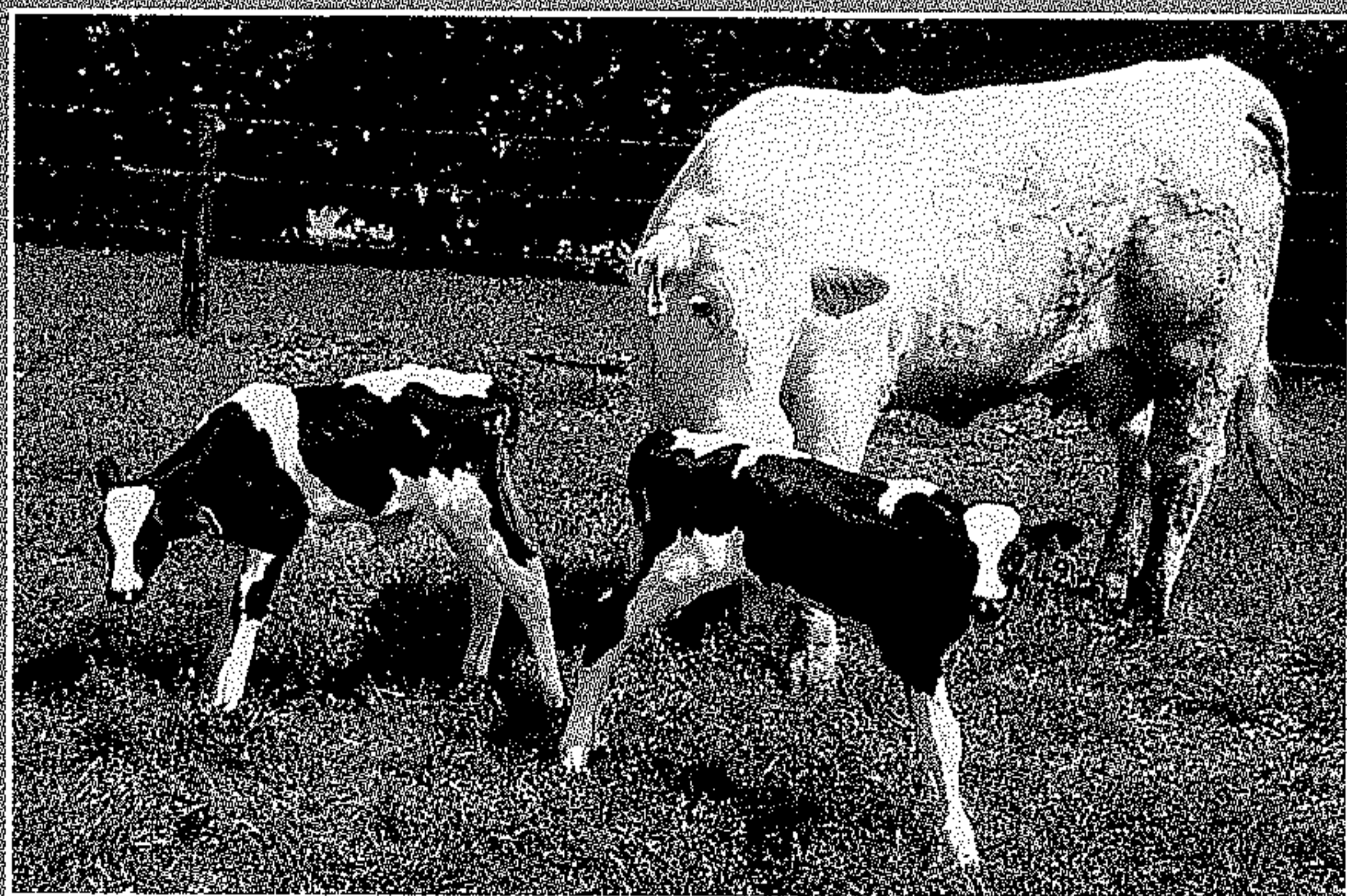
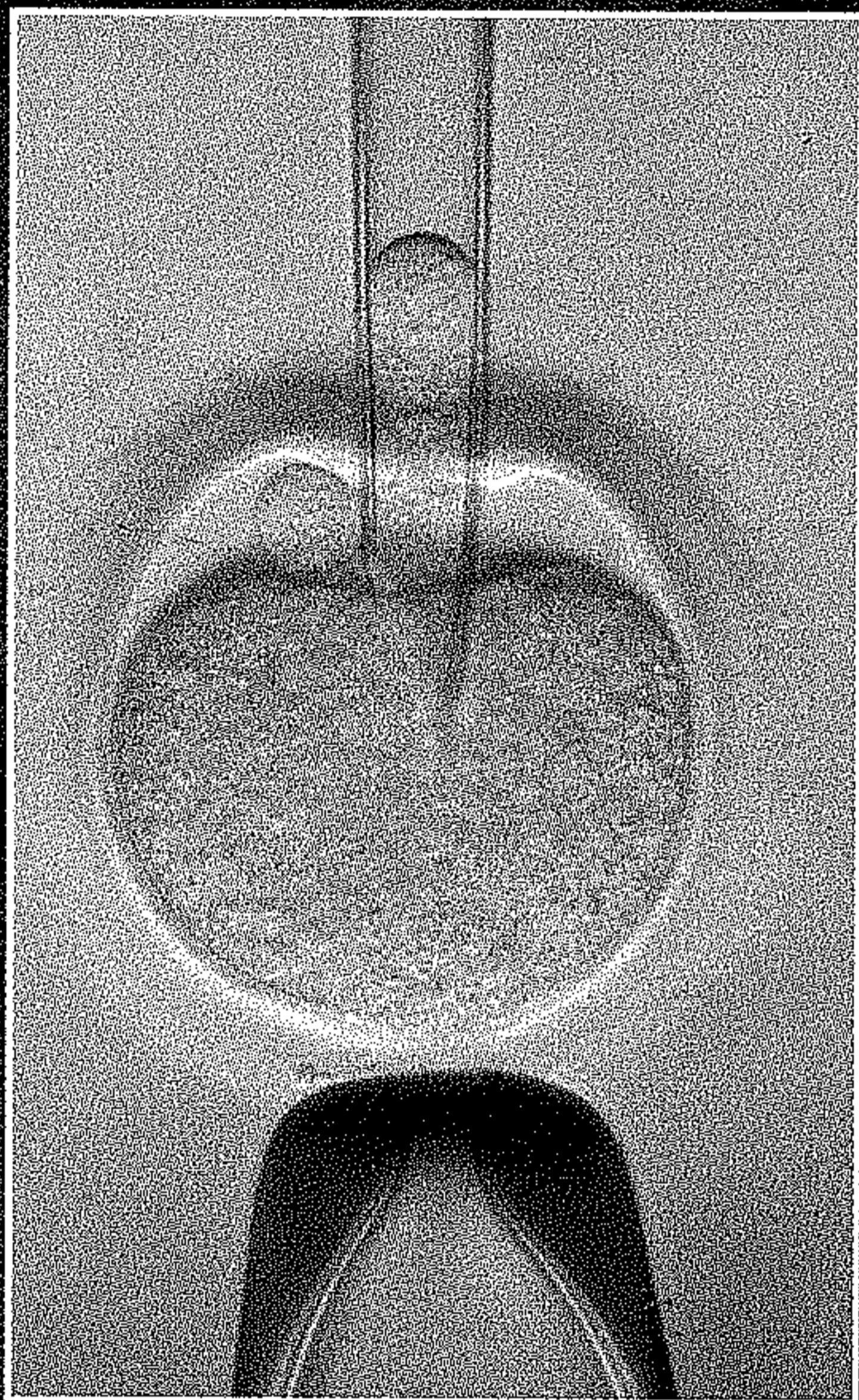


