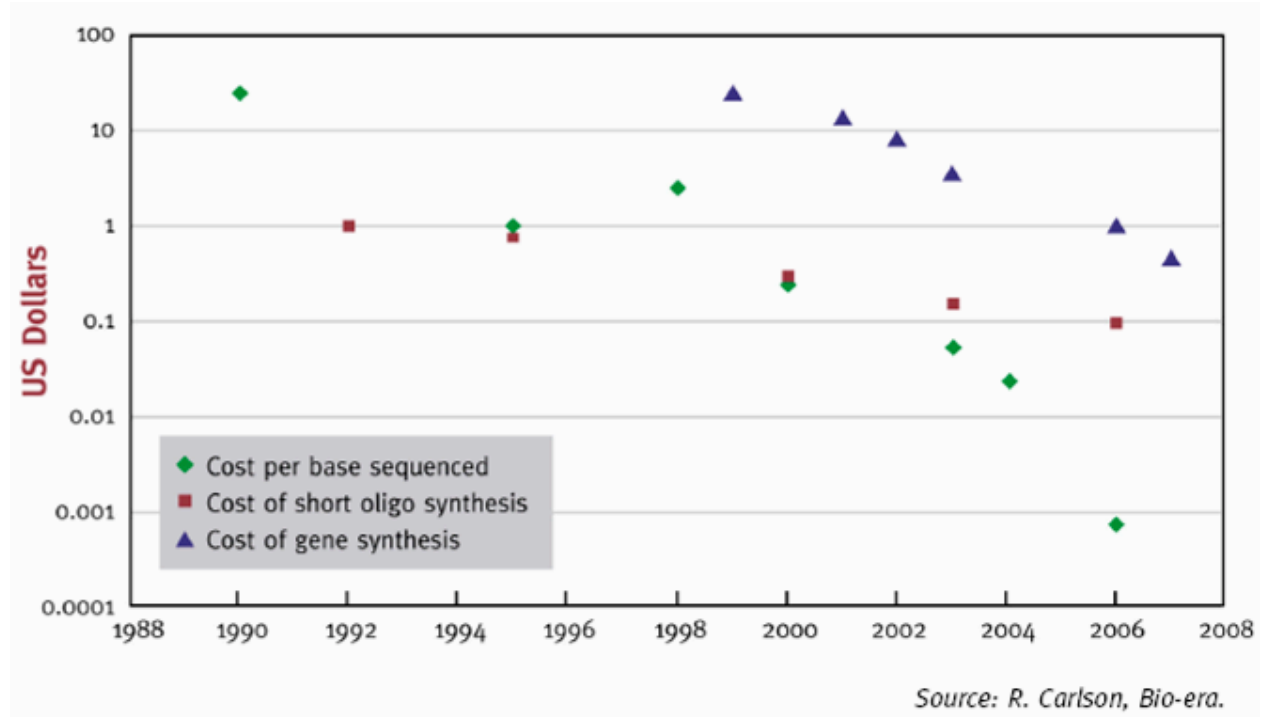


Figure 10 : Coût du séquençage et de la synthèse d'une paire de base d'ADN.

Source : Rapport Bio-Era R. Carlson

Les technologies actuelles de synthèse de gène sont toutefois limitées tant par le temps de synthèse, la longueur du fragment obtenu (voir le Table 8) et enfin le taux d'erreur. Celui-ci est diminué à environ 1 erreur pour 4000 bases synthétisées grâce à l'utilisation d'enzyme de détection et réparation des mauvais appariements (MutS)

Table 8 : Délai de synthèse de gène en fonction de la longueur du fragment.

Compilation sur les Big Four (Blue heron Biotechnology, DNA2.0, Codon Devices, GeneArt).

Longueur / Délai	Moyen	Rapide
Jusqu'à 1000 bp	12 jours	8 jours
1001 - 3000 bp	17 jours	13 jours
> 3000 bp	26 jours	4 jours

Source : François Le Fèvre

2. Loi de Moore

Certains scientifiques montrent que la biologie synthétique, par l'évolution de ces rendements de synthèse, semble suivre la loi de Moore.

En 1965, M. Moore proposa un énoncé qui s'est avéré exact entre 1971 et 2005 : « la puissance des microprocesseurs double tous les 18 mois à prix constant ». Cette énoncé est connue sous le nom de : « loi de Moore ».

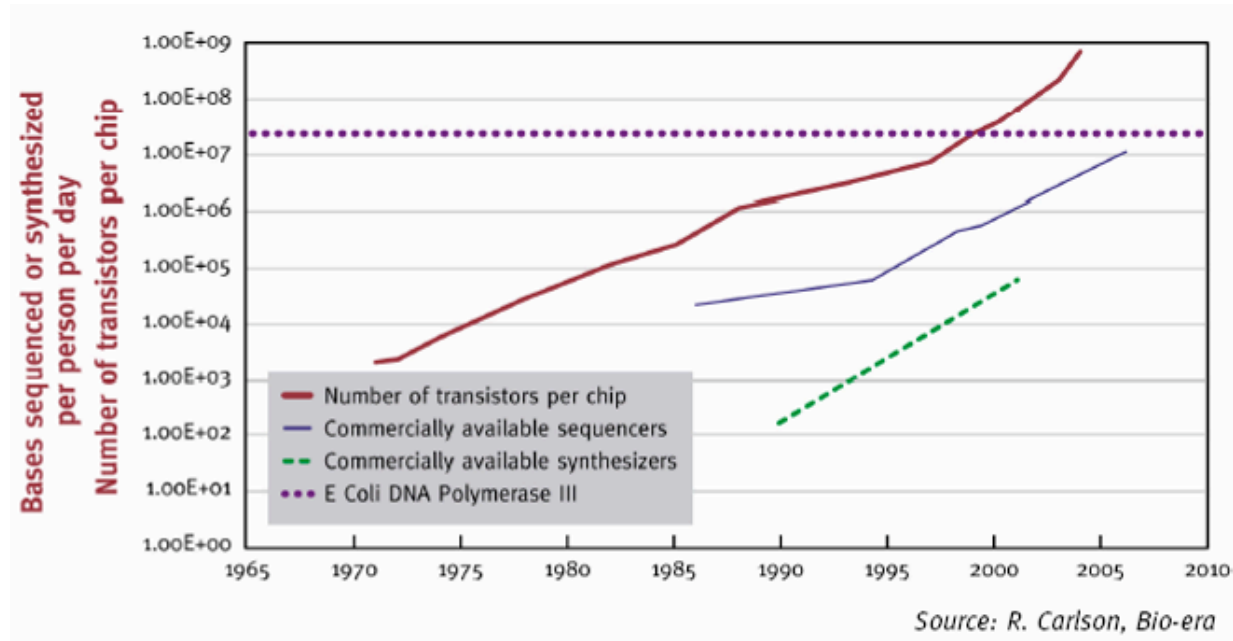


Figure 11 : Amélioration de la productivité dans la synthèse et le séquençage de l'ADN.

L'enzyme naturelle responsable de la synthèse d'ADN chez *Escherichia coli* est la DNA polymérase de type III. Ce graphique illustre l'évolution des technologies de séquençage et de synthèse, en les comparant à l'évolution du nombre de transistors par puce et à la capacité de synthèse de la DNA polymérase III. Il semblerait que les technologies du « bio » et de « l'électron » suivent la même progression.

Source : Rapport Bio-Era R. Carlson

Les prédictions pour 2010 tablent sur 0,01\$/ bp séquencée et 0,1 \$/ bp synthétisée¹¹. Ainsi, la synthèse du plus petit génome de bactérie, *Mycoplasma genitalium*, reviendrait à moins de 60.000 \$. Ces éléments laissent à penser à Jean-Michel Billaut, conseiller au département Information Technologie de BNP-Paribas, qu'« après la révolution Agricole (1.0), après la révolution industrielle (2.0), et la 3.0 (la révolution numérique), la 4.0 démarre »¹². La Figure 12 illustre montre que les révolutions industrielle (*industrial*) et numérique (*information*) ont suivi une évolution similaire en terme de valeur ajoutée économique, et extrapole l'évolution à venir de la « révolution moléculaire » (*molecular*) dont fait partie la biologie synthétique. A l'heure actuelle, cette « révolution moléculaire » amorce sa phase de croissance exponentielle en terme de valeur ajoutée économique.

¹¹ <http://www.synthetic-biology.info/links.html>

¹² <http://billaut.typepad.com/revolution3point0/>

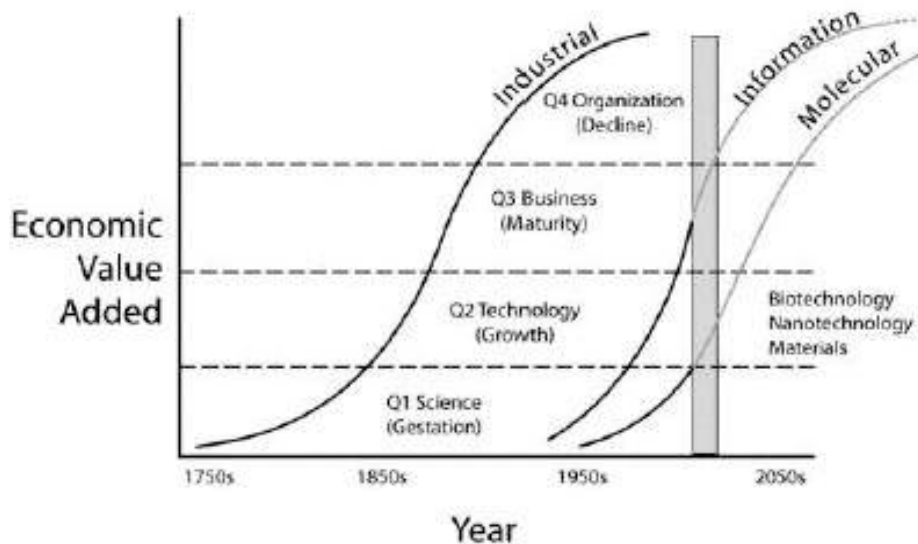


Figure 12 : Evolution de la valeur ajoutée économique des technologies

3. Standardisation et Design

La biologie synthétique doit pouvoir développer son approche dite d'ingénierie. Pour cela, des outils doivent être développés pour permettre de designer, tester et standardiser les briques élémentaires. Des outils informatiques basés sur des connaissances biochimiques et de biologie des systèmes devront être capable de designer la séquence l'ADN en fonctions de propriétés physico-chimiques (température de fusion, biais de codon, teneur GC) mais aussi de propriétés de contrôle et régulation de bas niveau (promoteur, régulateur) et de haut niveau (interaction entre parts, design de circuits génétique et protéique), voire de niveau supérieur (interaction au niveau écologique entre organismes).

A terme, l'industrie de la biologie synthétique devra donc développer des logiciels de modélisation et de design de haut niveau, tels ceux qui sont actuellement utilisés en aéronautique, en construction automobile, navale ou dans le bâtiment. A titre d'exemple, nous pouvons ainsi mentionner CATIA, (Conception Assistée Tridimensionnelle Interactive Appliquée / Computer-Aided Threedimensional Interactive Application), un logiciel de conception assistée par ordinateur (CAO) créé par la société Dassault et utilisé par Boeing pour la réalisation du 777.

La biologie synthétique est en passe de développer un nouveau type d'industrie de service, passant des « DNA fabrication shops » à « DNA design houses », proposant des « *Computer Aided Genome Design Application* »

Table 9 : Exemples de logiciels dédiés à la modélisation en biologie synthétique.

Ce tableau regroupe des logiciels dit de « bas niveau » permettant de designer des séquences de gènes en fonction de propriétés physico-chimique, de moyen niveau permettant de designer des gènes ou protéines par rapport à leur fonction macroscopique (interaction entre domaine de protéine) ou encore des logiciels de haut niveau permettant d'intégrer à l'échelle d'une cellule de grands nombres de propriétés (concentration de molécule, activation de gène, présence /absence de réaction)

Niveau	Logiciel	Entreprise	Fonctionnalité
Bas	Gene Designer	GeneArt	Design de gènes
Moyen	Gene Composer	Emerald Biosystems	Design de gènes pour avoir des protéines aux fonctions désirées
Haut	Sympheny	Genomatica	Modélisation et analyse des phénotypes, optimisation de souches
Haut	VirtualCell	The National Resource for Cell Analysis and Modeling	Modélisation cinétique des réactions cellulaires
Haut	BioJade	MIT	Outil pour designer des parts et devices de biologie synthétique
Haut	E-Cell	international research project	Modélisation cinétique des réactions cellulaires
Haut	NemoStudio	Commissariat à l'Energie Atomique (CEA)	Modélisation et analyse des phénotypes, optimisation de souches
Haut	BioSpice	Berkeley	Un ensemble d'outil open source pour représenter et modéliser les processus cellulaires

Source : François Le Fèvre

4. Roadmap

La biologie synthétique est un domaine très prometteur mais encore immature comme le montre l'état de l'art actuel, tant sur le point de vue scientifique, technique ou financier et éthique. Un certain nombre d'obstacles doivent être levés pour permettre à l'industrie de la biologie synthétique de se développer pleinement. La Table 10 présente une liste non exhaustive des questions et problèmes auxquels les personnes impliquées dans des projets de biologie synthétique devront apporter une réponse pour passer à l'échelle industrielle. Nous reviendrons tout au long de ce rapport sur ces éléments.

Technologie
<ul style="list-style-type: none"> - Diminuer les délais de synthèse - Diminuer le coût de synthèse - Diminuer le taux d'erreur de synthèse - Augmenter la taille des fragments synthétisés - Passer à l'échelle des chromosomes - Standardiser les composants - Développer des logiciels de modélisation, de design et de test de parts, devices et systems - Améliorer les transferts de ces séquences dans des organismes receveurs.
Science
<ul style="list-style-type: none"> - Etre capable de démarrer un génome entièrement synthétique dans une cellule hôte - Avancer dans les aspects de modélisation des systèmes biologiques
Finance
<ul style="list-style-type: none"> - Etre capable de trouver les financements initiaux pour les start-up (difficulté en Europe)
Industrie
<ul style="list-style-type: none"> - Développer le tissu économique nécessaire au développement des bioraffineries - Augmenter les capacités de production d'ADN synthétique
Ethique – Société – Propriété Intellectuelle
<ul style="list-style-type: none"> - Avancer dans la réflexion autour des organismes génétiquement modifiés - Permettre une protection des inventions tout en garantissant l'accès aux technologies de base à l'ensemble de la communauté - Développer les formations universitaires dans ce domaine

Table 10 : Avancées nécessaires au développement de l'industrie de la biologie synthétique

Source : François Le Fèvre (2008)

Chapitre 2 :

Acteurs majeurs de la biologie synthétique

Chapitre 2 : Acteurs majeurs de la biologie synthétique

Après avoir défini la biologie synthétique, regardé sur quelles technologies elle se basait, et évalué ses applications potentielles, il convient maintenant de déterminer quels sont les acteurs de ce secteur. La biologie synthétique est un domaine encore immature scientifiquement et pourtant des acteurs privés, les Gene Foundries et les BioSynTechs, ont déjà dessiné les contours du marché de la biologie synthétique au niveau mondial. Dans ce chapitre, nous nous efforcerons de caractériser au mieux ces acteurs : Quelles sont les personnalités clé de ce secteur ? Qui sont les Gene Foundries et les BioSynTechs ? Sur quel(s) marché(s) se développent-t-elles ? Qui sont leurs clients, leurs fournisseurs ? Comment sont nés ces acteurs majeurs du secteur ?

A. Des personnalités fortes influencent la biologie synthétique

1. BioFab Group

Parmi les acteurs principaux de la biologie synthétique, nous nous devons citer le « BioFab Group ». Ce groupe rassemble des scientifiques des plus grandes universités américaines, qui ont développé la biologie synthétique au sein de leurs laboratoires mais également au sein des premières entreprises de biologie synthétique, en tant que fondateurs ou conseillers scientifiques. Leur relation avec le secteur privé et le monde politique est un élément clé de la compréhension du secteur de la biologie synthétique. C'est pour cela que nous avons souhaité les mentionner.

Table 11 : Membres du «Bio Fab group».

Ces scientifique sont à l'origine du développement de la biologie synthétique aux Etats-Unis.

Scientifique	Université	Entreprise
David Baker	University of Washington	Conseiller scientifique de Codon Devices
Jim Collins	Boston University	Conseiller scientifique de Codon Devices
Drew Endy	Massachusetts Institute of Technology	Fondateur/ Conseiller scientifique de odon Devices
		Fondateur de BioBricks Foundation
Joseph Jacobson	Massachusetts Institute of Technology	Fondateur / Conseiller scientifique de Codon Devices
George Church	Harvard Medical School	Fondateur / Conseiller scientifique de Codon Devices
Jay Keasling	University of California, Berkeley	Fondateur / Conseiller scientifique de Codon Devices
		Fondateur de Amyris Biotechnologies
Paul Modrich	Duke University	Conseiller scientifique de Codon Devices
Ron Weiss	Princeton University	Conseiller scientifique de Codon Devices
Christina Smolke	California Institute of Technology	Conseiller scientifique de Codon Devices

2. Autres personnalités liées à la biologie synthétique

Bien sûr la liste des personnalités ne s'arrête pas là. Nous avons donc tenu à compléter cette liste avec d'autres éléments. Il faut toutefois remarquer que les scientifiques européens sont beaucoup moins liés avec des entreprises par rapport à leurs confrères américains. Une liste

très détaillée est décrite dans le rapport « Synbiology, An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America ».

Au sein de ces acteurs apparaît le nom de Craig Venter, le scientifique à la tête de l'entreprise Celera qui avait défié le consortium international lors du séquençage du génome humain. Aujourd'hui, avec Hamilton Smith, prix Nobel, Craig Venter travaille au sein de Synthetics Genomics à la réalisation de la première bactérie synthétique, *Mycoplasma laboratorium* dérivé de *Mycoplasma genitalium*. Début 2008 en partenariat avec Blue Heron Biotechnology, ils ont synthétisé le premier génome bactérien. Cette bactérie synthétique doit servir de support à la fabrication d'usine cellulaire pour la synthèse de biocarburant. Pour l'instant la transplantation de ce génome synthétique au sein d'une bactérie receveuse n'a pas réussi, mais nul ne doute que cela devrait arriver très bientôt.

Table 12 : Acteurs « moteur » de la biologie synthétique sur le plan privé ou académique.

Personne	Entreprise/Université	Pays
Hamilton SMITH	Synthetics Genomics	USA
Craig VENTER	Synthetics Genomics	USA
Richard Jefferson	CAMBIA	
	GeneArt	EU
Antoine Danchin	Institut Pasteur	EU
Alfonso Jaramillo	Ecole Polytechnique	EU
Philippe Marlière	Isthmus	EU

Source : François Le Fèvre (2008), recherche sur Internet et lecture de revue de presse.

B. Acteurs académiques : une domination américaine

La biologie synthétique n'est pas une science totalement mûre, pour l'instant elle se développe surtout au sein des grandes universités nord américaines et européennes. L'analyse des publications (nombre, origine, financement) effectuée par le projet SYNBIOCOMM permet de dégager une vue d'ensemble de la recherche académique en terme de biologie synthétique.

1. Publications et financement

L'analyse effectuée par le projet SYNBIOCOMM met en évidence que le champ de la biologie synthétique, né dans les années 1970, n'est en train de décoller que depuis 2004. Ainsi le nombre de publications a été multiplié par 5 entre 2000 et 2004. Ce changement est dû, entre autres, aux avancées technologiques qui ont résulté en une baisse significative des coûts : la synthèse d'une paire de base coûtait 30\$ en 1970, 1\$ en 2004, et environ 0.80\$ en 2008.

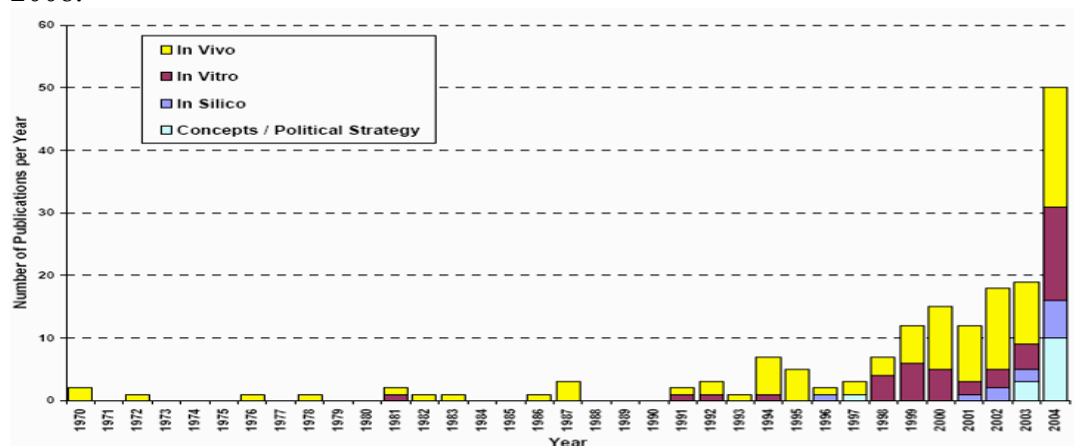


Figure 13 : Nombre de publications dans le domaine de la biologie synthétique par année.

Ce diagramme montre le décollage des publications depuis 2004, et également le soutien politique qui s'est amorcé depuis 2003 et qui a ainsi permis le financement de nombreux travaux de recherche.