Biotechnologie

René Scriban
coordonnateur



5^e édition

Editions
TEC
& **DOC**

Table des matières

Préface	V
Liste des auteurs	VII
Avant-propos	XXXV

Partie I **Introduction**

Chapitre 1

Éléments de biochimie structurale des acides nucléiques

<i>Gérard-Fernand Cuvellier</i>	3
1. Des bases aux acides nucléiques	4
1.1. Pentoses	4
1.2. Bases azotées	4
1.2.1. Bases puriques ou purines substituées	4
1.2.2. Bases pyrimidiques ou pyrimidines modifiées	5
1.3. Nucléosides	6
1.4. Nucléotides	7
1.4.1. Nucléosides monophosphates	7
1.4.2. Nucléosides di et triphosphates	8
2. Structure primaire des acides nucléiques	8
3. Structure secondaire des ADN	9
4. Structure secondaire des ARN	12
5. Acides nucléiques et information génétique	12
5.1. Le code génétique	13
5.2. La transcription	13
5.3. La traduction	14
5.4. Réplication et réparation de l'ADN	14

Chapitre 2

Historique

<i>René Scriban</i>	17
1. Biologie et biotechnologie(s)	17
2. Biotechnologies « anciennes ou de première génération »	19
3. Biologie moléculaire, génie génétique et biotechnologies « nouvelles, de seconde génération »	20
3.1. Génétique	20
3.2. Biologie moléculaire	20
3.3. Séquençage de l'ADN et de l'ARN.....	23
3.4. Sondes nucléiques	24
3.5. Étude du génome de la levure	25
3.6. Analyse du génome de bactéries l' <i>Haemophilus influenza</i> (1,83 Mb)	25
3.7. Bases de données.....	26
3.8. Déchiffrage du génome humain	27
3.9. Résultats analytiques de la génomique.....	30
3.10. Thérapie génique	31
3.11. Gènes homéotiques	32
3.12. Empreintes génétiques.....	32
3.13. Paléogénétique	32
3.14. Transgenèse.....	33
3.15. Clonage.....	34
3.16. Résumé.....	35

Partie II

Le génie microbiologique

Chapitre 1

Le métabolisme microbien

<i>Alain Arnaud et Joseph-Pierre Guiraud</i>	45
1. Milieux de culture et échanges avec la cellule	46
1.1. Conditions de croissance.....	46
1.1.1. Besoins nutritifs	46
1.1.2. Conditions physicochimiques	47
1.1.3. Caractère extrémophile	48
1.2. Accessibilité des substrats	48
2. Métabolisme énergétique et conséquences.....	50
2.1. Rappels sur l'énergétique des réactions biochimiques	50
2.1.1. Principes de thermodynamique.....	50
2.1.2. Équilibres chimiques en solution	50
2.1.3. Potentiel électrochimique.....	51
2.2. Sources d'énergie et types trophiques.....	52
2.2.1. Phototrophie	52
2.2.2. Chimiotrophie	54
2.3. Transport et devenir des électrons : types respiratoires	55