Source : Synbiology, An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America

Les experts de SynBioComm notent toutefois un décalage important entre l'Amérique du Nord et l'Europe, tant par le nombre de publications, le délai de temps (les publications européennes ont débuté bien après les publications américaines) et par les financements publics qui soutiennent les projets de biologie synthétique. Il est à noter que 85% des financements pour des projets de recherche publics dans le monde sont financés par les États-Unis.

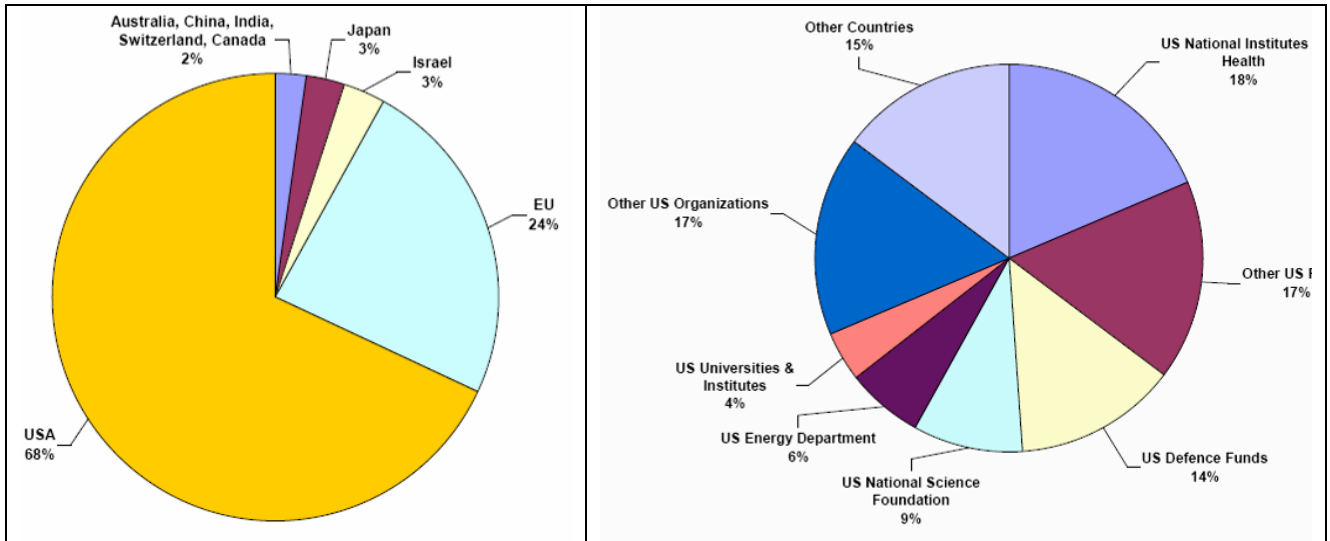


Figure 14 : Répartition des publications scientifiques et des financements par pays.

Le cadran de gauche montre que près de 70% des publications en biologie synthétique sont dues à des équipes américaines, alors que l'Europe représente seulement 24% des publications scientifiques. La différence entre les États-Unis et le reste du monde est encore plus flagrante lorsque l'on compare les financements qui sont à 85% d'origine américaine.

Source : Synbiology, An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America

2. Enseignement et biologie synthétique

Il est important de noter que peu de cours d'enseignement supérieur sont dédiés à la biologie synthétique. Toutefois, il convient d'attirer l'attention sur deux éléments : le centre SynBERC et le concours iGEM.

a) The Synthetic Biology Engineering Research Center (SynBERC)

En 2000, un centre de recherche dédié à la biologie synthétique a été créé: SynBERC ou Synthetic Biology Engineering Research Center. [www.SynBERC.org]

Ce centre fait partie de 5 établissements de Recherche et d'Ingénierie financé par le National Science Foundation (NSF) pour 10 ans, dont le but est de développer des programmes de recherche interdisciplinaires dans des domaines des hautes technologies et des applications industrielles.

La force de cette approche est de combiner dans un même lieu:

- des étudiants et étudiantes très motivés,
- des enseignants-chercheurs, experts en biologie, mathématiques, informatique ou ingénierie,
- un réseau très connecté avec les industriels du secteur,
 - o fournisseurs d'outils génétiques et de design des composants ADN,

- firmes pharmaceutiques et chimiques,
- firmes impliquées dans le développement de logiciels de modélisation et d'outils bio-informatiques,
- des contacts avec des Venture Capital afin de conseiller et d'aider au développement de start-up,
- de l'argent, du matériel de haute qualité et des bâtiments dédiés

Le SynBERC a pour vocation de développer grâce à la biologie synthétique de nouveaux composants biologiques dédiés à des applications médicales (détection et destruction de tumeurs), ou de biorémediation, voire de détection d'agents biologiques pathogènes. Ces applications seront détectées et transformées en innovation, voire en start-up ou directement intégrées *via* des brevets au sein des grands groupes du secteur.

Table 13 : Universités partenaires dans le centre SynBERC basé à Berkeley

University of California at Berkeley
Harvard University
Massachusetts Institute of Technology
Prairie View A&M University
University of California, San Francisco

b) iGem

Une initiative américaine a conduit au développement d'un concours de biologie synthétique: International Genetically Engineered Machinery- organisé au MIT. Ce concours vise à permettre à des équipes de jeunes étudiants de toutes disciplines à créer un projet de biologie synthétique. Le « MIT Registry of Standard Biological parts » met à leur disposition l'ensemble des parts open-source développées lors des concours antérieurs. Sans beaucoup de connaissances en biologie, ces étudiants sont capables d'assembler ces fragments d'ADN pour réaliser des fonctions de haut niveau : détecteur d'arsenic induisant un changement de pH du milieu, ou bio senseur émettant une odeur de banane, film bactérien aux propriétés photographiques... La liste est longue et s'agrandit chaque année.

Ce concours permet de donner le goût de la biologie synthétique à ces étudiants, de leur apprendre à travailler dans un environnement interdisciplinaire, mais aussi concrètement à implémenter avec les concepts de la biologie synthétique des systèmes opérationnels. Le détecteur d'arsenic, par exemple, voulait répondre à un besoin des populations indiennes qui ne disposaient pas de méthode peu onéreuse pour détecter ce polluant dans leur eau.

Cette année, en 2007, une équipe française a conçu un organisme multicellulaire bactérien et a remporté le premier prix de recherche fondamentale. J'ai pu, en tant que conseiller, participer à l'élaboration de ce projet.

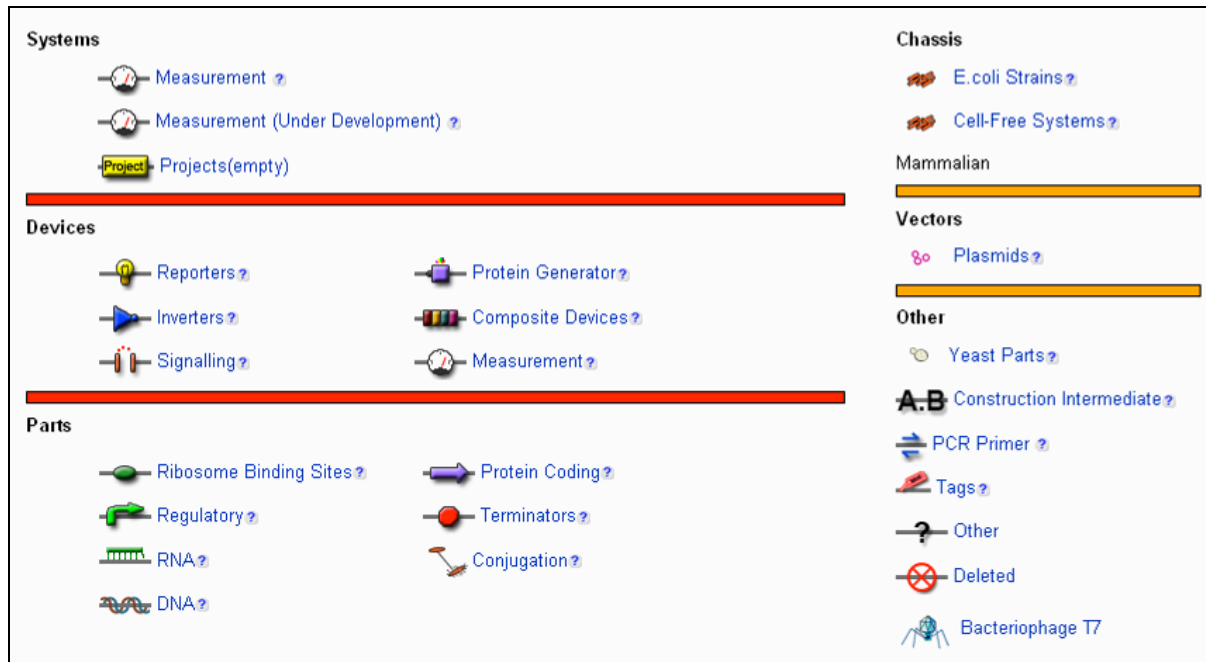


Figure 15 : Capture d'écran du site web "The Registry of Standard Parts" du MIT

Cet écran est le point d'entrée de la communauté open-source pour la biologie synthétique. Vous pouvez en quelques clics sélectionner les « parts » afin de fabriquer un « device » ou circuit génétique pour l'implémenter dans un « chassis » donné (bactérie, cell-free, cellule de mammifère)

Source : [http://partsregistry.org/Part_Type]

C. Les entreprises du secteur de la biologie synthétique

Nous pouvons distinguer actuellement deux grandes catégories d'entreprises de biologie synthétique :

- celles en charge de synthétiser à proprement parler des gènes ou « Gene Foundries »
- celles qui utilisent ces gènes ou génomes synthétiques afin de produire des applications à haute valeur ajoutée, ou « BioSynTech », par analogie avec le mot Biotech.

Nous allons les étudier afin d'en déterminer leurs caractéristiques, leurs clients et fournisseurs, le type de marché sur lequel elles évoluent.

1. Les Gene Foundries

a) Définition – Cœur de métier

Initialement, les Gene Foundries sont des entreprises de biologie synthétique qui produisent pour leurs clients des fragments d'ADN. Quatre entreprises de type « Gene Foundries » se distinguent sur le marché mondial de par leur envergure en terme de capacité de production, de technologie, et de poids financiers. Nous les avons prénommées les « Big Four », la liste est dans le Table 14. L'analyse détaillée de ces « Big four » nous permettra de dégager des éléments caractéristiques de ce secteur.

Table 14 : Les « Big 4 » de la synthèse de gène.

Entreprise	Création	Statut	Pays
Blue Heron Biotechnology		Privée	USA
Codon Devices		Privée	USA
GeneArt		Public	DE
DNA2.0		Privée	USA

Extrait de la liste des Gene Foundries fournie en annexe
Source : François Le Fèvre (2008)

b) Liste et répartition

J'ai établi une liste plus complète mais non exhaustive des Gene Foundries dans le monde grâce à des recherches par mots clés sur Internet mais aussi en utilisant les listes suivantes fournies au sein des documents de Bio-Era, de l'ETC et de SynBio.

Celle-ci est présentée en intégralité en annexe et publiée directement sur Internet sous la forme d'un tableur et d'une carte interactive.

De plus, j'ai également fait une analyse plus détaillée de certaines d'entre elles, les « Big Four », en établissant une fiche d'identité précise de ces compagnies avec des recherches sur le site de leur société et avec des recherches dans des revues de presse. Ces fiches d'identité sont présente en annexe et publiée sur Internet.

J'ai ainsi évalué à environ 70 le nombre d'entreprises de type Gene Foundries dans le monde. Elles sont majoritairement localisées aux USA. L'Amérique du sud et l'Afrique en sont presque dépourvues. L'Asie accueille plusieurs de ces entreprises, de par une volonté des Gene Foundries américaines de s'implanter localement pour être au plus proche de leurs clients mais également par une prise de conscience par les gouvernements d'Asie de l'importance des applications ouvertes à la biologie synthétique, comme en témoigne l'investissement par l'Inde de US\$1.6 billion sur les cinq prochaines années¹³. Nos recherches

¹³ Blog de Rob Carlson <http://synthesis.typepad.com/>

ont toutefois été difficiles car la confusion avec des entreprises de synthèse d'oligonucléotides est possible.



Figure 16: Répartition mondiale des Gene Foundries.
Source : François Le Fèvre (2008)

c) Domaines d'activités

L'analyse des différents sites web des Big Four m'a permis de distinguer 6 domaines d'activités stratégiques qui sont présentés dans la Table 15.

Table 15 : Domaines d'activités stratégiques des Gene Foundries.

Synthèse réalisée à partir de l'analyse des différents produits et services décrits sur les sites web des 4 Big Gene Foundries. (*) ce domaine d'activité n'est pas stratégique au sens des Gene Foundries car il est plutôt relatif aux entreprises de synthèse d'oligonucléotide.

Domaines d'activité Stratégique des Gene Foundries	
Synthèse d'oligonucléotides (<200 bp)*	Optimisation de l'expression des gènes
Synthèse de gènes (>200 bp)	Ingénierie de protéines
Synthèse de génomes (>300 kbp)	Obtention de collections de variants

Source : François Le Fèvre (2008)

(1) Synthèse d'ADN

Le cœur du métier des Gene Foundries est de synthétiser des fragments d'ADN de différentes taille ; nous avons tenu à distinguer les secteurs en fonction de la taille des fragments. La procédure classique de commande d'un gène est décrite à la Figure 17. Il est important de noter que l'activité de synthèse d'oligonucléotides, c'est-à-dire de courts fragments, ne représente que 40% de l'activité totale de la synthèse réalisée par les Gene Foundries, ce qui les distingue clairement des entreprises qui ne synthétisent que des oligonucléotides pour des applications de type PCR. [Voir Figure 18]

Pour l'instant, le domaine d'activité « synthèse de génome » n'est pas d'actualité, même si nous pouvons noter la toute première commande commerciale pour la synthèse du génome bactérien *Mycoplasma laboratorium* par Blue Heron Biotechnology pour Synthetic genomics.



Figure 17 : Process de fabrication et produits typique d'une Gene Foundries

Après avoir commandé votre gène, celui-ci vous est livré sous la forme d'un plasmide lyophilisé, d'une culture de bactéries contenant votre plasmide, du chromatogramme des deux brins de votre gène et de la carte génétique du plasmide d'insert.

Source 1: GeneArt [<http://www.geneart.com/english/products-services/gene-synthesis/superspeed-delivery-kopic-1/index.html>]

Source 2 : Site de l'entreprise DNA2.0 [<http://www.dna20.com/genesvn/custom/productspecs.php>]

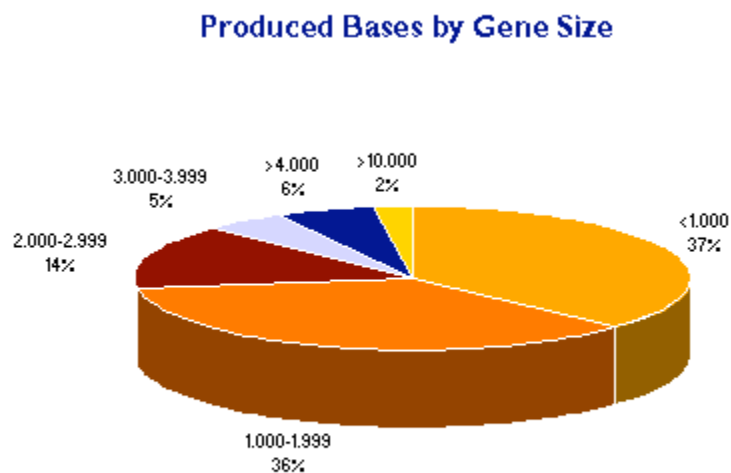


Figure 18 : Répartition de la taille des fragments d'AD synthétisés par une Gene Foundries.

Extrait du site web de GeneArt [<http://www.geneart.com/english/products-services/gene-synthesis/technologies/index.html>]

(2) Optimisation de l'expression

Les Gene Foundries développent de puissants algorithmes et une expertise afin d'optimiser l'expression de la séquence d'ADN demandée par le client : en optimisant la séquence au regard de l'organisme hôte (Biais dans l'usage des codons) mais aussi en optimisant la structure de l'ARNm afin que celui-ci soit traduit dans des conditions optimales. Ces services de design et d'optimisation peuvent être payants ou gratuits suivant les packages choisis.

(3) Ingénierie de protéine

Les protéines résultent de l'expression des gènes. Les Gene Foundries commencent à proposer des services permettant de designer des sites actifs de protéines, qui sont en charge de la réalisation d'une réaction chimique donnée. Ces services sont tout récents et sont fournis sous la forme d'un partenariat.

(4) Obtention de collections de variants

Les Gene Foundries ont développé des technologies de synthèse qui leur permettent d'introduire des mutations dans la séquence initiale permettant ainsi de créer des variants. Ces technologies permettent de créer des collections de variants qui sont ensuite testés,

« screenés » par les clients dans le but de trouver la séquence du gène qui conduit à la protéine ayant l'activité désirée. Ainsi, les Gene Foundries peuvent construire des banques de plusieurs millions de variations infimes (10^{11}), qui sont ensuite toutes testées en parallèle.

d) Environnement d'évolution des Gene Foundries

Afin de bien cerner le marché de ces entreprises, nous avons regroupé au sein d'un même schéma les différents acteurs. Ce schéma est basé sur les analyses de M. Porter, *Choix stratégiques et concurrence*, paru dans la revue *Economica* en 1992.

(1) Fournisseurs

- Matières premières

Afin de synthétiser des gènes, les Gene Foundries ont besoin des briques élémentaires que sont les *acides nucléiques* : les quatre bases Adénine, Guanine, Cytosine, Thymine (A,G,C,T). Elles se fournissent auprès de « *chemical provider* ». Ces fournisseurs de produits chimiques sont présents depuis plusieurs années sur le secteur des biotechnologies et sont capables de fournir de grandes quantités de ces molécules. Les Gene Foundries ont également besoin d'*enzymes* permettant de réaliser la synthèse et la ligation de grands fragments d'ADN et les corrections d'erreur. En effet, il est intéressant de noter que c'est grâce à des enzymes du Vivant (MutS entre autre) que les technologies de synthèse d'ADN sont réalisées à l'heure actuelle. Les machines humaines ne peuvent pas encore rivaliser avec les machines du Vivant qui ont évolué pendant plusieurs milliards d'années et ce malgré le développement dans les laboratoires de technologies permettant de faire des synthèses purement chimiques de longs fragments¹⁴.

- Robots

Afin d'abaisser les coûts de production et de diminuer les délais, les Gene Foundries ont besoin de robots de haute technologie leur permettant d'automatiser l'ensemble de leur processus. Elles utilisent entre autres des synthétiseurs et des séquenceurs (pour vérifier la bonne exécution de leur synthèse). Ces entreprises et technologies sont listées en annexe.

- Technologies de l'Information

Ce secteur demande également des ressources informatiques importantes permettant aux Gene Foundries de designer et d'optimiser la synthèse des gènes et de leurs produits, mais également de gérer l'ensemble des flux de synthèse. En effet, il convient d'insister sur le fait que le produit de synthèse est unique pour chaque client. On parle ici de « *mass customization* »¹⁵.

- ressources humaines

Enfin, les Gene Foundries ont besoin de chercheurs et d'ingénieurs capables de relever les défis de ce secteur de haute technologie.

(2) Clients

Il existe 3 grands types de clients :

- les BioSynTechs, qui seront détaillées dans la partie suivante,
- des grands acteurs publics : les universités, les gouvernements,
- des grandes entreprises multinationales présentes dans l'industrie pharmaceutique et l'agro-industrie. [Voir Chapitre 1]

Pour l'instant, les gènes de synthèse semblent être trop onéreux pour toucher l'ensemble des acteurs de la biotechnologie (Start-up, petits instituts et laboratoires). Mais des analyses détaillées sur les coûts et les avantages de la recherche avec des gènes de synthèse plutôt

¹⁴ Technologie non commerciale dite de Digital Device Mirror par

¹⁵ How do you like your Genes ? Biofabs take orders, par Andrew Pollack, Septembre 2007

qu'avec de simples PCR mettent en évidence l'intérêt pour tous les acteurs d'externaliser ces fonctions vers les Gene Foundries.

L'ensemble des activités des Gene Foundries vise exclusivement une clientèle d'entreprises ou de laboratoires, on parle donc de Business to Business.

Les relations avec les clients sont dans ce secteur très importantes car chaque produit de synthèse est unique. Les relations avec le monde académique permettent non seulement de sécuriser les contrats et d'être toujours à la pointe des demandes mais aussi d'investir un nouveau marché comme en témoigne l'expérience de GeneArt. GeneArt a remporté un grant du National Institutes of Health aux USA pour synthétiser de 2000 à 3000 gènes complexes. La réussite de ce projet a permis à GeneArt de s'installer sur le marché américain, et de détenir à terme 25% du marché mondial de la synthèse de gènes.

Les Gene Foundries ont également pour clients de grandes multinationales dans les domaines pharmaceutiques et agroalimentaires. En effet dans ces deux secteurs, ils existent une course à l'innovation : plutôt que d'attendre des potentiels produits de PCR, plutôt que de se restreindre aux gènes existants, ces entreprises font appel aux Gene Foundries pour des gains en temps, en argent et en innovation.