2.3.1. Chaînes de transport d'électrons.....	55
2.3.2. Accepteurs finaux d'électrons	59
2.4. Incidence énergétique de l'aérobiose et de l'anaérobiose	61
3. Métabolisme des produits minéraux.....	62
4. Catabolisme des glucides	63
4.1. Dégradation des macromolécules glucidiques	63
4.1.1. Amidon	63
4.1.2. Cellulose	65
4.1.3. Levanes et fructanes.....	67
4.1.4. Pectine.....	67
4.1.5. Autres polyosides et hétérosides	68
4.1.6. Polysaccharides de réserve	68
4.2. Dégradation du glucose.....	68
4.2.1. La glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof (EM) ou d'Embden-Meyerhof-Parnas (EMP).....	69
4.2.2. Voie de l'hexose monophosphate (HMP) ou voie de Warburg-Dickens-Horecker	71
4.2.3. Voie du 2-céto-3-désoxygluconate ou voie d'Entner-Doudoroff.....	71
4.2.4. Fermentations dérivées de la voie de l'hexose monophosphate.....	74
4.2.5. Fermentations gluconiques	74
4.2.6. Fermentation kojique	76
4.3. Métabolisme anaérobie du pyruvate	76
4.3.1. Fermentation alcoolique.....	78
4.3.2. Fermentations homolactiques	79
4.3.3. Fermentation hétérolactique fongique	80
4.3.4. Fermentations acide mixte et butylène-glycolique	80
4.3.5. Fermentations butyriques et acétono-butyliques	81
4.3.6. Fermentations propioniques.....	82
4.3.7. Fermentation homoacétique de <i>Clostridium</i>	82
4.4. Métabolisme aérobie du pyruvate	82
4.4.1. Cycle de Krebs (cycle des acides tricarboxyliques « TCA » ou cycle citrique).....	82
4.4.2. Shunt glyoxylique	84
4.4.3. Fermentations dérivées du cycle de Krebs ou du shunt glyoxylique	84
4.5. Dégradation des autres sucres	87
4.5.1. Pentoses.....	87
4.5.2. Fructose.....	88
4.5.3. Mannose.....	88
4.5.4. Saccharose.....	88
4.5.5. Lactose et galactose	89
4.5.6. Maltose.....	90
4.5.7. Autres hexoses	90
5. Catabolisme des autres composés organiques.....	90
5.1. Lipides.....	90
5.2. Protéines	91
5.2.1. Protéolyse : protéases et peptidases	91
5.2.2. Catabolisme des acides aminés libérés	92
5.2.3. Catabolisme particulier des acides aminés aromatiques.....	94
5.2.4. « Fermentations » des germes protéolytiques.....	95
5.2.5. Catabolisme de l'urée et autres composés azotés.....	96

5.3. Les hydrocarbures	96
5.3.1. Catabolisme des hydrocarbures paraffiniques	96
5.3.2. Catabolisme des hydrocarbures et autres composés aromatiques.....	98
5.4. Les composés à 1 carbone	99
5.4.1. Méthane et méthanol.....	99
5.4.2. Méthanogénèse	102
5.5. Alcools	105
5.5.1. Éthanol	105
5.5.2. Glycérol.....	106
5.5.3. Pentitols.....	106
5.5.4. Glycols	107
5.5.5. Mannitol.....	107
5.5.6. Sorbitol.....	108
5.6. Les acides organiques.....	108
5.6.1. Formate et oxalate.....	110
5.6.2. Acétate	111
5.6.3. Glycolate	111
5.6.4. Propionate	112
5.6.5. Pyruvate	112
5.6.6. Lactate.....	113
5.6.7. Malate	113
5.6.8. Tartrate	114
5.6.9. Glutarate.....	115
5.6.10. Citrate.....	115
5.6.11. Gluconate	116
5.6.12. Acides hexuroniques	116
6. Anabolisme : production de biomasse et de métabolites	117
6.1. Production de biomasse et de protéines	117
6.1.1. Mécanisme	118
6.1.2. Applications	119
6.2. Production d'acides aminés	122
6.2.1. Synthèse des acides aminés issus du glutamate ou de l' α -cétoglutarate	122
6.2.2. Synthèse des acides aminés issus de l'aspartate.....	123
6.2.3. Synthèse de la leucine et de la valine.....	123
6.2.4. Synthèse des autres acides aminés.....	124
6.3. Biosynthèse des lipides et produits voisins	125
6.4. Biosynthèse des nucléotides.....	128
6.5. Biosynthèse des porphyrines	128
6.6. Biosynthèse des vitamines	130
6.7. Biosynthèse des polysaccharides	134
6.8. Biosynthèse des hormones	135
6.9. Biosynthèse des toxines	137
6.10. Biosynthèse des antibiotiques	139
6.10.1. β -lactames : pénicillines et céphalosporines	139
6.10.2. Antibiotiques polypeptidiques	141
6.10.3. Antibiotiques aminoglycosidiques.....	142
6.10.4. Antibiotiques macrocycliques.....	142
6.10.5. Antibiotiques quinoniques	145
6.10.6. Antibiotiques à noyaux aromatiques.....	147
6.10.7. Autres antibiotiques	148

6.11. Biosynthèse des enzymes	149
6.12. Biosynthèse d'autres produits	149
7. Métabolisme des micro-organismes extrémophiles	151
7.1. Micro-organismes concernés.....	151
7.1.1. Groupes microbiens	151
7.1.2. Types d'extrémophiles	152
7.2. Particularités métaboliques	153
7.3. Applications industrielles.....	156
7.3.1. Utilisation des micro-organismes	156
7.3.2. Utilisation des enzymes	157
8. Régulation du métabolisme microbien.....	158
8.1. Régulation du fonctionnement des enzymes.....	158
8.1.1. Systèmes de rétroinhibition.....	158
8.1.2. Systèmes d'activation	160
8.1.3. Autres mécanismes	160
8.2. Régulation de la synthèse des enzymes.....	161
8.2.1. Régulation spécifique de l'initiation de la transcription chez les bactéries	161
8.2.2. Régulation non spécifique de l'initiation de la transcription chez les bactéries	164
8.2.3. Systèmes complexes ou coordonnés chez les bactéries.....	164
8.2.4. Régulation séquentielle de l'initiation de la transcription chez les bactéries	165
8.2.5. Autres contrôles de la transcription et de la traduction chez les organismes procaryotes.....	165
8.2.6. Mécanismes de contrôle chez les autres micro-organismes	167
8.3. Importance des phénomènes de régulation	168
8.3.1. Orientation vers la production de biomasse ou d'éthanol chez la levure.....	169
8.3.2. Désensibilisation d'un système « inductible » ou « répressible »	169
8.3.3. Dérégulation des systèmes de biosynthèse rétroinhibés et réprimés	170
9. Bioconversions	171
9.1. Bioconversions des sucres.....	171
9.1.1. Production de fructose	171
9.1.2. Autres réactions de bioconversion des sucres.....	173
9.2. Bioconversions des acides aminés	173
9.2.1. Condensation stéréospécifique avec des composés chiraux	173
9.2.2. Amination réductive des acides α -cétoniques	174
9.2.3. Modification de précurseurs chiraux	175
9.2.4. Résolution de mélanges racémiques par hydrolyse de dérivés d' α -aminoacides DL.....	175
9.2.5. Cas de la lysine ; hydrolyse stéréospécifique de l' α -amino- ϵ -caprolactame.....	179
9.3. Bioconversions des stéroïdes	179
9.3.1. Réactions d'oxydation	180
9.3.2. Réactions de réduction.....	181
9.3.3. Réactions hydrolytiques.....	182
9.3.4. Autres réactions	183
9.4. Bioconversions des antibiotiques.....	185
9.4.1. Hydrolyse ou désacylation.....	185

9.4.2. Acylation.....	185
9.4.3. Autres types de bioconversions d'antibiotiques	186
9.5. Bioconversions d'autres composés	189

Chapitre 2

Cinétiques microbiennes

<i>Jean-Yves Leveau et Marielle Bouix</i>	193
1. Étude cinétique de la croissance microbienne.....	194
1.1. Bilan chimique	194
1.2. Le phénomène biologique	196
1.2.1. Les divers modes de reproduction	196
1.2.2. Les techniques d'évaluation des populations microbiennes.....	197
1.2.3. La courbe de croissance microbienne	206
1.2.4. Influence des facteurs extérieurs sur la croissance microbienne	210
1.3. Modélisation.....	213
1.3.1. Les différents types de modèles mathématiques de croissance microbienne.....	214
1.3.2. Étude de quelques modèles de croissance microbienne	215
2. Étude cinétique de la production de métabolites.....	219
2.1. Bilan chimique	219
2.2. Le phénomène biochimique	219
2.3. Modélisation.....	221
2.4. Optimisation	223
3. Étude microcinétique.....	224

Chapitre 3

Bio-ingénierie

<i>Jean-Yves Leveau et Marielle Bouix</i>	229
1. Bases microbiologiques de la conception du bioréacteur	231
2. Les transferts en fermentation	233
2.1. Le transfert d'oxygène	233
2.1.1. Rôles de l'oxygène en fermentation	233
2.1.2. Les modalités du transfert d'oxygène.....	235
2.1.3. Mesure du $KL \cdot a$	238
2.2. L'agitation des bioréacteurs.....	244
2.2.1. Les différents types d'agitation	245
2.2.2. Les agitateurs rotatifs	245
2.2.3. Calcul de la puissance consommée par un agitateur rotatif.....	250
2.3. Construction des agitateurs	259
3. Modes de conduite des bioréacteurs.....	261
3.1. Fermentation discontinue (batch).....	261
3.2. Fermentation discontinue alimentée (Fed batch)	263
3.3. Fermentation continue.....	265
3.3.1. Le fermenteur continu infiniment mélangé.....	265
3.3.2. Le fermenteur à gradient de concentration	268
3.4. Fermentation continue avec recyclage de la biomasse.....	271