(3) *Substituts*

Les substituts dans le marché consistent essentiellement en les entreprises de synthèse de courts fragments et de leur utilisation par PCR. Cette technologie, PCR, semble être sur le déclin comme le montrent les différentes analyses présentes dans ce mémoire. Ils ne consistent dès lors par une menace.

(4) *Nouveaux entrants*

Les barrières à l'entrée du marché des Gene Foundries sont nombreuses.

Tout d'abord, une grande partie du marché est verrouillée par les *portefeuilles de brevets* que détiennent les quelques grands acteurs clés du marché. Certains d'entre eux sont déjà en bataille juridique quant aux droits intellectuels sur certaines technologies; ainsi un accord datant du 31 mars 2008 a concédé à Blue Heron Biotechnology l'utilisation d'une licence détenue par Codon Devices. Par ailleurs, les *coûts matériels* sont très importants, tant du point de vue matériel (nombreux robots), qu'en terme de frais de R&D. Nous assistons déjà une délocalisation de certains sites de production en Corée. De plus, pour accéder à ce marché, de nombreuses *autorisations gouvernementales* sont à obtenir en raison des mesures de biosécurité. Les Gene Foundries se sont rassemblées autour du consortium ICPs : The International Consortium for Polynucleotide Synthesis, afin de gérer ces différents points. Enfin, un nouvel entrant doit tout de suite être capable de rivaliser avec les autres acteurs, et ce au niveau mondial.

e) Critères de différenciation des Gene Foundries

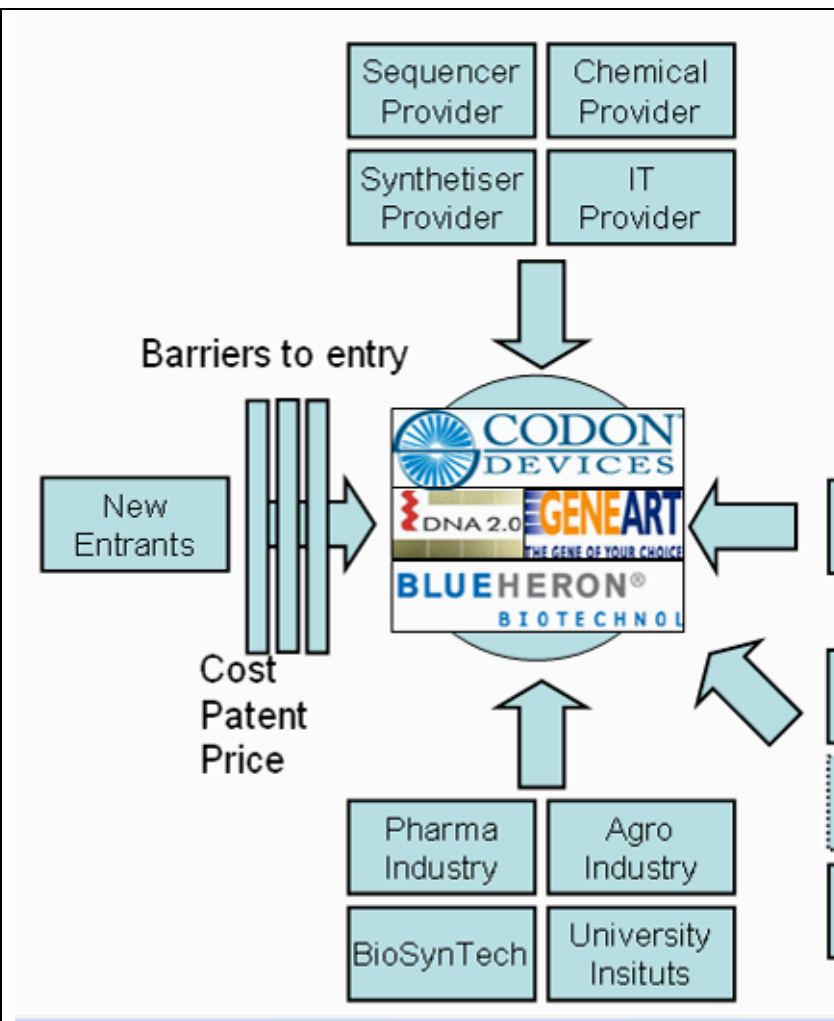
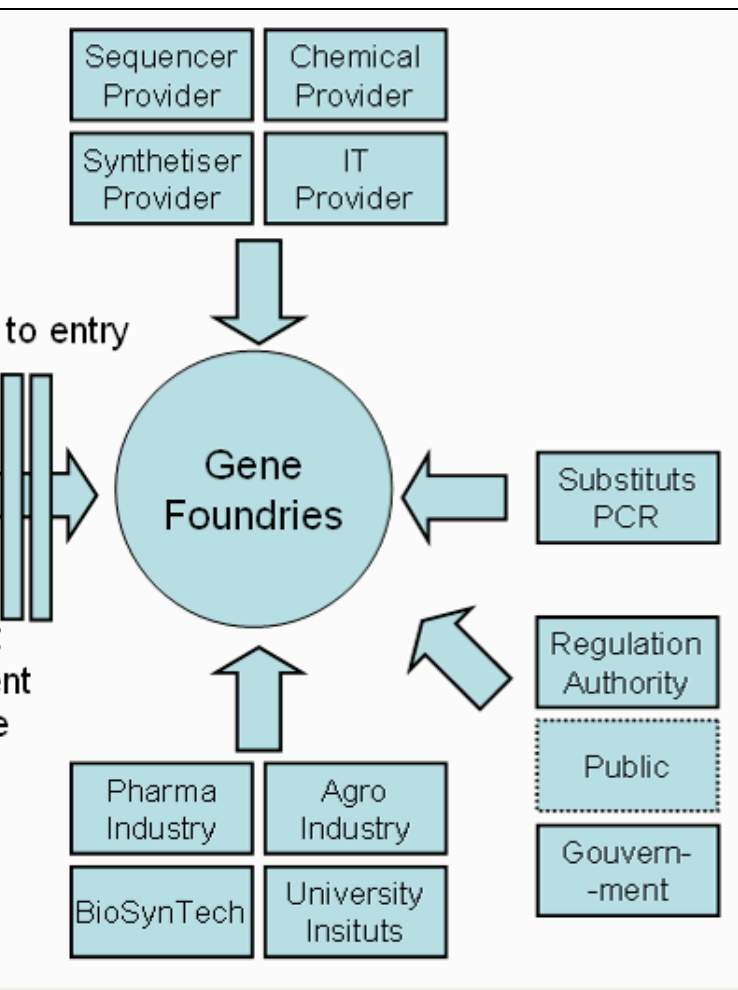
Table 16 : Critères de différenciation des Gene Foundries

Synthèse réalisée à partir de l'étude des 4 Big Gene Foundries à travers le site web des entreprises et d'articles de presse.

Critères de différenciation des Gene Foundries
Simplicité de soumission
Outils informatique pour aider au design
Expertise humaine pour aider au design
Délais de synthèse
Obtention sous différentes formes (différents vecteurs, hôtes)
Optimisation
Synthèse exacte
3 niveaux de synthèse : standard, rapide et complexe
Insertion dans des vecteurs de partenaires

Source : François Le Fèvre (2008)

Cette analyse nous ayant permis de mieux cerner le marché des Gene Foundries, nous allons maintenant nous focaliser sur le deuxième acteur de la biologie synthétique : les BioSynTechs.



Étude des différents acteurs du marché des Gene Foundries.
François Le Fèvre (2008)

2. Les BioSynTechs : les « pure players »

a) Définition – cœur de métier

Les BioSynTechs sont les entreprises qui, par des approches de biologie synthétique, visent à designer des microorganismes capables de produire des biocarburants, des produits biochimiques, des médicaments ou d'avoir un rôle de bio-senseurs, ou encore des capacités de biorémédiation. Voir Liste non exhaustive des applications [YY]. A la différence des Gene Foundries, le marché des BioSynTechs est beaucoup plus vaste et difficile à appréhender en raison des multiples applications potentielles.

b) Liste et répartition

Par le même type d'analyse bibliographique et de recherche sur Internet présenté pour les Gene Foundries, j'ai été amené à faire une liste des BioSynTechs. Cette liste est présente à la fois en annexe, sous la forme d'un tableau et d'une carte interactive publié sur Internet.

Table 17 : Extrait de la liste des BioSynTech ou « pure player »
Voir annexe pour une liste plus détaillée.

Entreprise	Pays	Domaines d'investigation
Gevo	USA	Développement de biofuel
Synthetics Genomics	USA	Synthèse du premier organisme synthétique pour le développement de biofuel, et de produits chimiques
Amyris	USA	Développement de médicaments, produits chimiques et de biofuel. Succès pour la bio-synthèse d'un médicament anti-malaria.
ProtoLife	Italie	
LS9	USA	Biocarburant
Mascoma	USA	Bioethanol

Source : François Le Fèvre (2008)



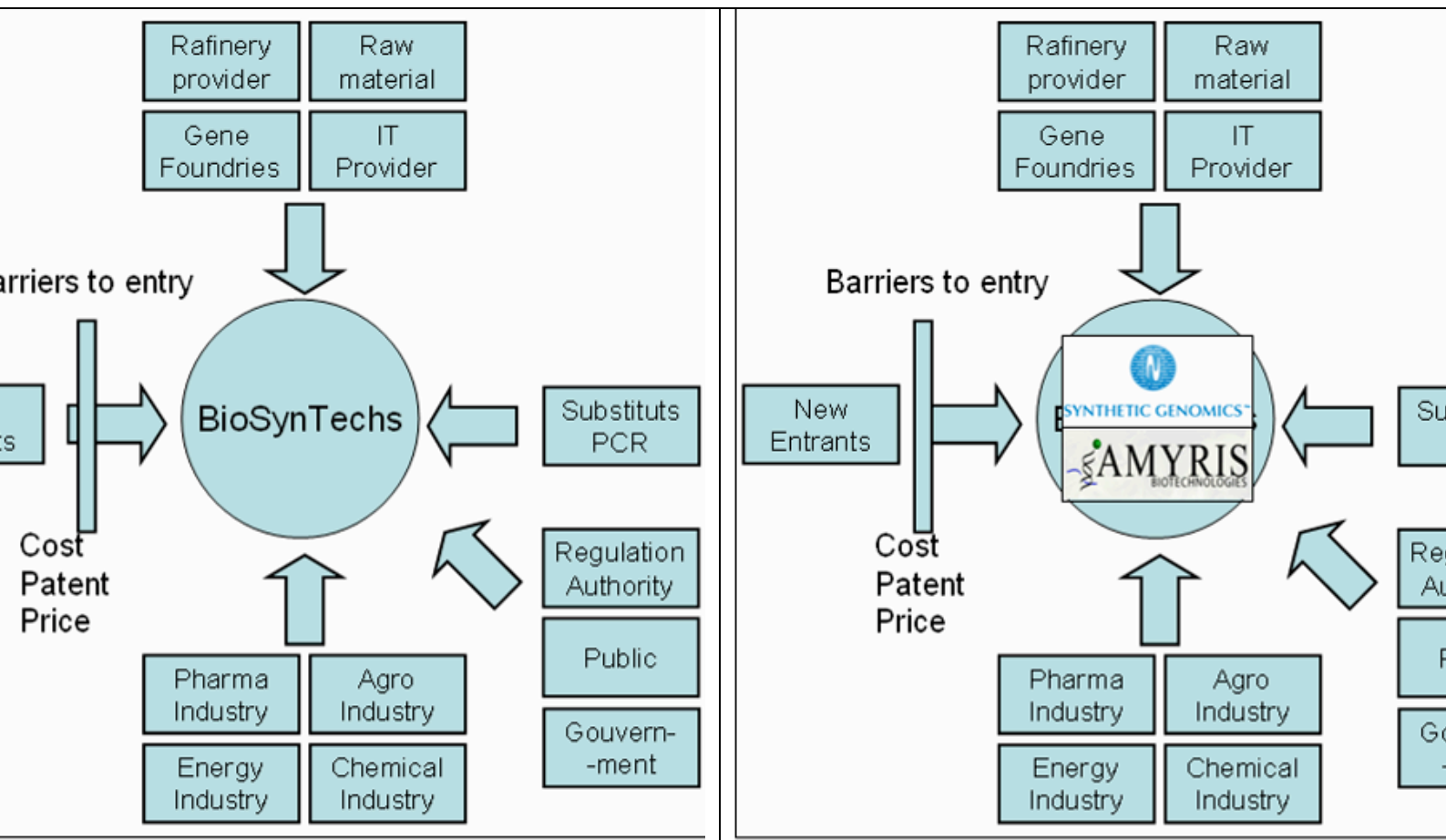
Figure 20 : Répartition mondiale des BioSynTechs.

Source : François Le Fèvre (2008)

Par rapport aux Gene Foundries, les BioSynTechs sont beaucoup moins nombreuses. Le biais de répartition mondiale est encore plus important avec une prédominance américaine quasi-exclusive.

c) Environnement économique des BioSynTechs

L'environnement des BioSynTechs est beaucoup plus difficile à appréhender car les domaines d'activité sont très nombreux. Nous ne pouvons pas parler « du » marché des BioSynTechs. En effet chaque BioSynTechs fabrique un ensemble de produits dédiés à un secteur d'activité donné. Toutefois chacune des BioSynTechs a au moins en commun le fournisseur de fragments d'ADN, les Gene Foundries. Ces deux types d'entreprises établissent des liens forts. Nous avons établi un schéma générique où ces différents acteurs sont repris. [Figure 21 :Etude des différents acteurs du marché des BioSynTechs.]



Étude des différents acteurs du marché des BioSynTechs.
 François Le Fèvre (2008)

3. Bilan

a) Origine

Les Gene Foundries actuelles résultent souvent de start-up issues du monde académique. En effet, c'est au sein des universités que sont développées les nouvelles technologies de synthèse de gène. Ces technologies sont ainsi brevetées et apportées au capital initial de l'entreprise.

Quant aux BioSynTechs, celles-ci résultent soit de start-ups universitaires ou de spin-off de l'industrie. En effet, elles nécessitent non seulement une innovation majeure - nouvelle voie de synthèse – mais aussi un partenariat très proche avec les clients finaux de façon à passer à l'échelle industrielle.

b) Les Gene Design Houses

Les acteurs principaux du secteur de la biologie synthétique, les Gene Foundries et les BioSynTechs, sont en interaction continue. Elles développent plus que de simples liens clients fournisseurs : elles nouent ainsi des partenariats.

En plus de ces deux acteurs clés, l'apparition d'un troisième acteur doit être envisagé: les « Gene Design Houses ». Ces entreprises résulteraient de l'externalisation depuis les Gene Foundries et les BioSynTechs de la fonction de services de design de gènes, circuits génétiques et génomes. Les « Gene design Houses » seront des experts industriels en biologie synthétique et en biologie des systèmes permettant de design au mieux les futures organismes. N'ayant pas beaucoup plus d'éléments sur le sujet, nous ne développerons pas, mais il m'a semblé important de le mentionner.

D. Pouvoir Publics et Autorité de régulation

1. Actions américaines pour la biologie synthétique

Comme nous l'avons mentionné auparavant le développement de la biologie synthétique au niveau mondial est soutenu financièrement à plus de 60% par les organismes publics américains. Le développement de la biologie synthétique reçoit énormément de soutien de la part du Department Of Energy (DOE) et du Department Of Army (DOA). La biologie synthétique a en effet un impact important dans le développement de nouvelles énergies, de bioremédiation et de synthèse de produits initialement issus de la filière pétrochimique. De plus la biologie synthétique a été identifiée par le DOA comme un secteur stratégique tant du point de vue de la défense que du développement d'armes de destruction majeures. [Voir Conclusion]

Une des actions majeures des Etats-Unis a été la création de l'institut SynBERC, financé par un investissement public initial important mais aussi par des fonds apportés par diverses fondations:

- 43 millions \$ de la fondation Bill et Melissa Gates pour la synthèse de l'artémisinine (médicament anti-malaria)
- 600 millions \$ sur plusieurs années de la part du DOE et de BP pour la production de biocarburant.

2. Initiative pour soutenir le développement de la biologie synthétique en Europe

Face à la mondialisation et au développement des technologies, le conseil européen de Lisbonne en 2000 a défini une stratégie visant à faire de l'Europe « l'économie de la connaissance la plus compétitive et la plus dynamique du monde, capable d'une croissance économique durable accompagnée d'une amélioration quantitative et qualitative de l'emploi et d'une plus grande cohésion sociale. ».

Pour atteindre cet objectif, la stratégie de Lisbonne doit permettre de :

- développer des moyens politiques répondant mieux aux besoins de la société de l'information et de la Recherche et développement,
- accélérer les réformes structurelles visant à développer l'innovation et la compétitivité.

L'Espace Européen de la Recherche (EER) a ainsi été un des premiers outils européen visant à la coopération en recherche. Il a été mis en place en 2000, il est l'équivalent pour la recherche à ce qu'est le marché commun à l'économie européenne.

C'est dans ce cadre que s'inscrit le soutien de l'Europe à la recherche et à l'innovation en biologie synthétique. Nous avons souhaité synthétiser ici certaines initiatives et actions européennes visant à soutenir et promouvoir le développement de la biologie synthétique.

Les initiatives européennes s'organisent à travers les « Research Framework Program » - FP ou « Programme Cadre de Recherche et Développement » - PCRD. Les premières initiatives dédiées à la biologie synthétique ont vu le jour dès le 6^{ième} PCRD couvrant la période 2003-2008, et sont suivies par des actions dans le 7^{ième} PCRD couvrant la période 2007-2013. Ces PCRD fonctionnent par différents appels d'offre auxquels peuvent répondre des regroupements d'équipes de recherche, de petites et moyennes entreprises et également d'industriels. Il nous a semblé opportun de les mentionner ici car ces outils européens sont essentiels pour lever des financements mais également pour réunir autour d'une même plateforme différents collaborateurs experts de leur domaine afin de créer un réseau et un cercle vertueux de recherche et d'innovation.

a) FP6

Le 6^{ième} PCRD est constitué entre autre de l'activité NEST, « New and Emerging Science and Technology », qui vise à permettre le développement de recherche avancée visionnaire. NEST est doté de 215 million €. Le programme NEST PATHFINDER a ainsi financé 18 projets directement relatés à la biologie synthétique. Ces projets, présentés en annexe D, arrivent bientôt à terme et une multitude de rapports de clôture sont à venir.

b) FP7

A la différence des autres FP, le FP7 s'étale sur 7 ans, de 2007 à 2013, pour un budget total de plus de 72 billions \$, soit 63% d'augmentation par rapport au FP6. Peu de documents sont actuellement disponibles pour le FP7 en relation directe avec la biologie synthétique puisque celui-ci vient juste de commencer. Les appels à projet s'étalent en effet sur toute la période. Nous avons pu toutefois identifier certains éléments de biologie synthétique présentés en annexe D.

c) Bilan des actions européennes.

Nous n'avons pas bien sûr la prétention de synthétiser ici toutes les actions européennes permettant de promouvoir la biologie synthétique mais il était essentiel de mentionner les principales. Tout récemment vient d'être créé le « *European Research Council* » (ERC) ou Conseil européen de la recherche (C.E.R.) qui visera à coordonner l'ensemble des efforts de

recherche au niveau européen, comme le fait aux Etats-Unis son homologue, le « *National Science Foundation* ». Le FP7 sera déterminant dans la mise en place de collaborations visant à innover en biologie synthétique. Les chercheurs, les futurs entrepreneurs et les industriels se doivent d'être attentifs aux différents appels de projets. De grandes multinationales commencent ainsi à s'intéresser à ces appels dans le domaine de la biologie synthétique, nous pouvons citer : Google, Microsoft, IBM ou encore SAP.

3. Actions au niveau de la France

Nous avons souhaité également nous focaliser sur les initiatives permettant de favoriser la recherche en France. Celles-ci ne sont pas directement tournées vers la biologie synthétique mais doivent, comme les actions européennes, être prises en compte lors de la création de start-up ou lors du développement de partenariats.

a) Instruments pour l'innovation

Un certain nombre d'outils ont été développés en France pour soutenir de façon spécifique la recherche et l'innovation. Ces outils doivent être utilisés lors de projets de création d'entreprises innovantes dans le domaine de la biologie synthétique.

(1) Loi sur la Recherche et l'innovation – loi Allègre 1999

La loi sur la Recherche et l'innovation a été votée en 1999 sur proposition de Claude Allègre, ministre de la recherche. Cette loi est le reflet français de la disposition américaine « Bayh-Dole Act or University and Small Business Patent Procedures Act » de 1980. Elle permet aux universitaires et aux chercheurs de créer une entreprise et de déposer des brevets dont les recherches ont été financées par des fonds publics. Elle permet ainsi au chercheur de :

- créer une entreprise valorisant ses travaux de recherche (en tant que dirigeant ou associé) (art. 25.1)
- d'être consultant auprès d'une entreprise valorisant ses travaux: le concours scientifique de longue durée (art. 25.2)
- de prendre une participation au capital d'une entreprise qui valorise ses travaux (art. 25.2)
- de participer au conseil de surveillance d'une société anonyme (art. 25.3)

(2) Agence nationale de la recherche ANR 2005

Créée en 2005 par le gouvernement Villepin sous le forme d'un Groupement d'Intérêt Public, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR)¹⁶ est un établissement public à caractère administratif depuis le 1^{er} janvier 2007. Ses missions consistent à favoriser le développement de nouvelles connaissances en encourageant les partenariats entre les acteurs publics et privés. Pour cela, elle est dotée d'un budget de près d' 1 milliard € pour 2008 pour financer sur appel des projets de durée inférieure à 4 ans, présentant de hautes qualités scientifiques et de potentiels débouchés économique.