4. Les différents types de bioréacteurs	275
4.1. Bioréacteurs avec agitation mécanique	276
4.2. Bioréacteurs avec agitation pneumatique (air-lift).....	281
4.3. Bioréacteurs avec agitation par pompage et recirculation : fermenteurs à jet	285
5. Les installations de fermentation.....	288
5.1. La stérilisation et le maintien de l'asepsie	289
5.1.1. La stérilisation du milieu de culture.....	290
5.1.2. Stérilisation des périphériques	291
5.1.3. Maintien de l'asepsie	291
5.2. La distribution d'air comprimé	293
5.2.1. La compression	293
5.2.2. Le traitement de l'air	294
5.2.3. La filtration stérilisante	294
5.2.4. L'évacuation des gaz sortant du bioréacteur	296
5.3. Le matériel annexe	297
5.3.1. Les vannes.....	297
5.3.2. Les pompes	299
5.3.3. Les dispositifs antimousse	300
5.4. La régulation et l'automatisation	301
5.4.1. Les variables et leurs capteurs	301
5.4.2. La régulation	306
5.4.3. L'automatisation.....	309
Conclusion	310

Partie III

Le génie enzymatique

Chapitre I

Enzymologie et biocatalyse

<i>Gérard-Fernand Cuvellier</i>	317
Introduction.....	317
1. Les enzymes : catalyseurs biologiques.....	318
1.1. Définition	318
1.2. Nature des enzymes.....	319
1.3. Le site actif des enzymes.....	319
1.4. Les cofacteurs.....	322
1.4.1. Les ions métalliques.....	322
1.4.2. Groupements prosthétiques ou coenzymes vrais	322
1.4.3. Coenzymes mobiles ou cosubstrats	322
1.4.4. Relation vitamines et coenzymes.....	322
2. Le mécanisme enzymatique : la biocatalyse	323
2.1. Enzymes et énergie d'activation	323
2.2. La biocatalyse.....	324
2.2.1. Enzyme holoprotéique	324
2.2.2. Enzymes à cofacteurs.....	325

3. Nomenclature et classification	326
3.1. Généralités.....	326
3.2. Les oxydoréductases	328
3.3. Les transférases	328
3.4. Les hydrolases	328
3.5. Les lyases	328
3.6. Les isomérases.....	328
3.7. Les ligases ou synthétases	329
4. Cinétique enzymatique	329
4.1. Activité enzymatique.....	329
4.2. Enzymes michaeliennes	330
4.2.1. Cinétique à un substrat.....	330
4.2.2. Représentations graphiques	332
4.2.3. Réactions comportant plus d'un substrat et/ou plus d'un produit.....	333
4.3. Influence de différents paramètres sur la vitesse initiale	334
4.3.1. Influence de la température.....	334
4.3.2. Influence du pH.....	335
4.3.3. Effet de la concentration en enzyme	335
4.3.4. Effet des inhibiteurs	336
4.4. Les enzymes allostériques	338
5. Développements récents	340
5.1. Enzymes modifiées et/ou artificielles	340
5.2. Les ribozymes	341
5.3. Les abzymes (anticorps catalytiques).....	341

Chapitre 2

Production des enzymes

<i>Gérard-Fernand Cuvellier, Marielle Bouix et Jean-Yves Leveau</i>	343
1. Origine végétale	343
(Gérard-Fernand Cuvellier)	
2. Origine animale	348
(Gérard-Fernand Cuvellier)	
3. Origine microbienne.....	350
(Marielle Bouix et Jean-Yves Leveau)	
3.1. Définition de l'enzyme recherchée	350
3.2. Sélection d'une souche microbienne	351
3.3. La production	357
3.3.1. Préparation de l'inoculum	358
3.3.2. Composition du milieu de culture.....	358
3.3.3. La fermentation et les équipements	359
3.4. Extraction et purification.....	360

Chapitre 3

Réacteurs enzymatiques à enzymes libres

<i>Jean Goursaud et Gérard-Fernand Cuvellier</i>	365
1. Cas de l'industrie laitière : coagulation enzymatique du lait.....	365
(Jean Goursaud)	
1.1. Propriétés générales du lait	365
1.1.1. Production du lait.....	365
1.1.2. Utilisation métabolique.....	365
1.1.3. Propriétés des protéines du lait	367
1.1.4. Le complexe micellaire : caséines – phosphate de calcium.....	373
1.1.5. Évolution du complexe micellaire dans le lait cru refroidi.....	375
1.2. Action de la présure sur le lait.....	376
1.2.1. Présure commerciale.....	376
1.2.2. Propriétés de la chymosine et de la pepsine-bovine	381
1.2.3. Coagulation du lait sous l'action de la chymosine	383
1.2.4. Mécanisme de la coagulation enzymatique du lait	383
1.3. Enzymes coagulantes d'origine fongique	385
1.3.1. Insuffisance de la production de présure	385
1.3.2. Moisissures utilisables	385
1.3.3. Propriétés technologiques de la préparation extraite de <i>Mucor</i> <i>miehei</i>	386
1.4. Protocoles technologiques.....	390
1.4.1. Adaptation du lait cru refroidi à la fromagerie	390
1.4.2. Application à la fabrication du camembert.....	394
1.4.3. Influence des enzymes coagulantes sur l'affinage	397
2. Cas des industries de l'amidon	401
(Gérard-Fernand Cuvellier)	
2.1. Introduction	401
2.2. Le substrat amidon	403
2.3. Les enzymes utilisées dans les bioréacteurs en amidonnerie.....	404
2.4. Les bioconversions dans l'industrie de l'amidon	407
3. Statistiques – Industries de l'amidon	409