(3) Pôles de compétitivité juillet 2005

Dans la ligne du traité de Lisbonne, la France s'est dotée dès 2005 d'une structure visant à favoriser l'innovation : les pôles de compétitivité¹⁷.

« Un pôle de compétitivité est, sur un territoire donné, l'association d'entreprises, de centres de recherche et d'organismes de formation, engagés dans une stratégie

¹⁶ <http://www.agence-nationale-recherche.fr/>

¹⁷ <http://www.competitivite.gouv.fr/>

commune de développement, destinée à dégager des synergies autour de projets innovants conduits en commun en direction d'un (ou de) marché(s) donné(s). »¹⁸

Le regroupement de ces acteurs permet en effet:

- d'entretenir une source d'innovation,
- d'attirer les investisseurs et les entreprises internationales par l'effet de la concentration,
- de diminuer les délocalisations en soutenant l'industrie locale.

Parmi les 71 pôles de compétitivité, nous avons ainsi identifié 19 pôles qui peuvent accueillir à terme des projets innovants liés à la biologie synthétique. Certains peuvent paraître éloignés comme InnoViande, pôle de compétitivité sur les procédés de fabrication des viandes, toutefois les Etats-Unis ont engagé des réflexions quant à la production industrielle de protéines animales dans de grands bioréacteurs.¹⁹

¹⁸ <http://www.alsace-biovalley.com/fr/pole-de-competitivite/>

¹⁹ Retrouver la note

Table 18 : Pôles de compétitivité pouvant accueillir des projets de biologie synthétique.

Pôle	Description
Lyonbiopôle	Lutte mondiale contre les maladies infectieuses
Medicen Paris Region	Innovations thérapeutiques
ALSACE BIOVALLEY	Innovations Thérapeutiques
Chimie-Environnement Lyon Rhône-Alpes	"Passer d'une chimie curative de ses effets à une chimie d'avant-garde intégrant dès l'amont, la maîtrise de sa relation à l'environnement"
Industries et Agroressources	Valorisations non alimentaires du végétal (les bioénergies, les biomatériaux, les biomolécules, les ingrédients alimentaires et bioraffineries.
Végépolys	Innovation dans le végétal
Atlantic Biotherapies	Chaîne de valeur du bio-médicament depuis la découverte de cibles jusqu'à l'évaluation clinique
Capenergies	Energies du futur, non génératrices de gaz à effet de serre dont la Biomasse et l'Hydrogène
Céréales Vallée	Concevoir les semences du futur pour valoriser les productions agricoles <i>via</i> les filières agro-industrielles performantes, pour mieux répondre aux nouveaux besoins alimentaires et non alimentaires
InnoViande	Apporter des réponses en matière de recherche, développement, innovation et formation aux besoins des entreprises de la filière viande et produits carnés
MAUD	Matériaux à usage domestique : Détergence, environnement et chimie verte
Mobilité et transports Avancés	Carburants et matériaux d'origine végétale
Eurasanté	Biologie Santé
Orpheme	Pathologies EMERGENTES et Maladies ORPHELINES : immunologie, oncologie, neurologie, maladies infectieuses et tropicales
Plastipolis	Plasturgie française
Cancéropôle	Lutte contre le cancer
Prod'Innov	Brassage des compétences sur la chaîne de l'Aliment au Médicament
Qualitropic	la filière canne-sucre et ses dérivés, avec comme objectif de renforcer la sélection variétale, de progresser encore en compétitivité de la production à la transformation, en particulier sur la valorisation des produits et co-produits
TENERRDIS	Développer la production d'énergies renouvelables (solaire, biomasse, hydraulique) et assurer leur transformation sur des vecteurs d'énergie actuels et futurs (électricité, chaleur et hydrogène)

Source : François Le Fèvre (2008), recherche sur les sites web des pôles

b) De la superposition à la réorganisation

(1) Réorganisation de la recherche française

Pour atteindre les objectifs fixés en 2000 lors du sommet de Lisbonne, la réorganisation de la recherche française semble nécessaire. Cette refonte – à l’opposé d’une superposition d’outils et de structures – permettrait ainsi de faire de la France l’un des moteurs de l’Europe pour le développement de « l’économie de la connaissance la plus compétitive et la plus dynamique du monde ». Ce choix doit se concrétiser entre autres par la concentration sur les activités à forte valeur ajoutée exigeant un processus d’innovation constant.

Le gouvernement actuel, sous la présidence de Nicolas Sarkozy, est en train d’engager des réformes profondes concernant l’INSERM et le CNRS. Ces éléments étant tous très récents, nous ne disposons pas d’assez de recul et d’information pour en faire une analyse. Mais il est sûr que ceux-ci vont impacter profondément la recherche française, et les conséquences en sont à l’heure actuelle difficilement évaluables.

(2) Réorganisation des universités (Loi relative aux libertés et responsabilités des universités du 13 juillet 2007)

Dans un contexte où les universités françaises manquent de visibilité au niveau international et où de nombreux étudiants subissent un échec d’orientation, le gouvernement a souhaité donner plus d’autonomie aux universités. La loi du 10 août 2007 vise ainsi à²⁰:

- Rendre l’université attractive
- Sortir de la paralysie de la gouvernance actuelle
- Rendre la recherche universitaire visible à l’échelle internationale

Afin d’atteindre ses objectifs, l’organisation des universités a été refondue, les universités ont obtenu la gestion de leur parc immobilier et la possibilité de créer des fondations pour recueillir des fonds. De plus 10 « pôles d’excellence » universitaires vont être dotés de 5 milliards d’euros, en fonction des priorités de recherche mais aussi du taux d’insertion professionnelle des étudiants et le nombre de partenariats établis avec les entreprises. Cette action vise à donner aux universités les capacités d’accueillir des projets innovant. Nous ne disposons pas assez de recul pour savoir si cette loi permettra à la France de « devenir un lieu d’excellence universitaire et scientifique ».²¹

Ce point est important car l’essor de la biologie synthétique a eu lieu au sein même des universités américaines. Celles-ci sont caractérisées par des financements d’origine diverse (public et privé) et par une organisation plus souple et flexible, qui a permis de voir naître des initiatives comme iGEM. Ces éléments sont des facteurs clés pour permettre le développement de la biologie synthétique.

(3) OSEO

OSEO est un Établissement public à caractère industriel et commercial qui résulte de la fusion d’un ensemble d’outils dédiés à l’innovation et au soutien des PME:

- fusion de l’Agence nationale de valorisation de la recherche (ANVAR) et de l’Agence de l’innovation industrielle (AII) pour le soutien à l’innovation (OSEO),

²⁰ Pourquoi la réforme de l’université ? [<http://www.nouvelleuniversite.gouv.fr>]

²¹ Lettre de mission de M. Nicolas SARKOZY, Président de la République, adressée à Mme Valérie Pécresse, ministre de l’Enseignement supérieur et de la recherche. [http://www.elysee.fr/elysee/elysee.fr/francais/interventions/2007/juillet/lettre_de_mission_adressee_a_mme_valerie_pecresse_ministre_de_l_enseignement_superieur_et_de_la_recherche.79114.html]

- restructuration de la Banque du développement des PME (BDPME) pour le financement des investissements et du cycle d'exploitation (OSEO financement),
- restructuration de SOFARIS pour la garantie des financements bancaires et des interventions en fonds propres (OSEO garantie)

4. Organisations non gouvernementales

Nous reviendrons plus en détail sur les aspects éthique et société de la biologie synthétique dans la conclusion. Plusieurs organisations non gouvernementales se penchent sur les problématiques liées à la biologie synthétique et il est probable qu'elles auront un impact sur le développement futur de ce secteur. Ces organisations ont également pour fonction de vulgariser et d'attirer l'attention du grand public et des autres acteurs sur l'avancée de la biologie synthétique. Parmi ces organisations lobbyistes, nous pouvons mentionner l'organisation anglaise GeneWatch (organisation à but non lucratif spécialisée dans la surveillance de l'évolution des technologies génétiques), et l'organisation canadienne ETC Group (groupe spécialisé dans la préservation de la diversité écologique et culturelle, le développement durable et les droits de l'homme).

Chapitre 3 :

Stratégie autour du marché de la biologie synthétique

Chapitre 3 : Stratégies autour du marché de la biologie synthétique

Ce chapitre vise à déterminer quels sont les moteurs du marché de la biologie synthétique, quelles sont les relations les acteurs de ce marché et quelles sont les stratégies Business des entreprises de biologie synthétique

A. Essor : un marché en pleine explosion

Le business de la synthèse de gène est en plein essor comme en témoigne l'explosion du nombre d'entreprises offrant des services dans ce domaine. Le marché de synthèse pure est ainsi évalué à \$30-\$40 million en 2006, ce qui peut au regard du marché du séquençage qui devrait peser environ \$7 billion (équipement, consommable, service) avec un taux de croissance de 10 à 15% jusqu'en 2009. Même si plus petit, le marché de la synthèse est en croissance beaucoup plus rapide. Ainsi dès 2010, il devrait atteindre \$700 million, puis \$3 billion en 2015, soit un taux de croissance annuelle de 30 à 50%.

La progression de ce marché est portée non seulement par l'essor des biotechnologies mais également par la prise de conscience des décideurs des intérêts évidents d'utiliser la biologie synthétique par rapport à la PCR et d'externaliser cette synthèse. Ainsi des études menées par les Gene Foundries avancent les avantages suivants :

- Rapidité : toutes les séquences sont *à priori* faisables
- Engagement de qualité
- Délai : en fonction de la complexité et de la longueur de 4 jours à 15 jours
- Coûts : coût moins élevé que la PCR, maîtrise du budget
- Stabilité et flexibilité :
- Accès aux dernières technologies de synthèse et de design
- Sécurisation et confidentialité : accès par des sites web dédiés et protégés,
- Propriété intellectuelle : elles n'ont aucun droit sur les fragments synthétisés, le client est propriétaire de la séquence.

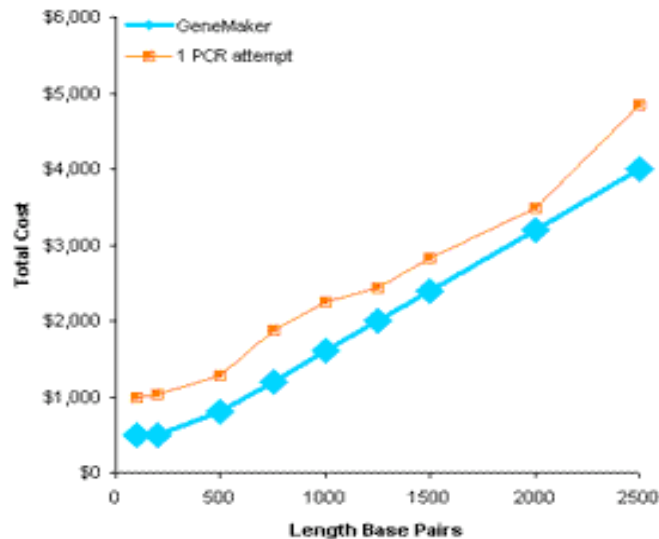


Figure 22 : Analyse économique de la plateforme « GeneMaker » comparé à la PCR.

Cette analyse tend à montrer que les coûts d'accès à des séquences de fragments d'ADN de taille supérieure à 200bp sont moins chers par la plateforme GeneMaker de l'entreprise Blue Heron Biotechnology que par une synthèse "au laboratoire" par PCR. De plus les délais sont extrêmement plus courts pour Blue Heron Biotechnology.

Source : Blue Heron Biotechnology [<http://www.blueheronbio.com/>]

B. Offshore pour les Gene Foundries

Depuis un peu plus d'un an, nous assistons au déploiement de filiales à l'étranger (Offshore). Cette volonté de délocalisation peut avoir son origine bien sûr dans l'optimisation des coûts de production, ou de fiscalité mais surtout dans le but d'être au plus proche des marchés et des clients afin d'assurer une rapidité de réponse à la demande. La biologie de synthèse ne nécessite pas du personnel très qualifié au niveau de la production, en effet, les activités de production de gènes sont hautement automatisées par des robots.

C. Défis à relever pour les Gene Foundries

Les Gene Foundries se focalisent pour l'instant sur les éléments suivants:

- La longueur maximale du fragment qu'elles sont capables de synthétiser
 - o En moyenne 2/3 kbp
 - o Les leaders : 40 kbp Blue Heron ;
- La longueur totale d'assemblage
 - o Le leader Blue Heron Biotechnology avec la synthèse du premier génome bactérien
- L'absence d'erreurs dans la séquence produite,
- La capacité de synthèse en nombre de paires de base par jour par centre
 - o 500 kbp par mois pour GeneArt
- Le prix de la synthèse
 - o De 40\$ par bp pour un long fragment en 2000 nous sommes passés en dessous de 1\$ en 2006.
 - o Les perspectives à long terme devraient être de l'ordre du penny / bp

Pour rappel, le séquençage d'une base coûtait \$40 en 1990 et ne coûte plus que \$0.001 en 2006. Les derniers chiffres tendent à confirmer que la biologie synthétique suit la loi de Moore, d'autant que de nouvelles technologies plus efficaces sont en train d'arriver (microfluidic, la synthèse par Digital Micromirror device...)

D. De société de production à société de services

Il est important de noter que nombre de GeneFoundries commencent à proposer de nombreux services annexes :

- Design d'ADN
 - o Réduction de la complexité
 - o Optimisation de l'usage de codon
 - o Amélioration de l'expression
- Design de composant ou parts, voire de circuits génétiques complexes

Ces services ne peuvent être considérés comme de simples annexes tant ils apportent de valeur ajoutée et permettent une simplicité d'utilisation pour une mise à la portée du plus grand nombre de clients. Nous pouvons penser que cette activité pourra être externalisée des Gene Foundries vers des « Gene Design House » qui seraient des sociétés de conseil en design de briques de biologies synthétiques.

E. Start-Up

Nous avons évoqué dans le Chapitre 2 les financements européens des projets de biologie synthétique, nous voulions revenir sur la notion de financement dans un contexte plus large : celui de la création des entreprises de biologie synthétique.

1. Cadre légal pour favoriser l'innovation

En raison d'une perte de compétitivité dans les années 1970 face à la montée du Japon, les Etats-Unis se sont dotés d'outils législatifs favorisant la création de start-up. Le « Bayh-Dole Act 1980 university » et le « Small Business Patent procedures Act » ont ainsi accordé aux universités américaines, aux organismes à but lucratif et aux petites entreprises la protection intellectuelle des inventions qui résultent de recherches effectuées avec des fonds publics. Ainsi la possession de brevets pouvait être mise au capital de la future entreprise.

En France, nous sommes dotés d'un outil équivalent en 1999 avec la loi sur la Recherche et l'innovation – dite loi Allègre. Cette loi permet aux chercheurs et aux universitaires de déposer des brevets et même de créer une start-up.

2. Cycle de financement

Le processus d'innovation est souvent symbolisé comme un pipeline qui a pour flux d'entrée des recherches théoriques et pour flux de sortie une innovation. A chacune des étapes du processus d'innovation, il existe des structures qui permettent le financement du projet. Voir Les mesures décrites au Chapitre 2 visent ainsi à identifier les projets porteurs en biologie synthétique, à les financer, à les mettre en réseau à travers des collaborations avec d'autres acteurs publics, puis avec des partenaires industriels. Les financements initiaux proviennent de sources locales, régionales, nationales voire communautaires.

Ce n'est que dans un second temps qu'interviennent l'ensemble des outils dédiés aux start-up. Nous n'avons pas identifié de structures spécifiques au financement des jeunes pousses en biologie synthétique, elles sont identiques à celles du secteur de la biotechnologie en général. C'est à ce niveau que les Etats-Unis et l'Europe se différencient. En effet, il manque en Europe un lien entre le prototype obtenu à la fin du processus de R&D et le produit ou service commercialisable. L'analyse montre que ce problème n'est pas attribuable à un manque de capital disponible, mais plutôt à une relation défailante entre les Business Angels, les fonds d'amorçage ou Venture capital avec les jeunes pousses. Ceci a pour origine une méconnaissance entre ces acteurs : les chercheurs ne comprennent pas forcément les éléments d'évaluation des capital risqueurs ; en retour les capital risqueurs ne comprennent pas ce sur quoi travaillent les chercheurs, quelles sont les applications possibles à leurs travaux. Il y a un besoin flagrant de passerelles entre ces deux communautés en Europe. Ce réseau est beaucoup plus dense aux Etats-Unis car il est initié dans les universités elles-mêmes. Ainsi malgré l'excellence de la recherche en Europe, l'Europe peine à rattraper son retard face aux Etats-Unis dans les applications et la commercialisation de ces développements. Les dernières initiatives françaises visent à resserrer ce lien à travers le développement d'incubateurs, de concours à la création d'entreprises ou encore d'initiation des équipes de recherche à la propriété intellectuelle et à la valorisation.

Les start-up en biologie synthétique font appels comme toutes start-up en biotechnologie à différents financements suivant leur développement : fonds personnels (Love money), Business Angels, aide à l'innovation auprès d'Oseo et des incubateurs, fonds d'amorçage, capital risque puis éventuellement au marché public. Enfin, comme toute entreprise, l'entreprise doit compter aussi sur ces capacités d'autofinancement.

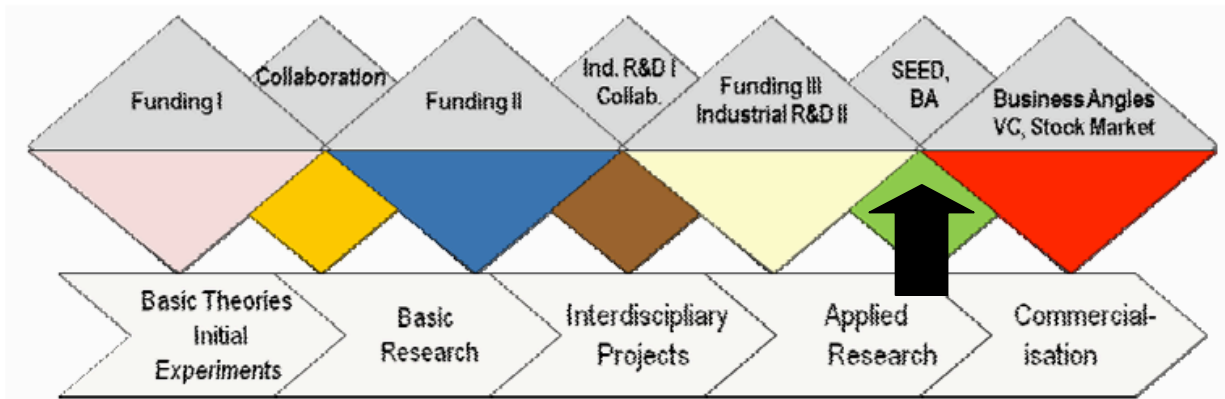


Figure 23 : Pipeline du financement de l'innovation en biologie synthétique.

Ce schéma montre comment les différentes sources de financement permettent de porter un projet de recherche vers un produit ou service commercialisable. La différence essentielle entre l'Europe et les Etats-Unis porte sur les fonds d'amorçage (SEED money) et la mise en relation entre les porteurs de projet et les financeurs.

Source TESSY : [http://www.tessy-europe.eu/public_docs/TESSY-Deliverable1-1_Final.pdf]

F. Alliances

De grands groupes internationaux investissent dans les laboratoires de biologie synthétique et développent des partenariats avec des start-up de type BioSynTechs. Nous assistons à un remodelage de certaines industries, comme celle de la pétrochimie, et les quantités d'argent mis en jeu sont énormes.

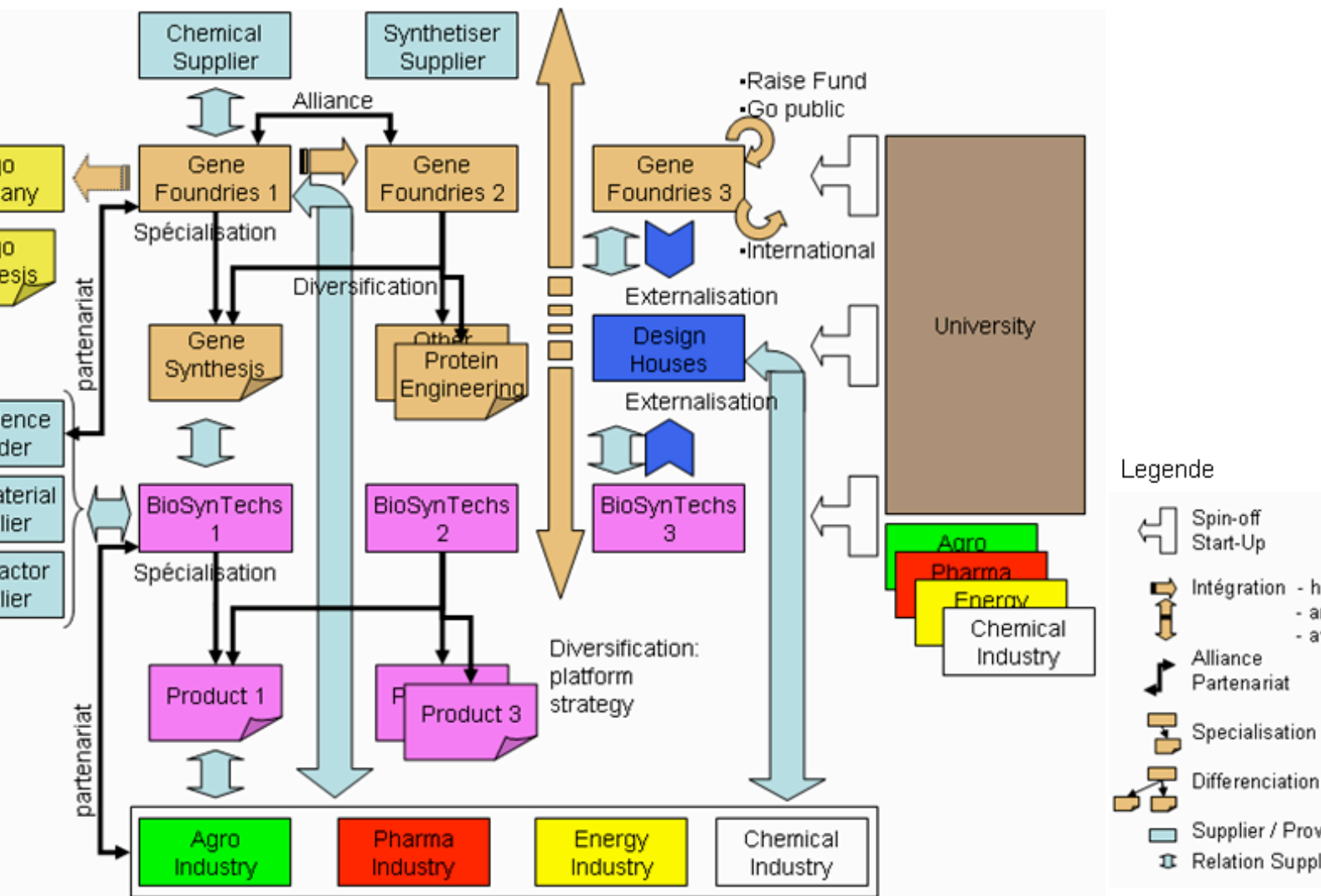
Grands groupes internationaux, investisseurs dans la biologie synthétique.
 Exemples peuvent être cités, comme Chevron qui a fait un partenariat avec Solazyme pour développer un biodiesel, Google, qui a recruté C
 Microsoft qui propose de nombreuses GRANTS dans le domaine de la R&D en biologie synthétique

Contexte	CA	Secteur d'activité avec impact potentiel de la biologie synthétique	Rôle
Fournisseur international de services et produits liés à l'alimentation, à l'agriculture et à la gestion des risques internationaux	88 266 M\$ (2007) 2 ^{ème} plus grande société non cotée aux USA	Agriculture, Santé, Industrie, Alimentation	Soutien la R&D
Fournisseur de carburants pour les transports, d'énergie pour le chauffage, l'éclairage, de produits pétrochimiques	\$284 billion (année 2007)	Acteur majeur dans le domaine de l'énergie, et plus particulièrement du secteur pétrochimique	\$500 million sur 10 ans pour financer l'Energy Bioscience Institute (EBI), de l'université de California, Berkeley et l'entreprise Synthetic C
Multinationale de la science, de la chimie et de la biologie	2007 revenus: \$29.4 billion	électronique et technologies de communication, matériaux d'exécution, enduits et technologies de couleur, sûreté et protection, et agriculture et nutrition	Première plateforme opérationnelle de production de 1,3-propanediol, intermédiaire critique pour des polymères (Sorona TM) développé avec Genencor et Tate&Lyle
Géant du secteur pharmaceutique	2006 \$48.4 billion	Développement de nouveaux médicaments mais aussi de procédés de synthèse	R&D en biologie synthétique, participation à des conférences dans ce domaine
Groupe industriel très diversifié qui comprend entre autres des compagnies aériennes, des opérateurs de téléphonie mobile	2007 US\$20 billion	Fuel de deuxième génération pour les trains et les avions.	Investissement dans Gen

François Le Fèvre (2008)

G. Bilan des stratégies des différents acteurs de la biologie synthétique

Le schéma suivant vise à synthétiser les différentes stratégies des entreprises de biologie synthétique



Stratégies des entreprises du secteur de la biologie synthétique
François Le Fèvre (2008)

- de l'énergie et chimique).
 - Nous avons également représenté les entreprises en charge du marché des oligonucléotides en jaune clair (en haut à gauche).
 - Les « Gene Design houses » sont représentées en bleu foncé.
 - Enfin, nous avons mis les acteurs universitaires en marron.
- #### Relation Clients-Fournisseurs
- Les relations client fournisseur sont symbolisées par des doubles flèches larges bleues. Par exemple, la Gene Foundries des produits « Gene Synthesis » à la première BioSynTechs n°1.
- #### Start-Up/Spin-Off
- La création des Gene Foundries se fait essentiellement par des start-up qui quittent l'environnement universitaire avec une forte valeur ajoutée qui permet de synthétiser des gènes. Par contre les BioSynTechs ont des origines multiples : biotechnologies universitaires mais également l'ensemble des clients du secteur : industrie agro-alimentaire, pharmaceutique, de l'agrochimie chimique.
- #### Financement
- Au-dessus de la Gene Foundries et de la BioSynTechs la plus à droite, nous avons rajouté une flèche circulaire qui part de l'extérieur et va vers l'entreprise : celles-ci symbolisent le besoin en fonds et financement de ces start-up, voire l'introduction en bourse (GeneArt).
- #### Acteurs locaux et globaux
- Au-dessus de la Gene Foundries et de la BioSynTech la plus à droite, nous avons rajouté une flèche circulaire qui part de l'entreprise et va vers l'extérieur : celle-ci symbolise que ces entreprises peuvent soit rester sur un marché local ou aller viser un marché à l'international. D'après nos analyses, l'envergure internationale est obligatoire dans ce secteur de la biologie synthétique. En effet, les produits de synthèse se commandent *via* Internet et sont livrés par la poste et ce depuis n'importe quel lieu sur la planète. Toutefois, nous avons noté que plusieurs Gene Foundries ont déployés des bureaux sur les différents continents, voire déployé de nouvelles usines. Nous pouvons y voir la volonté d'être au plus proche de leurs clients : tant par le service de synthèse/livraison que du conseil et du suivi du client.
- #### Spécialisation / Diversification
- Au niveau des Gene Foundries et des BioSynTechs, nous avons voulu symboliser que celles-ci pouvaient soit se spécialiser dans un type de produit ou au contraire se diversifier dans de multiples produits.
- #### Externalisation
- Un nouveau type d'acteurs pourrait intervenir. En effet, l'activité de « design » des gènes, circuits génétiques voire génomes pourrait intervenir des compétences spécifiques. Celles-ci pourraient dès lors être externalisées des Gene Foundries et BioSynTechs. Elles sont actuellement présentes. Elles se retrouveraient dans des « Gene Design Houses » qui seraient des boîtes de production spécialisées dans la construction de circuits génétiques complexes. Nous pensons que c'est l'endroit où il y aurait la plus grande création de valeur ajoutée. En effet, les Gene Foundries deviendront des « usines de production » à haut débit d'oligonucléotides synthétiques, alors que les BioSynTechs deviendront des bioréacteurs, c'est-à-dire des lieux de cultures et de maintenance d'organismes, afin qu'ils puissent produire les métabolites ou fonctions demandées.
- #### Intégration
- Il est très peu probable que les Gene Foundries vont racheter les entreprises de synthèse d'oligonucléotides. En effet, les Gene Foundries se spécialisent sur le secteurs de longs fragments d'ADN et la production d'oligonucléotides pourrait ne pas être leur image. De plus les technologies ne sont pas exactement les mêmes. Toutefois, nous tenions à le mentionner. Par contre, il est tout à fait envisageable que le secteur des Gene Foundries commencent à se concentrer : des achats entre entreprises concurrentes sont à envisager au court des 5 prochaines années. A plus long terme, nous pouvons envisager que les Gene Foundries réalisent une intégration en amont en étant leur propre fournisseur en séquenceurs : c'est en effet une activité critique car faisant partie du cœur de métier. Enfin, les Gene Foundries pourraient s'orienter vers une intégration aval en étant à terme des producteurs de médicaments, de biosenseurs. Je tiens à préciser que ces éléments sont des hypothèses.
- #### Prendre en compte l'entreprise étendue : alliances et partenariats
- L'analyse des événements d'actualité entre les entreprises du secteur de la biologie synthétique, nous montre l'importance de la notion d'entreprise étendue dans ce secteur.
 - En raison de la possibilité de consolidation du marché des Gene Foundries et de la présence de brevets de synthèse à disposition de plusieurs entreprises ont eu des démêlés judiciaires. Ceux-ci ont en général débouché sur des alliances de type technologie ou voire de cession de licence. Ce fut le cas entre Blue Heron Technologies et Codon Devices en mars 2008.²²
 - Les Gene Foundries développent également des partenariats avec les « Life Science Provider », les entreprises qui fournissent des laboratoires en enzymes, vecteurs et autres produits et services de biotechnologies. Nous pouvons ainsi citer le partenariat entre Blue Heron Biotechnologies et Invitrogen²³.
 - Quant aux BioSynTechs, elles développent de nombreux partenariats avec leurs futurs clients industriels. En effet les partenariats de développement actuels des projets sont tels qu'ils nécessitent des soutiens financiers. De plus le développement de produits complexes nécessitent que les BioSynTechs et les clients travaillent ensemble au quotidien. Le meilleur exemple est le développement de la production de la molécule 1,3 propanediol par DuPont avec la collaboration de Genencor en charge du design de la souche productrice, et la collaboration de Tate & Lyle pour le process de développement.²⁴
 - Enfin en cas d'existence des « Gene design House », nous pouvons prévoir que ceux-ci seront un partenaire privé important de l'ensemble des acteurs aussi bien les Gene Foundries, les BioSynTechs ou encore les clients industriels.

Propriété intellectuelle

n'échappe pas à cette règle. La particularité de la biologie synthétique est d'être située entre les domaines des biotechnologies et des logiciels. En effet, qu'est ce qu'un circuit génétique (*device*) si ce n'est l'implémentation d'un algorithme, non pas dans un langage binaire (0/1), mais dans un langage biochimique à quatre bases (A/C/G/T) formant une séquence constituée de différentes briques élémentaires (*parts*)? Ces deux champs d'application (biotechnologies et logiciels) ont déjà mis à mal les dispositions classiques en propriété intellectuelle. Ceci nous oblige à évaluer la protection de la biologie synthétique non seulement avec des outils tels que les contrats bien sûr, les brevets mais aussi les droits d'auteur, voire avec des outils *sui generis*. Par ailleurs, une communauté semble se développer pour favoriser l'approche dite « open source » au sein des applications issues de la biologie synthétique (licence de type copyleft, commons, ...).

Après avoir introduit les concepts de base de la protection intellectuelle, ce chapitre s'attachera ensuite à mettre en évidence les avantages et inconvénients de la protection par brevets, pour développer enfin l'intérêt d'une approche « open source » spécifique à la biologie synthétique.

A. Quelques éléments sur la propriété intellectuelle

Cette introduction permet de sensibiliser les futurs acteurs de la biologie synthétique à la propriété intellectuelle. Il faut prendre conscience que les « règles de brevetabilité » sont en train d'évoluer, et qu'il se pose réellement la question du retour sur investissement par la détention d'un monopole en biologie synthétique.

Le terme de propriété intellectuelle recoupe ainsi différentes formes de protections :

- la propriété industrielle : brevets, marques, dessins et modèles industriels, appellations d'origine, indications de provenance et certificat d'obtention végétale
- la propriété littéraire et artistique : droits d'auteur, droits *sui generis* sur les bases de données

La propriété intellectuelle est encadrée par la législation et une réglementation propre à chaque pays. Elle est donc intrinsèquement liée à un territoire donné. Toutefois, des instances nationales, et supranationales permettent de gérer la politique liée à la propriété industrielle :

- En France : l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI)
- En Europe : l'European Patent Office ou Office européen des brevets (EPO)
- Aux Etats-Unis : l'United States Patent and Trademark Office (USPTO)
- Monde : le World Intellectual Property Organization (WIPO)

Différentes directives et traités internationaux permettent ainsi de faciliter le dépôt de brevet et d'étendre le territoire d'application d'un brevet.

1. Droits d'auteur

Le droit d'auteur est constitué des droits moraux et des droits patrimoniaux. Le terme « © » ne concerne uniquement que les droits patrimoniaux du droit d'auteur. Le droit d'auteur permet de protéger une œuvre d'expression, qui ne peut pas être fonctionnelle, alors que pour le brevet, le critère de fonctionnalité (application industrielle ou utilité) est nécessaire.

b) Domaine de brevetabilité

Avant même d'évaluer les critères de brevetabilité, il convient de déterminer si l'objet d'étude appartient bien à un domaine brevetable.

Ainsi, la loi exclut par exemple les éléments suivants :

- Les découvertes,
- Les théories
- Les inventions contraires aux bonnes mœurs et à l'ordre public

De plus, en droit français, "le corps humain, ses éléments et ses produits, ainsi que la connaissance de la structure totale ou partielle d'un gène humain ne peuvent, en tant que tels, faire l'objet de brevet" (article L.611-17), et il n'est pas possible de breveter des méthodes de traitements thérapeutiques (article L.611-16).

c) Critères de brevetabilité en Europe

En Europe, les critères de validité d'un brevet sont les suivants :

- Être susceptible de faire l'objet d'une application industrielle (*utility*),
- Être nouveau (*non obvious*),
- Résulter d'une activité inventive (*novelty*)

d) Différences entre Etats-Unis et le reste du monde

Plusieurs différences essentielles existent entre la propriété intellectuelle aux Etats-Unis et en Europe. Ceux-ci tendent à s'effacer : par exemple un brevet américain n'était publié qu'après sa délivrance alors qu'en Europe et dans le reste du monde, il était rendu public automatiquement après 18 mois. Maintenant les demandes de brevet sont publiées automatiquement après 18 mois, qu'ils aient ou non été délivrés. Le système européen tend à prédominer dans le monde. Deux grandes différences subsistent : les algorithmes et logiciels, ainsi que les méthodologies de business ne sont pas brevetables en Europe mais seulement aux Etats-Unis. En Europe, les logiciels sont soumis à la protection par les droits d'auteurs, même si certains brevets ont été déposés pour des logiciels mais uniquement si ceux-ci étaient intégrés dans un processus technique permettant de résoudre un problème technique

e) Brevet européen

La France vient de ratifier au mois de janvier 2008 le protocole de Londres sur le brevet européen. Concrètement, cela permet de mettre en place l'accès au brevet européen unique dès le 1^{er} mai 2008. Le brevet unique européen va ainsi permettre de simplifier les dépôts de brevet dans les pays européens, de diminuer les coûts d'environ 30% sur les traductions. En effet, les coûts de traductions étaient un frein important à la protection et donc à la valorisation des innovations des centres de recherches et des PME. Un brevet peut donc être déposé soit au près de l'organisme national en charge de la PI – en France l'INPI – ou directement au près de l'Office européen des brevets (OEB) , dans une des trois langues suivantes, français, anglais, allemand, sans obligation de traduction totale dans les autres langues des pays membres (les revendications peuvent être à traduire dans la langue

biologie synthétique est que celle-ci peut difficilement utiliser la protection par le secret. En effet, il suffit à un concurrent de se procurer l'organisme génétiquement modifié ou synthétisé et de faire séquencer son génome pour découvrir les parts et devices utilisés, et ainsi comprendre le secret de fabrication. Toute l'information est en effet comprise dans la séquence d'ADN.

La biologie synthétique pose ainsi de nombreuses questions quant à son intégration au sein du code régissant actuellement la propriété intellectuelle. Par ailleurs, la communauté scientifique essaye de développer son propre cadre légal avec des outils de type « open source ».

1. Droits d'auteur et biologie synthétique

La loi ne statue pas sur la position de la biologie synthétique. Pour l'instant, les instances officielles de la propriété intellectuelle ne souhaitent pas développer un cadre légal supplémentaire spécifique à la biologie synthétique, de peur de complexifier ce domaine. Elles utilisent essentiellement des mécanismes d'analogie qui permettent de rapprocher la biologie synthétique des logiciels (PTO #6774222, août 2004). Ainsi la biologie synthétique peut être protégée par les mécanismes de droits d'auteur, mais la protection est alors faible car elle est uniquement relative au « copier/ coller ». De plus si le caractère « fonctionnel » est attribué, alors l'invention ne devient plus protégeable par le droit d'auteur. Et si le caractère « algorithme biologique » est mis en avant, alors l'invention ne devient plus protégeable par le brevet, sauf si elle est décrite en terme de processus. Comment dès lors favoriser les investissements dans les technologies innovantes liées à la biologie synthétique ?

Il est intéressant de noter que le premier organisme synthétisé contenait une revendication en terme de droits d'auteur directement inscrite au sein du génome dudit organisme. L'Institut J.C. Venter avait ainsi inséré une séquence de nucléotide qui traduite référençait les différents auteurs ayant contribué à cette avancée technologique.

²⁵ Conférence organisée en 1975 par Paul Berg, futur prix Nobel de chimie en 1980, appelant à un moratoire sur les manipulations génétiques, afin d'éviter que des bactéries génétiquement modifiées puissent se disperser dans l'environnement

compte de l'étendue des données disponibles. Ne disposant pas du temps pour faire une analyse approfondie des brevets de ce secteur, nous avons restreint notre recherche aux éléments suivants :

- au pattern: «SYNTHETIC ADJ1 BIOLOGY » , soit la recherche exacte de l'occurrence du groupe de mots « synthetic biology »,
- recherche dans l'ensemble du texte du brevet,
- pays et date de recherche: US (1836), EP(1978), PCT(1978), Great Britain(1979), JP , DE(1989) et FR (1981),
- date à laquelle a été effectuée la recherche: 22.05.2008

Nous avons ainsi pu obtenir une liste très courte de 26 brevets qui sont présentés dans l'annexe C. Dans les figures suivantes, nous avons établi l'évolution du nombre de délivrance de brevets au cours des années, la répartition en terme de propriétaires, et la répartition dans les grandes familles de brevets ou classe.

Il ressort tout d'abord que nous assistons à un début d'explosion du nombre de délivrance de brevets : 1 brevet en 2004, et 13 en 2008 ! L'année 2008 semble être au moins aussi prolifique que 2007. Ensuite, les acteurs déposant ces brevets sont majoritairement des universités américaines, il y a peu d'entreprises (Pondicherry Biotech, Mathworks). Attention, il convient de rappeler que notre étude porte sur peu de mots clé et qu'il y a donc un biais important. Enfin, l'analyse de la répartition des brevets dans le système de classe IPC -WIPO (<http://www.wipo.int/classifications/ipc/ipc8/?lang=en>) montre que la plupart des brevets sont classifiés dans les catégories suivantes :

- SECTION C — CHIMIE; MÉTALLURGIE
- SECTION A — NÉCESSITÉS COURANTES DE LA VIE
- SECTION G — PHYSIQUE

La catégorie la plus représentée, C12N, correspond ainsi aux brevets relatifs aux micro-organismes ou enzymes, aux compositions les contenant, aux cultures ou conservation de micro-organismes, aux techniques de mutation ou de génétique, aux milieux de cultures.

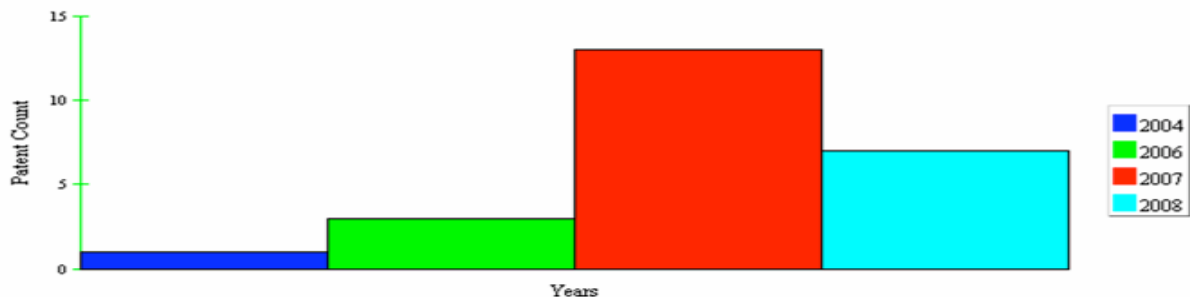


Figure 25 : Evolution du nombre de brevet en biologie synthétique au cours des années.

Méthodologie : recherche sur <http://www.micropat.com/> avec l'expression régulière : «SYNTHETIC ADJ1 BIOLOGY » au 22.05.2008

Source : François Le Fèvre (2008)

A	<p>Brevets sur des idées fondamentales</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Brevet sur l'idée conceptuelle « part » : un ADN ayant une fonction spécifique pouvant être combiné avec un autre part pour réaliser une autre fonction. ➤ Exemple: “System and method for simulating operation of biochemical systems” USP : 5914891 	Impossible à contourner
B	<p>Brevets sur des fonctions biologiques fondamentales</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Brevet sur la fonction d'inverser ➤ Exemple : “Bistable genetic switch” : USP 6841376 	Impossible à contourner
C	<p>Brevets sur des classes fonctionnelles de molécules biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Brevet sur l'utilisation d'une protéine à doigt de zinc pour fixer une séquence particulière ADN. ➤ Exemple : “Poly zinc finger proteins with improved linkers” : USP 6903185 	Possible à contourner
D	<p>Brevets sur des molécules biologiques identifiées</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Brevet sur une séquence d'Adn qui permet à la protéine traduite d'agir en tant que senseur de la lumière, et de retransmettre ce signal dans la cellule. ➤ Exemple : “Bistable genetic switch” : USP 6841376 	Possible à contourner

Source : tableau créé à partir d'une présentation de Drew Endy.