Partie IV**Le génie génétique**

Alain Arnaud, Pierre Galzy et Joseph-Pierre Guiraud

Chapitre 1

Obtention et sélection de mutations**chez les micro-organismes**

	413
1. Préparation du matériel biologique	413
1.1. Obtention du clone haploïde à partir d'une souche de levure diploïde.....	414
1.1.1. Préparation de la suspension d'asques.....	414
1.1.2. Préparation de la chambre de micromanipulation	414
1.1.3. Micromanipulation.....	414
1.1.4. Préparation de la micro-aiguille.....	415

1.2. Obtention d'un clone haploïde à partir d'une souche de levure polyploïde..	415
2. Action des agents mutagènes	417
2.1. Agents physiques.....	417
2.2. Agents chimiques	418
2.3. Agents perturbant le fonctionnement du matériel génétique	420
3. Enrichissement en mutants	420
3.1. Méthode par usage d'un antibiotique (antibactérien ou antifongique)	420
3.2. Méthodes voisines utilisables, notamment pour l'enrichissement en mutants auxotrophes.....	421
3.3. Autres techniques d'enrichissement en mutants	421
3.4. Méthodes spécifiques	422
4. Criblage et isolement du mutant.....	422
4.1. Replica-plating	422
4.2. Criblage de mutants résistants à des substances toxiques	423
5. Stratégie d'amélioration par mutagenèse.....	423
5.1. Stratégie générale	423
5.2. Choix des conditions de mutagenèse	424
5.3. Choix du crible et réalisation de la mutagenèse	425
5.4. Étude de la souche obtenue	425

Chapitre 2

Recombinaison génétique chez les micro-organismes	427
1. Recombinaison génétique chez la levure	427
1.1. Techniques de croisement	428
1.1.1. Technique de Lindegren	428
1.1.2. Technique par sélection des prototrophes.....	429
1.1.3. Technique de Chen	429
1.1.4. Technique de Jakob.....	429
1.1.5. Technique de Pellecier	429
1.2. Étude des souches diploïdes	430
1.3. Étude des souches haploïdes	430
1.3.1. Étude du signe.....	430
1.3.2. Étude des facteurs de croissance.....	431
1.3.3. Étude des propriétés diverses.....	431
1.4. Principe de l'établissement des cartes factorielles.....	431
1.4.1. Ségrégation d'un couple de gènes	431
1.4.2. Ségrégation de deux couples de gènes.....	433
1.5. Calcul de la distance entre deux gènes.....	434
1.5.1. Analyse des tétrades.....	434
1.5.2. Étude des sporées	435
1.6. Calcul de la distance gène-centromère.....	436
1.6.1. Cas des espèces présentant parfois des asques à spores alignées	436
1.6.2. Cas des espèces présentant uniquement des tétrades en désordre	436
2. Recombinaison génétique chez les moisissures	438
2.1. Étude génétique des ascomycètes	438
2.2. Étude génétique des basidiomycètes	441
2.3. Étude de la recombinaison mitotique	441

3. Recombinaison génétique chez les bactéries.....	445
3.1. Transformation.....	445
3.1.1. Mise en évidence.....	445
3.1.2. Principe transformant.....	446
3.1.3. La compétence.....	446
3.1.4. Mécanisme de la transformation.....	448
3.2. Conjugaison.....	450
3.2.1. Mise en évidence.....	450
3.2.2. Les plasmides conjugatifs et le facteur F.....	451
3.2.3. Transfert chromosomique et mutation Hfr.....	451
3.2.4. Sexduction.....	454
3.3. Transduction.....	454
3.3.1. Transduction spécialisée.....	454
3.3.2. Transduction généralisée.....	456
3.3.3. Transduction abortive.....	457
3.3.4. Conversion (ou transduction) lysogénique.....	458

Chapitre 3

Croisement de protoplastes	459
1. Hybridation de cellules animales.....	459
2. Hybridation des cellules végétales.....	462
3. Hybridation des cellules de champignons.....	466
4. Hybridation de cellules bactériennes.....	468

Chapitre 4

Manipulations génétiques	471
1. Principes généraux.....	471
2. Les enzymes utilisées en génétique.....	472
2.1. Les enzymes de coupure.....	472
2.1.1. Endonucléases de restriction.....	472
2.1.2. Autres endonucléases.....	476
2.1.3. Exonucléases.....	476
2.1.4. Phosphatases alcalines.....	478
2.2. Les enzymes de synthèse.....	479
2.2.1. ADN polymérase « classiques ».....	479
2.2.2. Transcriptase réverse.....	480
2.2.3. Ligases.....	481
2.2.4. Transférase terminale.....	481
2.2.5. Autres enzymes.....	481
3. Les oligonucléotides synthétiques.....	481
3.1. Méthodes de synthèse chimique.....	481
3.2. Utilisation de quelques oligonucléotides de synthèse.....	483
3.2.1. Fragments liants synthétiques.....	483
3.2.2. ADN synthétique.....	485
4. Préparation de l'ADN à cloner.....	485
4.1. Préparation d'ADN génomique.....	486

4.2.	Préparation d'ADN complémentaire à partir d'ARN messager.....	487
4.3.	Utilisation d'ADN synthétique	487
5.	Le transfert de l'ADN étranger	488
5.1.	Les méthodes de transfert.....	488
5.2.	Les vecteurs de clonage.....	488
5.2.1.	Plasmides	489
5.2.2.	Bactériophages	500
5.2.3.	Cosmides et phasmides	504
5.2.4.	Utilisation des transposons	506
5.3.	Les cellules réceptrices.....	506
5.3.1.	Récepteurs bactériens.....	506
5.3.2.	Récepteurs eucaryotes.....	508
5.4.	Transformation ou transfection	508
5.5.	Intégration dirigée	509
6.	Analyse des clones et isolement des souches modifiées	509
6.1.	Sélection des souches transformées ou transfectées	509
6.2.	Sélection des souches recombinées portant une séquence spécifique.....	510
6.2.1.	Méthodes biochimiques	510
6.2.2.	Méthodes immunologiques.....	511
6.2.3.	Méthodes utilisant des sondes nucléiques.....	511
6.2.4.	Technique PCR	513
6.3.	Étude de l'activité biologique dans un système modèle	513
7.	Expression des facteurs transférés.....	513
7.1.	Facteurs influant sur l'expression	516
7.2.	Vecteurs d'expression.....	518
7.3.	Expression par formation de protéines mixtes	519
7.4.	Méthodes de contrôle de l'expression.....	519

Chapitre 5

Applications industrielles des techniques génétiques	521
1. Amélioration génétique par mutagenèse, sélection et utilisation de mutants.....	522
1.1. Production d'acides aminés	522
1.1.1. L-lysine	522
1.1.2. Autres acides aminés.....	524
1.2. Production d'antibiotiques	524
1.2.1. Pénicilline	525
1.2.2. Autres antibiotiques	525
1.3. Autres produits	526
2. Amélioration génétique par recombinaison naturelle	526
3. Amélioration génétique par fusion de protoplastes	527
3.1. Fusion cellulaire chez les végétaux.....	527
3.1.1. Recombinaison de l'ADN mitochondrial chez les végétaux supérieurs	527
3.1.2. Création d'hybrides interspécifiques chez les végétaux.....	527
3.2. Fusion cellulaire chez les micro-organismes	527
3.2.1. Levures et moisissures	527
3.2.2. Bactéries.....	529

3.3. Fusion de cellules animales : production d'anticorps monoclonaux	529
4. Amélioration par manipulation génétique.....	529
4.1. Production de métabolites classiques, acides aminés, antibiotiques.....	529
4.2. Enzymes	531
4.3. Production de protéines animales à intérêt médical.....	532
4.3.1. Biosynthèse de l'insuline.....	532
4.3.2. Biosynthèse de la somatostatine (SRIF)	532
4.3.3. Biosynthèse de la somatotrophine (STH)	533
4.3.4. Biosynthèse de l'interféron.....	534
4.3.5. Production de protéines virales.....	535
4.4. Autres exemples de production de peptides ou protéines	536

Partie V
**Contrôle qualité
en bio-industries**

Chapitre 1

Contrôle génétique

<i>Alain Arnaud, Pierre Galzy et Joseph-Pierre Guiraud</i>	539
1. La mutation.....	539
2. Sélection naturelle	541
3. Conséquences de la dérive génétique	543
4. Limitation de la dérive génétique	544
4.1. Conservation d'un caractère particulièrement important pour une souche ..	544
4.2. Conservation des caractères généraux d'une souche	545
5. Contrôle de la stabilité génétique	546

Chapitre 2

Contrôle microbiologique

<i>Marielle Bouix et Jean-Yves Leveau</i>	551
1. Objectifs du contrôle microbiologique.....	551
1.1. La qualité hygiénique	551
1.2. La qualité marchande	552
1.3. La rentabilité	552
2. Politique de contrôle et assurance-qualité	552
2.1. Les niveaux de contrôle.....	555
2.2. La fréquence des contrôles	555
2.3. Les paramètres à contrôler	555
2.4. Les méthodes de contrôle.....	556
3. Réalisation du contrôle	557
3.1. Le contrôle des matières premières	557
3.1.1. Avec fermentation.....	557
3.1.2. Sans fermentation.....	558

3.2. Le contrôle des levains.....	558
3.2.1. Contaminants microbiens.....	558
3.2.2. Phages	559
3.3. Contrôle de la fabrication.....	559
3.4. Contrôle des conditions de fabrication.....	560
3.5. Contrôle des produits finis	562
4. Conclusion.....	562

Partie VI

Les biotechnologies en France et dans le monde

Chapitre 1

La transgénèse dans le règne végétal : le point sur les plantes d'intérêt agronomique