Les monopoles absolus conduisent au verrouillage de la technologie et ainsi à un ralentissement du développement économique et scientifique. Certains de ces brevets ont été délivrés par la « US Court of Appeals for the Federal Circuit » qui les a évalués comme des inventions non évidentes, en raison du fait que cette cour refuse la prise en compte des savoirs non écrits. Or la biologie synthétique, de par sa jeunesse, n'a pas consigné l'ensemble des savoirs par écrit. Ce point semble être essentiel. Il semble donc critique en biologie synthétique de ne pas délivrer des brevets à spectre trop large pouvant empêcher le plein développement des innovations.

Plusieurs experts tendent à montrer que la biologie synthétique est à un stade trop peu avancé pour tirer pleinement parti de l'utilisation des brevets. En effet, ces brevets fondamentaux seront utilisés dans de nombreux devices, en raison de l'approche de type ingénierie de la biologie synthétique. Ce qui pourra conduire d'une part à un véritable hold-up de certains brevets sur des investissements en cours et à une complexification extrême des relations entre technologies conduisant ainsi à de nombreuses batailles juridiques vaines mais coûteuses en temps et en argent. Celles-ci pourront voir leur aboutissement à travers l'intervention du gouvernement pour obliger la délivrance de licences, comme cela a été le cas dans l'industrie de la microélectronique, où le gouvernement a dû contraindre AT&T et Texas Instruments à délivrer des licences sur les transistors et circuits intégrés qu'ils avaient respectivement développés. Dès lors, des innovations, comme celle qui conduira à être capable de créer un nouvel organisme, par insertion d'un chromosome néo-synthétisé dans un organisme receveur, devront sans contexte être libres de droit.

Afin de mieux protéger ses inventions et de les mettre à la disposition de l'ensemble de la communauté, les scientifiques de la biologie synthétique développent actuellement un nouveau cadre de protection de la propriété intellectuelle qui se rapproche de celui mis en place pour les logiciels dits « open source » ou « free ». L'approche « open source » en biologie synthétique vise ainsi à permettre l'amélioration, les modifications et la redistribution des parts, devices ou systèmes. De nombreuses déclinaisons sont possibles avec différents avantages et inconvénients.

1. Copyleft

Le « copyleft » se base sur le droit d'auteur. Le copyleft, par jeux de mots avec ©, permet d'obliger que la distribution des améliorations apportées à la technologie ou au produit initial soit la même que celle du produit initial. On parle ici de propriété virale. Ainsi une « part » développée sous les termes d'un copyleft précisant son refus d'utilisation à des fins commerciales ne pourrait pas être utilisée par l'industrie pharmaceutique pour la conception d'un device ou système conduisant au développement d'un médicament, car celui-ci ne pourrait pas être vendu. En effet, le développement d'un médicament est extrêmement coûteux et le fait de ne pas avoir de perspectives de retour sur investissements contraindrait l'industriel à ne pas le développer, et ce malgré son utilité.

2. Brevet « open-source »

Une approche originale pour permettre la distribution libre de la biologie synthétique consiste à utiliser les brevets dits « open source ». Le centre de recherches australien CAMBIA (Center for the Application for Molecular Biology to International Agriculture) a ainsi développé un mécanisme comparable au modèle OpenSource existant pour les logiciels²⁶, mais spécialement dessiné pour les sciences de la vie : BIOS.

BIOS, ou Biological Open Source, est un mécanisme qui permet de protéger les innovations en introduisant une distinction entre les technologies ou outils et les produits résultants de ces technologies. BIOS vise ainsi à « créer un réservoir commun de techniques de pointe fondamentales, que les preneurs de licences pourront utiliser gratuitement à condition que les améliorations qu'ils apporteront aux dites techniques soient aussi partagées »²⁷. BIOS couple ainsi des droits de redevances sur les produits avec la responsabilité de partager les améliorations apportées aux technologies. En général, les droits de redevance ou taxes sont nulles pour les laboratoires de recherche, par contre ils sont plus ou moins élevés pour les entreprises visant à commercialiser les produits.

Toutefois, cette approche de type brevet ne peut être la solution unique au problème de la propriété intellectuelle en biologie synthétique. En effet, cela nécessiterait de breveter de nombreuses parts, devices or un brevet coûte environ 75000\$. Cela ne semble donc pas

²⁶ les licences Creative Commons («Partage ce que tu veux, et conserve tes droits sur le reste»)

²⁷ Source ouverte et brevets, [http://www.wipo.int/patent-law/fr/developments/open_source.html]

sont utilisés au sein de logiciels « Open source ». Cette approche permet ainsi un enrichissement continu des technologies favorisant l'innovation et les retombées technologiques.

4. Législation *sui generis*

Cette approche vise à créer des outils spécifiques pour la propriété intellectuelle de la biologie synthétique. Ainsi le traité « Access to Knowledge » cherche à définir un statut particulier pour les bases de données « open », voire à mettre en place un « brevet social », qui serait sécurisé pour un prix très faible mais ne procurerait un monopole que pour une période très réduite. Cependant, cette initiative est longue à mettre en place et le développement de la biologie synthétique étant très rapide, et des solutions doivent rapidement être trouvées.

5. Domaine public

Le MIT, Harvard et l'UCSF, pionniers dans le développement de la biologie synthétique ont choisi de se regrouper à travers la fondation « BioBricks ». La fondation soutient « the Registry of Standard Biological Parts », une base de données qui contient des ensembles de parts, devices et systems dédiés à la biologie synthétique.

L'utilisation du registre est soumise à trois principes :

- Les utilisateurs sont libres de modifier, d'améliorer, et d'utiliser toutes les parts BioBricks dans des systèmes BioBricks ou avec du matériel génétique non-BioBricks,
- Les utilisateurs qui développent un produit commercial ou non, contenant des parts BioBricks ou qui résulte de l'activité de parts BioBricks doivent mettre à la disposition du registre les informations relatives à l'amélioration de ces parts. Par contre, l'utilisateur n'est pas soumis à la mise à jour des informations relatives à du matériel non BioBrick,
- L'utilisateur s'engage par ailleurs à ne pas empêcher l'utilisation de ces mêmes parts BioBricks, seules ou en combinaison

Le développement de l'approche de type « registre public » permet ainsi une meilleure protection contre la menace de prise de brevets et d'autre part réduit les possibilités quant au développement de brevets triviaux. Il est à noter que pour l'instant le Registre est une base de données physique de parts : ce sont des souches bactériennes contenant ces mêmes fragments d'ADN. Mais que grâce à la diminution des coûts de synthèse d'ADN, le Registre a pour vocation à devenir une base de données contenant uniquement de l'information: description fonctionnelle de chacune de ces parts et leur séquence

Au cours de ce chapitre, nous avons recensé les différents types d'approches permettant de protéger la propriété intellectuelle dans le domaine de la biologie synthétique. Nous avons essayé d'en déterminer les avantages et inconvénients sans prendre parti. Le défi est de trouver un équilibre qui permette d'encourager les investissements conduisant à l'innovation en octroyant des monopoles bien définis (périmètre du territoire géographique, temporel et contextuel de l'invention) sans que ces monopoles empêchent l'explosion des innovations et applications attendues.

Brevet	20 ans de monopole, avec possibilité d'exclure les autres d'utiliser l'application	Définition claire mais peut ne pas favoriser l'investissement dans l'innovation	Chère (75000\$ pour une protection dans la plupart des pays)
©	Attachés dès la création de l'œuvre (70 ans après la mort de l'auteur ou 90 ans après la publication)	Peu coûteux, mais la biologie synthétique peut ne pas répondre à ce cadre	Permet d'insérer des copyleft
Contrat	Variable suivant les cas	Peu coûteux	Pas d'unification, spécifique.
Sui generis	Base de données Open et brevet social	Adapté précisément au problème	Long et difficile à mettre en place
Domaine public	Mise à disposition de l'ensemble de l'information	Reconnaissance de la communauté scientifique	Protection faible

Source : A partir d'une traduction « Synthetic Biology : caught between property right, the public domain, and the commons » par Arti Rai et James Boyle

Conclusion

de la biologie synthétique dans notre société. Il est clair que chacun des acteurs de la biologie synthétique - entreprises, investisseurs, état, consommateurs - doit avoir conscience des questions éthiques et de société que suscite l'utilisation de la biologie synthétique. C'est en effet la première fois que l'homme va pouvoir créer la vie. Des débats sont actuellement en cours sur le forum <http://www.synbiosafe.eu/forum> dans le cadre du projet européen SynBioSafe.

Exemples de questions :

- Est-il acceptable de créer des organismes chimères : contenant de l'ADN issu d'animaux, de plantes, voire créés par ordinateur ?
- Quelles sont les frontières de l'acceptable ? Comment vont-elles évoluer ? Quelles sont les différences entre pays, cultures ?

Il est important d'avoir une politique de communication claire sur la biologie synthétique pour que la société puisse s'appropriier le sujet. A terme, la biologie synthétique vise à créer des organismes synthétiques ou « Syns », qui se distinguent clairement des « simples » organismes génétiquement modifiés. Quelle va être la position des citoyens ? Pour rappel, après 10 ans de débat, la loi sur les OGM a enfin été votée en France le 22 mai 2008. Elle consiste en l'application d'une directive européenne de 2001 qui encadre juridiquement les cultures de plantes OGM :

- établissement d'un registre
- norme de distance entre cultures OGM et non OGM
- introduction d'un délit de fauchage
- création d'un Haut Conseil des biotechnologies pour mesurer l'impact

Est-ce que ces structures sont à même de capturer les nouveaux défis liés à la biologie synthétique ?

2. Société et environnement: exemple des bio-carburants

Le développement des biocarburants a incité les agriculteurs mondiaux à changer leur pratique de culture. Il est possible en effet de produire des biocarburants à partir du blé, soja, graine de colza et de l'huile de palmier. Ainsi aux USA, les agriculteurs se sont tournés vers la production non plus du soja mais de blé. En Amérique, du Sud, on a défriché et brûlé une grande partie de la forêt pour produire du soja. Ceci a principalement deux effets : l'un sur le cours des matières premières associées et l'autre sur le changement climatique.

En effet, les cours du blé se sont envolés ces dernières années. D'autre part, la production de blé par rapport à celle du soja rejette beaucoup plus de oxyde d'azote, un gaz à effet de serre (300 fois plus puissant que le CO₂), conduit à une érosion des sols et en une pollution de l'eau par des nitrates²⁸. Ensuite, ces pratiques conduisent parfois à l'établissement de monocultures à grande échelle, fragilisant ainsi l'économie d'une région, voire d'un pays et affectent

²⁸ Analyse conduite par Paul Crutzen, lauréat au prix Nobel

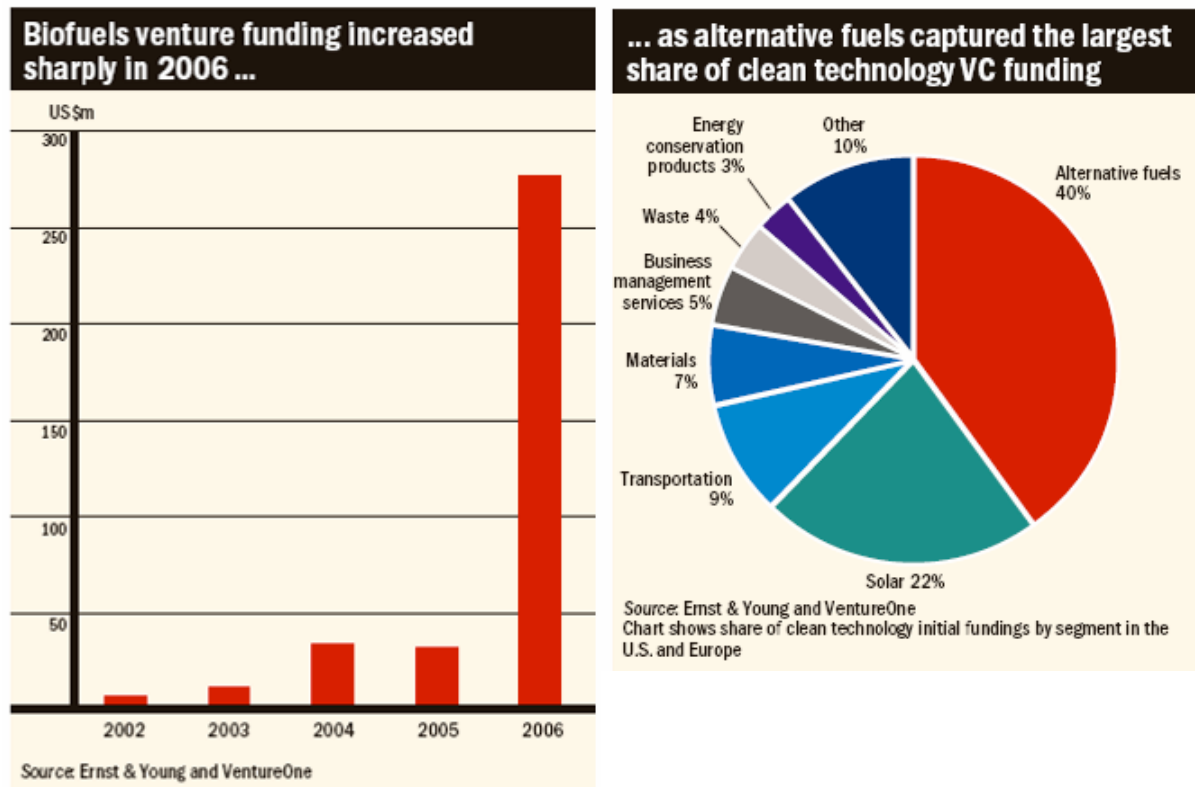


Figure 26 : Evolution des fonds relatifs aux bio carburants.
Source : Rapport Ernst & Young 2007 Biotechnology

B. Risques liés à la biologie synthétique

Dès la découverte des technologies de l'ADN recombinant, la communauté scientifique s'était réunie lors du congrès d'Asilomar en 1975 pour évaluer les impacts possibles de ces technologies sur l'environnement, la santé humaine et la conception d'armes, et décider ou non d'un moratoire. Aujourd'hui, la biologie synthétique met à la disposition de la communauté scientifique un ensemble de technologies bien plus puissantes que la simple recombinaison d'ADN. Le chercheur peut commander depuis son ordinateur n'importe quelle séquence d'ADN : gène dont le produit est une toxine, génome de virus, de bactéries pathogènes, actuelles ou fossiles. De nombreuses questions sont donc soulevées quant à l'utilisation de la biologie synthétique tant du point de vue de la sûreté biologique que de la sécurité biologique.

1. Sûreté biologique ou la menace de bio-erreur

Il est important de noter que la biologie synthétique va donc permettre aux scientifiques de synthétiser tout gène dont la séquence est publiée dans les bases de données publiques. Les

²⁹ Monoculture d'huile de palmier en Malaisie et Indonésie.

- protocoles de bio-sûreté?
- A quel niveaux doivent se prendre les mesures ?
 - Dans quelle mesure une bactérie qui servant à décontaminer les sols peut-elle se répandre et « contaminer » à son tour un écosystème sain?

Par ailleurs, il nous semble opportun pour les personnes travaillant au cœur de la biologie synthétique de consulter et d'appliquer le code de bonne conduite³⁰ en Nanosciences et des nanotechnologies (N&N) de la Commission européenne.

2. Sécurité biologique ou la menace de bio-terreur

a) Menaces

Les technologies numériques associées à la biologie synthétique permettent l'accès à des technologies permettant de concevoir des armes biologiques à des groupes (pays, groupes terroristes voire des individus). Ainsi de nos jours, nous pouvons commander *via* Internet des séquenceurs d'ADN. Nous avons également accès aux bases de données contenant la séquence d'organismes dangereux (virus de la grippe espagnole ...). Des kits de biologie sont ainsi disponibles à la communauté d'Internet à travers des sites comme Biohack³¹ ou encore OpenWetWare³².



Figure 27 : Mise aux enchères d'un synthétiseur d'ADN sur E-bay
Source : François Le Fèvre, Recherche par mots-clé sur Ebay au 1^{er} mai 2008 [<http://www.ebay.com/>]

³⁰

<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/08/193&format=HTML&aged=0&language=FR&guiLanguage=fr>

³¹ <http://biohack.sourceforge.net>

³² <http://openwetware.org/>

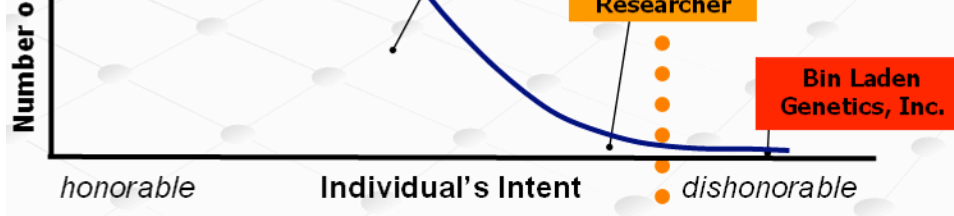


Figure 28 : Spectre du risque: de la recherche basique à Bin Laden Genetics, Inc.

Source : Jonathan Wren. Synthetic Biology. Lecture overview [faculty-staff.ou.edu/W/Jonathan.D.Wren-1/Lec%2026%20-%20Synthetic%20biology.ppt]

b) Mesures

Les américains ont pris très tôt conscience de l'impact que pourrait avoir le développement de la biologie synthétique dans le cadre du développement d'armes biologiques. Un des premiers rapport sur le sujet est celui de la CIA³³ en 2003 qui met en évidence l'explosion des connaissances dans les sciences du vivant et les difficultés liées à détecter ces menaces. Le rapport préconise différentes mesures pour éviter des dérives liées au bioterrorisme:

- Tracer et limiter l'utilisation des composants des synthétiseurs d'ADN,
- Collecter et suivre les instruments utilisés pour éviter soit le reverse engineering, soit l'utilisation à des fin illicites
- Mettre en en place des brevets opaques (*black patents*) pour limiter la publication de nouveaux équipements et protocoles
- Déployer des actions coordonnées au niveau international
- Etablir un rapprochement important entre les agences gouvernementales et les scientifiques travaillant en biologie synthétique,

Ces mesures vont avoir un impact important sur l'économie et sur le ralentissement du développement de la biologie synthétique.

³³ The Darker Bioweapons Future, <http://www.fas.org/irp/cia/product/bw1103.pdf>

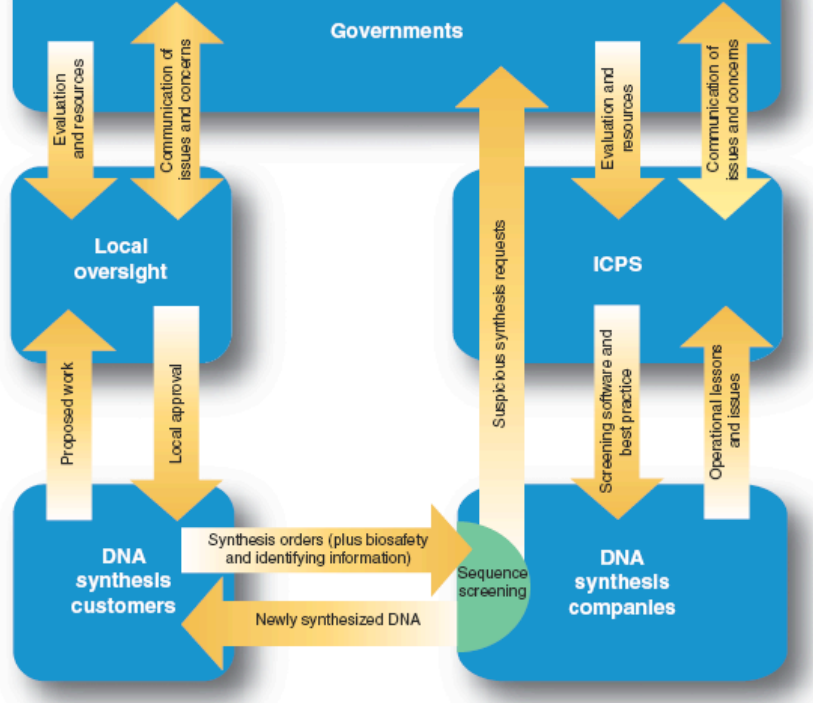


Figure 29 : Interaction et régulation de la filière de la synthèse d'ADN.
Source : Nat Biotechnol. 2007 Jun;25(6):627-9.

C. La biologie synthétique : une opportunité pour le CEA

1. Statut

Le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) est un établissement public industriel et commercial (EPIC) dans les domaines de l'énergie, la défense, des technologies de l'information et de la santé. Ce statut, EPIC, confère ainsi au CEA une souplesse pour aborder des projets de recherche fondamentale et appliquée et ce en interaction avec des industriels.

2. Facteurs clés de succès

Le CEA présente des facteurs clés de succès pour s'imposer en tant qu'acteur européen majeur dans le secteur de la biologie synthétique :

- Propriété Intellectuelle & Culture de l'Innovation : le CEA a développé une forte culture relative à l'innovation et à la valorisation, qui s'est concrétisée par la mise en place au sein de la Direction des Sciences du Vivant d'une unité de valorisation
- Gestion du risque : il est indéniable qu'en raison de la mission du CEA avec le nucléaire, la culture de la gestion du risque est omniprésente. C'est un atout majeur dans l'évaluation et la mise en place de procédures relatives à la biosûreté et à la biosécurité.

systemique mais aussi en microfluidique et en nanotechnologies, technologies support pour la biologie synthétique.

- Partenariat public / privé : le CEA a une bonne expérience du développement de partenariat entre des laboratoires de recherche et des industriels. La biologie synthétique ne peut se développer qu'avec de telles alliances.

	Forces	Faiblesses
Diagnostic interne	<ul style="list-style-type: none"> - Forte culture de l'innovation dans les autres domaines de la science de la vie - Capacité de communication - Masse critique - Culture du multidisciplinaire - Gestion du risque : grande culture, compétence - Technologie : nanobiotechnologies (puce à ADN etc ...) - Intégration récente du CNS (centre National de séquençage): augmentation de la masse critique (personnel, matériel) - Expertise réelle des acteurs du CNS dans la gestion de projets haut-Débit - Expertise d'équipe en modélisation, système biologie avec culture multidisciplinaire - Technologies existantes de brevet dans le domaine de l'évolution dirigée par contrainte 	<ul style="list-style-type: none"> - Département Sciences de la Vie plus faible (proportionnellement au DOE) - Intégration récente du CNS/CNG - Manque de management par projet - Améliorer les passerelles avec les ingénieurs - Question relative à la maîtrise des risques biosafety en biologie synthétique
	Opportunités	Menaces
Diagnostic externe	<ul style="list-style-type: none"> - Secteur en pleine explosion - Absence de grands acteurs en Europe - Besoin de la société - Marché mondial (nombreux clients) - Barrière à l'entrée élevée 	<ul style="list-style-type: none"> - Nombreux nouveaux entrants - Ne dispose pas encore de technologie propre en biologie synthétique à proprement parler - Science non mature - Règle de la propriété intellectuelle pas encore bien définie en Europe/USA - Marché mondial (avec le poids d'être présent toute de suite au niveau international)

Figure 30 : CEA, analyse succincte de type SWOT
Source : François Le Fèvre (2008)

la construction de machines biologiques. Cette équipe pourrait s'inspirer des processus itératifs de développement informatique pour créer en partenariat avec un industriel le premier organisme synthétique européen.

Un des domaines applicatifs pourrait être celui des bio raffineries, qui vise à fabriquer à partir de matériel biologique (eaux usées, végétaux) des produits chimiques initialement synthétisés à partir de la filière pétrochimique. Une analyse plus détaillée avec des experts est nécessaire pour budgétiser ce projet et l'intégrer au sein de la stratégie globale du CEA.

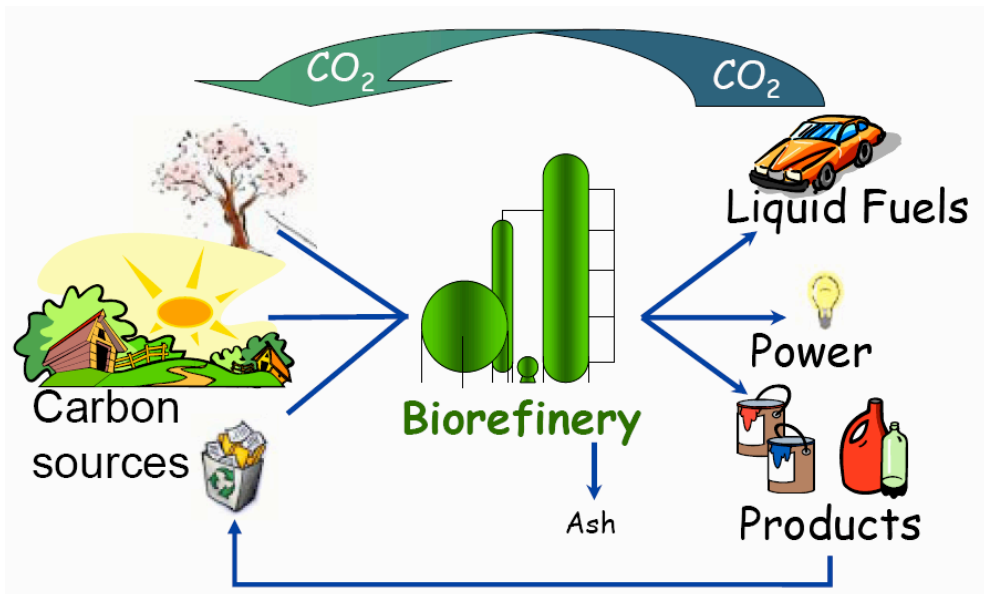


Figure 31: Concept de la bio-raffinerie.

Fabrication de bio-carburant, d'énergie (hydrogen), de produits chimiques à partir de sources de carbone (déchet, végétaux)

Source : Illustration extraite du rapport [Top Value-Added Chemicals from Biomass; Volume II—Results of Screening for Potential Candidates from Biorefinery Lignin 2007]

D. Bilan

La biologie synthétique est un domaine en pleine explosion dont les applications vont bouleverser notre économie. Les acteurs majeurs de cette industrie, les Gene Foundries et les BioSynTechs sont en train de s'organiser pour investir et contrôler ce marché. Nous espérons que ce mémoire a réussi à donner des éléments de base et des pistes de réflexions pour permettre de capturer les défis liés à ce nouveau secteur champ économique par les acteurs européens: les académiques, les investisseurs, les partenaires industriels et les futurs entrepreneurs en biologie synthétique.

De nombreuses questions restent en suspend : quel mécanisme de protection intellectuelle sera le mieux adaptée à la biologie synthétique ? quelle frontière la société imposera-t-elle aux scientifiques ? Si il est certain qu'un jour la biologie synthétique sera mature, une seule incertitude persiste : l'être humain saura-t-il utiliser à bon escient cette technologie pour relever des défis, comme le changement climatique ou à très long terme, la terraformisation.

- « Le faire avant les autres », a propos du developpement des programmes de biologie synthétique militaire
- « biofuels, a crime agaisnt humanity », Jean Ziegler, rapporteur spécial sur le droit à l'alimentation de l'ONU
- “et un jour, il y aura sûrement un catalogue de cellules autorisées et les anciennes naturelles seront interdites car elles pourront se reproduire gratuitement” Bernard Camus
- « For the first time, God has competition », Pat Booney de l'ETC
- « Le futur de la vie ne dépend pas seulement de notre capacité à comprendre et à utiliser l'ADN mais aussi de celle à créer une nouvelle forme de vie ; une vie forgée non pas par l'évolution Darwinienne mais conçue par l'intelligence humaine. » , Craig Venter

- **A,C,T,G** : Les quatre acides nucléiques qui forment les bases de l'ADN : Adénine, Guanine, Cytosine et Thymine
- **Big Four of Syn** : Les Big Four correspondent aux entreprises de type Gene Foundries qui dominent actuellement le marché : Blue Heron Biotechnology, Codon Devices, DNA2.0 et GeneArt. Cette expression est à rapprocher de « Big Four » désignant les quatre groupes d'audit les plus importants au niveau mondial : Deloitte, Ernst & Young, KPMG et PricewaterhouseCoopers.
- **bp** : Paire de bases
- **CEA** : Commissariat à l'Energie Atomique
- **CNG** : Centre national de Génotypage
- **CNS** : Centre national de séquençage
- **DOE** : Department Of Energy aux USA
- **DNA – ADN** : L'acide désoxyribonucléique (souvent abrégé en ADN [1]) est une molécule que l'on retrouve dans toutes les cellules vivantes. On dit que l'ADN est le support de l'hérédité ou de l'information génétique, car il constitue le génome des êtres vivants et se transmet en totalité ou en partie lors des processus de reproduction. L'ADN détermine la synthèse des protéines.
[http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_d%C3%A9soxyribonucl%C3%A9ique]
- **DSV** : Département des Sciences de la Vie
- **ETC** : groupe à compléter
- **Génie génétique** : Le génie génétique (ou ingénierie génétique, en anglais genetic engineering) est un ensemble de techniques, issues des biotechnologies, ayant pour objet l'utilisation des connaissances acquises en génétique pour utiliser, reproduire, ou modifier le génome des êtres vivants.
[http://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9nie_g%C3%A9n%C3%A9tique]
- **Genoscope** : <http://www.genoscope.cns.fr/>
- **In-Silico** : In silico (du latin « dans le silicium ») est une expression désignant une recherche ou un test effectué au moyen de l'outil informatique.
[http://fr.wikipedia.org/wiki/In_silico]
- **In-Vitro** : In vitro (en latin : « dans le verre ») signifie un test en tube, ou, plus généralement, en dehors de l'organisme vivant ou de la cellule. Comme beaucoup d'expériences liées à la biologie moléculaire sont effectuées en dehors des organismes ou des cellules, et comme les conditions ne représentent pas forcément les conditions intracellulaires, les résultats sont souvent mentionnés comme in vivo, in vitro, ou in silico, selon le cas. [http://fr.wikipedia.org/wiki/In_vitro]
- **In-Vivo** : In vivo (en latin : « au sein du vivant ») est une expression latine qualifiant des recherches ou des examens pratiqués sur un organisme vivant, par opposition à in vitro ou ex vivo. [http://fr.wikipedia.org/wiki/In_vivo]
- **Kbp** : kilo paires de base, 1kbp= 1000 pb
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction, méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de copier en grand nombre (avec un facteur de

son patrimoine dans une entreprise innovante à potentiel et qui, en plus de son argent, met gratuitement à disposition de l'entrepreneur, ses compétences, son expérience, ses réseaux relationnels et une partie de son temps.

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Business_Angel]

- **Private equity - Capital-investissement** : Le capital-investissement est une activité financière consistant pour un investisseur à entrer au capital de sociétés qui ont besoin de capitaux propres. Le terme de capital-investissement concerne généralement l'investissement dans des sociétés non cotées en bourse (d'où son nom de capital non coté ou de private equity en anglais en opposition au terme public). En français cela correspond aux notions de capital fermé en opposition au capital ouvert. Leveraged buyout, Venture capital, Growth capital [<http://fr.wikipedia.org/wiki/Capital-investissement>]
- **Venture capital - Capital-risque** : Les investisseurs en capital-risque apportent du capital, ainsi que leurs réseaux et expériences à la création (on parlera alors de capital d'amorçage) et aux premières phases de développement d'entreprises innovantes ou de technologies considérées comme à fort potentiel de développement et de retour sur investissement. Le terme « risque » utilisé en France n'a pas d'équivalent dans les autres pays où l'on emploie le plus souvent le terme d'opportunité (Venture capital). [<http://fr.wikipedia.org/wiki/Capital-risque>]
- **Seed money - Capital d'amorçage** : Le capital d'amorçage est le premier apport en capital d'une entreprise ; les fonds sont parfois réunis avant la création même de l'entreprise. Ces fonds sont généralement utilisés pour financer tous les frais préalables à la mise sur le marché du premier produit de la société ; frais de recherche et développement, prototype, business plan, conseils juridiques, loyers... Outre les fondateurs de la société et leurs proches, ces fonds proviennent aussi de Business angels et de l'État voire de fonds spécialisés. Les phases suivantes de développement de la société sont financées par le capital-risque. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Capital_d%27amor%C3%A7age]
- **Spin-Off** : Structure créée à la suite de l'essaimage d'une grande entreprise par ses salariés. La spin-off est une excroissance d'une grande entreprise, créée à la suite d'un essaimage en général technologique ou innovant, et qui est amenée à prendre son indépendance en contre-partie d'une participation au capital. La création de spin-off permet aux grandes entreprises de minimiser les risques liés aux investissements de recherche et développement, et permet d'attribuer à un nouveau projet une souplesse identique à celles des start-up. [<http://www.dicodunet.com/definitions/commenter-546.html>]
- **Start-up** : La Startup (ou start-up) ou jeune-pousse qui vient de l'anglais startup company est une entreprise en phase de construction qui ne s'est pas encore lancée sur le marché commercial (ou seulement à titre expérimental). Elle est en phase plus ou moins longue de développement d'un produit, d'une idée, d'une étude de marché, etc. et de recherche de partenaires professionnels, techniques ou d'échec décuplés par rapport à des entreprises traditionnelles. [<http://fr.wikipedia.org/wiki/Start-up>]

- **IP** - Integrated Project
- **PCRD** - Programmes Cadre de Recherche et Développement
- **SSA** - Strategic Support Action
- **STREP** - Specific Target Research Project

D. Autres

- ***Sui generis*** : *Sui generis* est un terme latin de droit, signifiant « de son propre genre ». C'est un problème de taxinomie juridique. Cela qualifie une situation juridique dont la singularité prévient tout classement dans une catégorie déjà répertoriée et nécessite de créer des textes spécifiques. Certains droits de propriété intellectuelle spécifiques peuvent être considérés comme *sui generis*. Dans le cadre de la protection des ressources génétiques (plantes, animaux), l'OMC, demande aux pays signataires de définir un système de droits adaptés, conforme aux intérêts et aux traditions nationaux. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Sui_generis]

4	A. Rai	Synthetic biology : caught between property rights, the Public Domain, and the Commons	03.2007
5	B. Laperche	Brevet, gene et logiciel	2003
6	Bio-Era	Genome synthesis and design futures : implications for the U.S Economy	02.2007
7	BioFab group	Engineering life : building a fab for biology	06.2006
8	biores	http://biores.free.fr	2008
9	Ersnt&Younf	Global biotech report	2007
10	ETC group	Extreme genetic engineering, an introduction to synthetic biology	01.2007
11	ETC group	http://www.etcgroup.org/	2008
12	H. Bügl	DNA synthesis and biological security, Nature biotechnology	06.2007
13	H. Bügl	A practical perspective on DNA Synthesis and biological security	12.2006
14	H. de Vriend	Constructing life: early reflections on the emerging field of synthetic biology	12.2006
15	J. de Rosnay	Biologie de synthèse : enjeux et défis pour l'humanité	12.2004
16	J. Henkel	The economics of synthetic biology	06.2007
17	J. Otero	Industrial biotech meets systems biology	01.2007
18	J. Testart	La "logique absurde" de la biologie synthétique	12.2004
19	J. Tucker et al.	The promise and Perils of Synthetic biology	05.2006
20	M. Garfinkel	Synthetic genomics, options for governance	10.2007
21	M.Alberganti	La vie inventée de toutes pièces. Le Monde	02.2008
22	M.Duvais	Technologie: 2025, vers une redefinition de la propriété intellectuelle et des brevets	01.2005
23	NEST	Synthetic Biology, Applying Engineering to Biology	2005
24	NEST	Synthetic biology, a nest pathfinder initiative	2007
25	OMPI	Source ouverte et brevets	
26	P.Marsh	The code for a successful business	01.2008
27	R. Gesteland	Synthetic genomes : technologies and impact	12.2004
28	Synbiology	An analysis of synthetic biology research in Europe and north america	10.2005
29	Web	Site de la conference 4.0 sur la biologie synthétique http://sb4.biobricks.org/field/	2008
30	Web	http://royalsociety.org/landing.asp?id=1230	
31	Web	Synthetische Biologie: masterclasses van topwetenschappers http://www.rathenau.nl/showpage.asp?steID=1&item=2492	
32	Web	Projet européen http://www.synbiosafe.eu/index.php?page=expert-interviews	
33	Web	Biologie systémique et biologie de synthèse	2004

36	Web	The Second International Conference on Synthetic Biology: Ownership, Sharing & Innovation Session http://video.google.com/videoplay?docid=1300861282697617533	
37	Web	Projet européen http://www.tessy-europe.eu/	
38	Web	Portail sur la biologie synthétique http://syntheticbiology.org/	
39	Wikipedia	Article sur la biologie synthétique http://fr.wikipedia.org/wiki/Biologie_synth%C3%A9tique	2008

Cette page est intentionnellement laissée vierge.

Amyris	2003	http://www.amyrisbiotech.com/
Gevo	2005	http://www.gevo.com/
LS9	2005	http://www.ls9.com/
Mascoma	2005	http://www.mascoma.com/
ProtoLife		http://www.protolife.net/
Synthetic Genomics	2005	http://www.syntheticgenomics.com/

Table 23 : Liste des entreprises vendant des synthétiseurs d'ADN.

Nom	Localisation
Agilent Technologies, Inc. / Life Sciences and Chemical Analysis	Palo Alto, CA
Applied Biosystems	Foster City, CA
AutoGen, Inc.	Holliston, MA
Beckman Coulter, Inc.	Fullerton, CA
Becton Dickinson and Company	Franklin Lakes, NJ
Bio-Rad Laboratories, Inc.	Hercules, CA
Bio-Synthesis Incorporated	Lewisville, TX
BioAutomation	Plano, TX
C.B.S. Scientific Company, Inc.	Del Mar, CA
CLONTECH Laboratories, Inc.	Palo Alto, CA
High Throughput Genomics, Inc. (HTG)	Tuscon, AZ
Invitrogen Corporation	Carlsbad, CA
MACHERY-NAGEL GmbH & Co. KG	Germany
Metro Automation	Irving, TX
MJ Research, Inc.	Waltham, MA

Synapse	Seattle, WA
TechniKrom, Inc.	Evanston, IL
TeleChem International, Inc.	Sunnyvale, CA

Table 24 : Liste des Gene Foundries.

Entreprise	Localisation	Site web
Alpha Dna	Montreal, Quebec, Canada	http://www.alphadna.com/
Ambion	Austin, TX	http://www.ambion.com/
Atactic Technologies Inc.	Houston, TX	http://www.atactictech.com/
ATG:Biosynthetics	Merzhausen Germany	http://www.atg-biosynthetics.com/
Baseclear	LEIDEN The Netherlands	http://www.baseclear.com/
Bio Basic Inc	Markham Ontario Canada	http://www.biobasic.com/
Bio s&t	Montreal, Quebec, Canada	http://www.biost.com/
Bio-Synthesis	Lewisville, TX	http://www.biosyn.com/
Bioclone	San Diego, CA 92126	http://www.bioclon.com/
Biolegio	Nijmegen, the Netherlands	http://www.biolegio.com/
Bioneer	Daejeon, South Korea	http://www.bioneer.com/
Bionexus	Oakland, CA USA	http://www.bionexus.net/
Biosearch	Novato CA	http://www.biosearchtech.com/
Bioserve Biotechnologies	Hyderabad, India	http://www.bioserve.com/
Biosource	Camarillo, CA	www.biosource.com
Biospring	Frankfurt Germany	http://www.biospring.de/
Blue Heron Biotechnology	BOTHELL WA	http://www.blueheronbio.com/
Chemgenes	Wilmington, MA	http://www.chemgenes.com/

Cortec DNA	Ontario, Canada	http://www.cortec.ca/
Cybergene	Stockholm, Sweden	http://www.cybergene.se/
Dharmacon inc	Chicago, IL, USA	http://www.dharmacon.com/
DNA 2.0	Menlo Park, CA, USA	http://www.dna20.com/
DNA technology	Risskov, Denmark	http://www.dna-technology.dk/
Entelechon	Regensburg Germany	http://www.entelechon.com/
Epoch Bio Labs	Missouri City, Texas	http://www.epochbiolabs.com/
Eurofins Medigenomix GmbH	Munich Germany	http://www.medigenomix.de/
Eurogenetec	Seraing, BELGIUM	http://www.eurogentec.com/
Evrogen	Moscow, Russia	http://www.evrogen.com/
febit synbio gmbh		http://www.febit-synbio.com
Fermentas	Burlington, Ontario	http://www.fermentas.com/
GeneArt	Regensburg, Germany	http://www.geneart.com/
Genelink	Hawthorne, NY	http://www.genelink.com/
Genemed Synthesis	San Antonio, TX	http://www.genemedsyn.com/
Generay Biotech	Shanghai china	http://www.generay.com.cn/
Genesynthesis	Oakland, CA USA	http://www.genesynthesis.net/
Geneworks	Hindmarsh SA Australia	http://www.geneworks.com.au/
Genosphere	Paris France	http://www.genosphere-biotech.fr/
Genscript Corporation	Piscataway, NJ	http://www.genscript.com/
Imperial Bio- Medic	India	
Inqaba Biotech	Pretoria South Africa	http://www.inqababiotec.co.za/
Integrated DNA technologies	Leuven, Belgium	http://eu.idtdna.com

MicroSynth	BALGACH, Switzerland	http://www.microsynth.ch/
Midland Certified Reagent Company	Midland, Texas	http://www.oligos.com/
Mr. Gene		http://mrgene.com/
MWG	Bangalore, India	http://www.mwg-biotech.com/
Nature Technology Corporation	Lincoln, NE	http://www.natx.com/
Picoscript Limited	Houston, Texas	http://www.picoscript.com/
Scandinavian Gene Synthesis	Scandinavian Köping	http://www.sgsdna.com/
Scinopharm	Shan-Hua, Tainan County Taiwan	http://www.scinopharm.com/
Seqwright	Houston, TX	http://www.seqwright.com/
ShineGene	Shanghai, China	http://www.synthesisgene.com/
Sigma-Genosys	The Woodlands, TX, United States	http://www.sigmaaldrich.com/Brands/Sigma_Genosys.html
Sloning BioTechnology GmbH		http://www.sloning.de/
Synthetic Genomics	La Jolla, CA	http://www.syntheticgenomics.com/
Takara Biosciences	China	
Tech Dragon Limited	Hong Kong China	http://www.techdragon.com.hk/
Topgenetech	Quebec, Canada	http://www.topgenetech.com/
Xeotron	Karlsruhe germany	
Zelinsky Institute Inc	Moscow Russia	http://www.zelinsky.com/

Adresse	11149 North Torrey Pines Road La Jolla, CA 92037	
Creation	2005	
Historique	-2008 : synthèse d'un chromosome bactérien -2007 : première transformation d'une bactérie -2006 : pas de produit commercialisé -2005 : création	
Web site	http://www.syntheticgenomics.com/	
Goals	développement et commercialisation des solutions génomiques répondant aux défis énergétiques et environnementaux majeures.	
Domaines d'activités stratégiques	(1) La conception avancée des biocarburants (2) Le développement de solutions biologiques pour augmenter la production ou les taux de récupération des hydrocarbures sous-sol (3) développer des plantes oléagineuses à haut rendement énergétique et plus résistante (4) Exploitation des organismes photosynthétiques pour la production de biocarburants directement à partir du rayonnement solaire et le dioxyde de carbone atmosphérique	
People		
Founder	J. Craig Venter, Hamilton O. Smith, Juan Enriquez	
Chairman	J. Craig Venter	
CEO	J. Craig Venter	
Chief Scientific Officer	J. Craig Venter, Hamilton O. Smith	
President	Aristides A. N. Patrinos	
chief financial officer	Chuck McBride	
vice president of business development	Fernanda Gandara	
vice president of metagenomics	Eric J. Mathur	
vice president of metabolic engineering	Stephen Picataggio	
Chiffres clés	Capital	\$30 million in venture capital
	Employé	2005: 6 to 10
	Chiffre d'affaire	2005: 0\$
Investisseurs	ces fondateurs, BP plc, Biotechonomy LLC, Draper Fisher Jurvetson, Desarrollo Consolidado de Negocios, Genting Berhad and Meteor Group LLC	
	Transaction amount (US\$ millions)	30.0
	Transaction investors	Draper Fisher Jurvetson, Biotechonomy, Alfonso Romo
Networks - Relations	Lien avec le monde académique	J. Craig Venter Institute. Massachusetts Institute of Technology
source	http://www.luxresearchinc.com/pdf/CompanyProfile_SyntheticGenomics.pdf http://www.syntheticgenomics.com/	

Liste des brevets « Synthetic Biology »

re Micropat.com avec le terme “synthetic ADJ1 biology”, interrogation dans le texte complet des brevets accessible aux US, EP, PCT, G
a patent records as well as the front page of JP documents (US data is from 1836, EP from 1978, PCT from 1978, Great Britain from 19
and French from 1981)

ent des brevets par extension

Classe	Date	Auteur	Titre
A1 A2	20071213 20080529	LEE, James, Weifu	Switchable photosystem-II designer algae for photobiological production
A2	20080515	California Insitute of Technology	MODULAR APTAMER-REGULATED RIBOZYMES
A2	20080502	TRUSTEES OF BOSTON UNIVERSITY	A TUNABLE GENETIC SWITCH FOR REGULATING GEN EXPRESSION
A2	20080403	LEE, James, Weifu	DESIGNER ORGANISMS FOR PHOTOSYNTHETIC PROD OF ETHANOL FROM CARBON DIOXIDE AND WATER
A2	20080228	PONDICHERRY BIOTECH PRIVATE LIMITED	A NOVEL METHOD FOR ASSEMBLING DNA METASEG USE AS SUBSTRATES FOR HOMOLOGOUS RECOMBIN A CELL
A2	20080214	The Regents of the University of California	BIOPOLYMER AND PROTEIN PRODUCTION USING TY SECRETION SYSTEMS OF GRAM NEGATIVE BACTERI
A1	20080103	THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA	SECRETED PROTEIN ACIDIC AND RICH IN CYSTEINE AS CHEMOTHERAPEUTIC SENSITIZERS
A2	20080124	EPIGENOMICS AG	A METHOD FOR DETERMINING THE METHYLATION R NUCLEIC ACID
A1 A1	20071220 20071101	The Brigham and Women's Hospital, Inc.	Generation of recombinant DNA by sequence-and ligation-ind cloning
A1	20071108	Colorado State University Research Foundation	BIOLOGICAL SYSTEMS INPUT-OUTPUT: RESPONSE SY AND PLANT SENTINELS
A1 A2	20071025 20071101	The MathWorks, Inc.	Block diagram explorer in a method and apparatus for integrat modeling, simulation and analysis of chemical and biological s
A2	20070809	PHARMAGIC, INC.	Nanofactory compositions and methods of making and using n
A1 A1	20070208 20070412	GAO, Xiaolian	Making nucleic acid sequences in parallel and use

vet	Classe	Date	Auteur	Titre
A1 A2 A3	C12N	20071018 20071004 20080313	BC CANCER AGENCY	Modular genomes for synthetic biology and metabolic engineering
A1 A2	C12Q C12N	20070419 20070802	BC CANCER AGENCY	Functional mutant loxP sequences and uses thereof
A1 A1	C40B C12N	20070531 20070426	J. Craig Venter Institute, Inc.	Minimal bacterial genome
A1 A2	C12Q C07K	20070524 20070426	PRECISION BIOSCIENCES	Rationally-designed meganucleases with altered sequence specificity and DNA-binding affinity
A2		20070802	CODON DEVICES, INC.	METHODS, SYSTEMS, AND APPARATUS FOR FACILITATING AND THE DESIGN OF MOLECULAR CONSTRUCTS
A1 A2	G06F G01N	20041202 20040311	Gene Network Sciences, Inc.	Systems and methods for inferring biological networks
A1 A2	C12Q	20060615 20050929	President and Fellows of Harvard College	Polynucleotide synthesis
A1 A1	G06G G06F	20060622 20060629	The MathWorks, Inc.	METHOD OF CREATING A HISTORY LIST DURING A STOCHASTIC SIMULATION OF A SYSTEM COMPRISING CHEMICAL REACTIONS
	G01N	20061227	Eppendorf Array Technologies S.A.	Method and means for detecting and/or quantifying hierarchical change of a cell in response to an external stimulus
A1	G01N	20061228	Eppendorf Array Technologies S.A.	METHOD AND MEANS FOR DETECTING AND/OR QUANTIFYING HIERARCHICAL MOLECULAR CHANGE OF A CELL IN RESPONSE TO AN EXTERNAL STIMULUS
A1 A2	G06G G05B	20070104 20070111	The MathWorks, Inc.	Method and apparatus for integrated modeling, simulation of chemical and biological systems having a sequence of reactions simulated at a reaction time determined based on reaction kinetics
A2	C12M	20070118	The Regents of the University of California	METHODS AND APPARATUS FOR CELL CULTURE AND ANALYSIS
A2	C12N	20070125	MEDICAL RESEARCH COUNCIL	COMPOSITIONS AND METHODS RELATING TO ORTHOGONAL RIBOSOME mRNA PAIRS

D. Projets de biologie synthétique financés par le FP6 de l'Europe

Table 26 : Projets de biologie synthétique financés par le FP6 de l'Europe
Financement à travers la commission européenne NEST (New and Emerging Science and Technology) Pathfinder initiative [http://www.synbiosafe.eu/index.php?page=emergence]
STREP=Specific Targeted Research Project ; CA=Coordination Action ; SSA=Specific Support Action.

Projet	Objectif	Type
BIOMODULARH2	Engineered Modular Bacterial Hydrogen Photoproduction of Hydrogen	STREP
BIONANO - SWITCH	A Biological Nanoactuator as a Molecular Switch for Biosensing	STREP
CELLCOMPUT	Biological computation built on cell communication systems	STREP
COBIOS	Engineering and Control of BIOlogical Systems: a new way to tackle complex diseases and biotechnological innovation	STREP
EMERGENCE	Setting the bases for Synthetic Biology in Europe	CA
EUROBIOSYN	A modular platform for biosynthesis of complex molecules	STREP
FuSyMEM	Functional Synthetic Membranes for GPCR based Sensing	STREP
HYBLIB	Human monoclonal antibodies from a library of hybridomas	STREP
NANOMOT	Synthetic Biomimetic Nanoengines: A Modular Platform for Engineering of Nanomechanical Actuator Building Blocks	STREP
NEONUCLEI	Self-assembly of synthetic nuclei: key modules for semibiotic	STREP
NETSENSOR	Design and Engineering of gene networks to respond to and correct alterations in signal transduction pathways.	STREP
ORTHOSOME	An orthogonal episome: An artificial genetic system based on a novel type of nucleic acids	STREP
PROBACTYS	Programmable Bacterial Catalysts	STREP
SynBioComm	Towards a European Synthetic Biology Community	SSA
SYNBIOLOGY	An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America.	SSA
SYNBIOSAFE	Safety and Ethical Aspects of Synthetic Biology	SSA
SYNTHCELLS	Approaches to the bioengineering of synthetic minimal cells	STREP
TESSY	Towards a European Strategy for Synthetic Biology	SSA

Source : Une description plus complète est disponible ici: <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/5-nect-synthetic-080507.pdf>.

Table 27 : Liste des activités Applied Life Sciences soutenues par le FP7.

Genetic engineering, transgenic organisms, recombinant proteins, biosensors	Synthetic biology & new bioengineering concepts
Chemical biology	Agriculture & food: animal husbandry, dairying, livestock raising, crop production, soil biology & cultivation, applied plant biology
Aquaculture, fisheries	Forestry, biomass production
Environmental biotechnology: bioremediation, biodegradation	Industrial biotechnology: bioreactors, industrial microbiology
Drug discovery, drug design	Biofuels, biomimetics
Biohazards, biological containment, biosafety, biosecurity	Ethics in life sciences (other than medical & health sciences)

Table 28 : Projets retenus pour « Activity 2.3: Life Sciences Biotechnology and Biochemistry for Sustainable Non-Food »

Sélection par la commission européen de 14 projets sur 67 pour un budget de 45 M€.

Acronym	Topic title	Type	Participants	SME	BE
EU-PEARLS	Biopolymers	LCP	12	2	3
ICON	Green oil	LCP	23	1	1
FORBIOPLAST	Forest products	LCP	1	7	3
OXYGREEN	Designer enzymes	LCP	14	4	3
BACSIN	Improved microbes	LCP	16	4	0
RENEWAL	Plant cell walls	LCP	23	3	2
DISCO	Lignocellulosic enz	SCP	11	3	2
LIPOYEAST	Lipic enzymes	SCP	7	2	0
ENERGY POPLAR	Energy plants	SCP	10	1	0
SYSINBIO	Improved microbes	SCP	21	3	5
TARPOL	Synthetic biology	SCP	18	3	0
AQUATERRE	Biomass supply	SCP	19	8	0
4FCROPS	Future crops	SCP	14	2	0
PROSPARE	Animal by-products	SCP	8	3	0
Total			197	46	19
Moyenne			16	3,2	1,3
Proportion			75%	18%	7%

Source : Synthèse faite à partir d'un powerpoint de Dr Piero Venturi €

E. Listes des métabolites polluants

Table 29 : Liste des 31 métabolites identifiés comme polluants majeurs

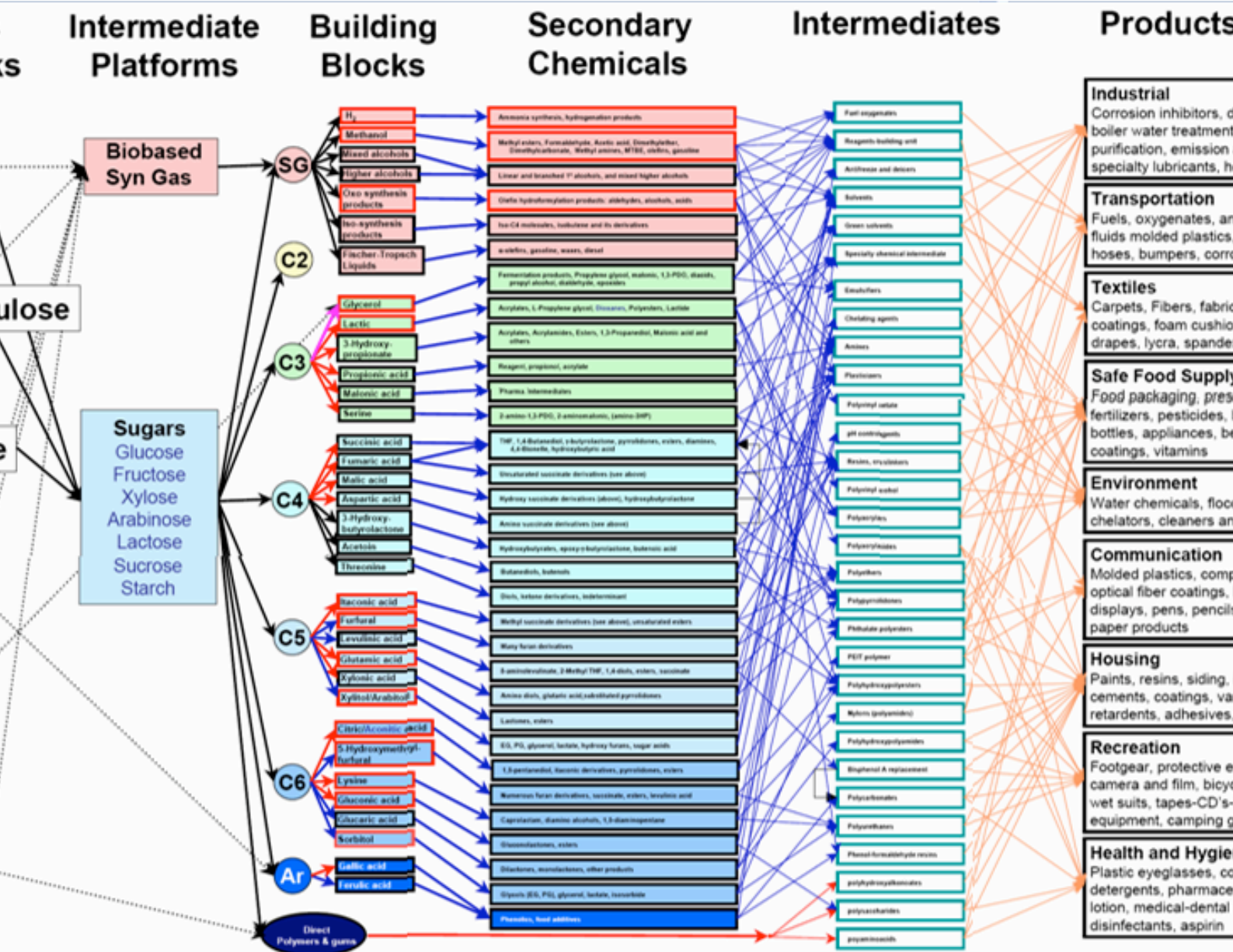
The National Waste Minimization Program cherche à définir des processus permettant d'éliminer ces produits chimiques dans les produits fabriqués et les déchets ou à les éliminer directement à la source de production.

Chemical Name & Summary Fact Sheet	CASRN	Chemical Name & Summary Fact Sheet	CASRN
1,2,4-Trichlorobenzene	120-82-1	Hexachloroethane	67-72-1
1,2,4,5-Tetrachlorobenzene	95-94-3	Methoxychlor	72-43-5
2,4,5-Trichlorophenol	95-95-4	Naphthalene	91-20-3
4-Bromophenyl phenyl ether	101-55-3	Pendimethalin	40487-42-1
Acenaphthene	83-32-9	Pentachlorobenzene	608-93-5
Acenaphthylene	208-96-8	Pentachloronitrobenzene	82-68-8
Anthracene	120-12-7	Pentachlorophenol	87-86-5
Benzo(g,h,i)perylene	191-24-2	Phenanthrene	85-01-8
Dibenzofuran	132-64-9	Lead	7439-92-1
Dioxins/Furans	1746-01-6	Pyrene	129-00-0
Endosulfan, alpha & Endosulfan, beta	959-98-8 ; 33213-65-9	Trifluralin	1582-09-8
Fluorene	86-73-7	Cadmium	7440-43-9
Heptachlor & Heptachlor epoxide	76-44-8 ; 1024-57-3	Polychlorinated Biphenyls (PCBs) ³⁴	1336-36-3
Hexachlorobenzene	118-74-1	Mercury	7439-97-6
Hexachlorobutadiene	87-68-3	Hexachlorocyclohexane, gamma	58-89-9

Source [<http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/minimize/chemlist.htm>]

F. Pipeline pour une bioraffinerie

³⁴ Une enquête effectuée par WWF sur les riverains du Rhône en mai 2008 vient de montrer que certains d'entre eux présentent des niveaux de PCB 10 fois supérieure à la norme. Les PCBs sont un promoteur du cancer, réduisent la fertilité et entraînent un développement neurologique anormal chez les enfants.



Le flux de produits issu. Analogue à celui de l'industrie pétrochimique.
 extraite du rapport [Top Value Added Chemicals From Biomass]

G. Curriculum vitae

François Le Fèvre

14 boulevard Gambetta, 94130 Nogent-sur-Marne, France

+33 (0)9 50 75 28 03 / +33 (0)6 65 60 49 28 / flf.mib@gmail.com

28 ans, marié, 1 enfant, (permis de conduire B, dégage des obligations militaires).



Expérience professionnelle

BioAnalyste - BioInformaticien au CEA (Evry, FR)

2007

Entreprise : Institut de Génomique, Commissariat à l'Energie Atomique, UMR 8030.

Mission : développement d'une plateforme logicielle dédiée à la manipulation de modèles du métabolisme.

Stagiaire à l'Institute for Computational Biomedicine (NYC, US)

05/08 2003

Stagiaire à l'Institut de Génétique et de Microbiologie (Orsay, FR)

02/08 2002

Stagiaire à l'Institut National de Recherche Agronomique (Jouy-en-Josas, FR)

06/08 2001

Intérimaire à SojaSun (Noyal, FR)

06/08 2000

Laborantin à l'Institut für Meereskunde/Forschungszentrum (Kiel/Borstel, DE)

07/08 1999

Formation

Master d'Administration des Entreprises (Institut Administration des Entreprises)

2006-2008

Magistère de Biologie et de Biotechnologie (Uni. Paris XI, mention Bien, rang 1^{er})

2000-2003

Master Informatique Appliquée à la Biologie (Uni. Versailles/Evry/Paris V, mention TB)

2000-2003

Compétences

Management	<ul style="list-style-type: none">• Gestion de projets à dominante informatique et recherche• Encadrement de stagiaires, thésards
Informatique	<ul style="list-style-type: none">• Spécialiste en Java, Google Web Toolkit, Model Driven Approach (AndroMDA)• Environnement : Eclipse, Maven, Subversion, Continuum, Linux/Windows
Biotechnologies	<ul style="list-style-type: none">• In vitro : techniques de Biologie Moléculaire, Culture cellulaire, Immunomarquages ...• In silico : banques de données (NCBI, EMBL, SwissProt, Kegg...), spécialiste BioCyc
Entrepreneuriat	<ul style="list-style-type: none">• E-learning "Innovation et Biotechnologies" (Collège de France 2007)• Participation Salon Medec Bioentrepreneur (Paris 2003/2005)• Initiation à la propriété industrielle (INPI 2003)

Publications

A complete collection of single-gene deletion mutants of *Acinetobacter baylyi* ADP1. Mol Syst Biol.- 2008
de Berardinis V, Vallenet D, Castelli V, Besnard M, Pinet A, Cruaud C, Samair S, Lechaplais C, Gyapay G, Richez C, Durot M, Kreimeyer A,
Le Fèvre F, Schächter V, Pezo V, Döring V, Scarpelli C, Médigue C, Cohen GN, Marlière P, Salanoubat M, Weissenbach J.

Cyclone: java-based querying and computing with Pathway/Genome databases. Bioinformatics.-2007

Le Fèvre F, Smidtas S, Schächter V.

Langues

Anglais : TOEIC, score 665/990 en 2002, réalisation d'un stage aux USA en 2003.

Allemand : bien compris et parlé en raison de nombreux voyages en Allemagne.

Allemand : bien compris et parlé en raison de nombreux voyages en Allemagne.

Activités

Sport : piscine, vélo et course à pied hebdomadaire en famille

Association : membre actif d'une association dédiée aux personnes âgées (camera-contact.com)

iGEM : participation au concours international de biologie synthétique du MIT, premier prix (parts.mit.edu)

Index

Entreprise	
BioSynTechs	
Amyris Biotechnologies.....	22, 31, 46
BioBricks Foundation	31, 73
Gevo	43, 59, 99
Synthetics Genomics.....	32, 43, 99
DuPont	22, 59, 63
Gene Foundries	
Blue Heron Biotechnologies	63
Codon Devices	15, 24, 31, 32, 36, 63, 89, 101
DNA2.0	15, 24, 36, 38, 89
GeneArt.....	15, 24, 27, 32, 36, 38, 40, 56, 63, 89, 101
Genencor	59, 63
Invitrogen.....	63, 99
Isthmus.....	v, 32
Mathworks	70
Pondicherry Biotech.....	70
Tate & Lyle	63
Projets européens	
SYNBIOCOMM.....	32, 33
The Synthetic Biology Engineering Research	34, 46