<i>Georges Pelletier et Évelyne Téoulé</i>	567
1. Les méthodes de transformation.....	569
1.1. La transformation par <i>Agrobacterium</i>	569
1.1.1. Les mécanismes naturels de transfert d'ADN bactérien dans les plantes	569
1.1.2. Utilisation des agrobactéries comme vecteurs de gènes d'intérêt	571
1.1.3. La transformation <i>in vitro</i>	572
1.1.4. Transformation <i>in planta</i> par agrobactéries	574
1.2. Le transfert sans <i>Agrobacterium</i>	575
1.2.1. Préparation de l'ADN.....	575
1.2.2. Méthodes de transformation des protoplastes.....	576
1.2.3. La biolistique	577
2. Les apports de la transgénèse en amélioration des plantes	580
2.1. Amélioration de la qualité des produits.....	580
2.1.1. Le colza et la qualité de l'huile.....	580
2.1.2. La modification des protéines de réserve.....	582
2.1.3. La qualité et la maturation des fruits.....	583
2.1.4. Modification des caractéristiques des lignines	583
2.2. Les résistances aux stress biotiques	584
2.2.1. La résistance aux insectes	584
2.2.2. Les résistances aux virus.....	585
2.3. Les résistances à des herbicides	586
2.4. La modification des systèmes de reproduction	587
2.5. La « culture moléculaire » ou <i>molecular farming</i>	587
3. Gestion des variétés transgéniques.....	588
3.1. Variétés transgéniques et alimentation.....	588
3.2. Variétés transgéniques et environnement.....	589
3.2.1. Exemple de la résistance aux insectes	589
3.2.2. Exemple de la résistance aux herbicides.....	590
3.3. La réglementation.....	591
4. Conclusion.....	592

Chapitre 2

Biotechnologie et amélioration des plantes

<i>Évelyne Téoulé</i>	597
1. Les biotechnologies : l'exploitation d'aptitudes naturelles chez les végétaux	598
2. Les méthodes de clonage : préservation d'une structure génétique particulière....	600
2.1. Culture de méristèmes et aspects phytosanitaires	600
2.2. Multiplication intensive d'un génotype	601
2.3. Les potentialités de l'embryogenèse somatique	602
2.4. Les aspects techniques	603
2.4.1. Les facteurs d'environnement	603
2.4.2. Le choix d'un milieu de culture.....	604
2.4.3. La conduite de la culture.....	606
3. La multiplication non conforme : recherche de variabilité génétique.....	606
4. L'haploïdisation : un outil pour l'amélioration des plantes.....	607
4.1. Les haploïdes chez les plantes supérieures	607
4.1.1. La polyembryonie	607
4.1.2. La semigamie	608
4.1.3. La parthénogenèse et l'androgenèse <i>in situ</i>	608
4.2. La production d'haploïdes	608
4.2.1. L'hybridation interspécifique	608
4.2.2. Production d'haploïdes par agents physiques ou chimiques	609
4.2.3. Production d'haploïdes par culture <i>in vitro</i> de gamétophytes	609
4.3. L'utilisation des haploïdes en sélection	611
5. Protoplastes et hybridation somatique : une méthode pour contourner les barrières interspécifiques.....	612
5.1. Les aspects techniques	613
5.1.1. Préparation des protoplastes	613
5.1.2. Les techniques de fusion cellulaire	615
5.1.3. Sélection cellulaire des hybrides et identification des plantes hybrides somatiques.....	616
5.2. L'évolution des cellules hybrides	617
5.2.1. Évolution du noyau. Expression des gènes nucléaires.....	618
5.2.2. L'ADN extra nucléaire. Évolution des chloroplastes et des mitochondries.....	619
5.3. L'hybridation somatique et l'amélioration des plantes	619
6. Conclusion.....	621

Chapitre 3

Les biotechnologies de la reproduction animale

<i>Jacques Martal</i>	629
1. La maîtrise des cycles sexuels.....	630
1.1. Importance économique de la reproduction en élevage	630
1.2. La découverte des hormones stéroïdes.....	633
1.3. La découverte des hormones gonadotropes et de la LH RH (ou GnRH).....	633
1.4. Les cycles œstriens.....	634
1.5. Mécanismes du contrôle endocrinien des cycles sexuels.....	635

1.5.1. Chez la vache	635
1.5.2. Comparaison entre les cycles œstriens et menstruels	635
1.6. Induction et synchronisation hormonale des chaleurs et des ovulations chez les animaux de ferme	637
1.7. Augmentation du taux d'ovulation et de la taille des portées à la mise-bas par immunisation contre les stéroïdes	640
1.8. La superovulation chez les ruminants domestiques	641
2. L'insémination artificielle.....	641
2.1. Les débuts de l'insémination artificielle (IA)	641
2.2. Importance économique de l'IA	643
2.3. Les techniques d'IA selon les espèces animales.....	643
2.3.1. Généralités	643
2.3.2. La congélation des spermatozoïdes	646
2.4. IA et critères de bilan de reproduction	647
2.4.1. Généralités	647
2.4.2. Principaux critères liés à la fertilité : TG, TR-IA1, % IA3+, TR	648
2.4.3. Principaux critères liés à la fécondité : IV-V, V-If, V-Ifp, V-C1, TRF	649
2.4.4. Facteurs d'élevage impliqués dans les mauvais résultats d'IA et de reproduction	650
2.4.5. Incidence économique de l'infécondité.....	651
2.5. IA, mortalités embryonnaires et biotechnologies de la reproduction.....	652
2.6. Reproduction et progrès génétique.....	653
3. Les biotechnologies classiques de l'embryon : TE, congélation, FIV, OPU, MIV	657
3.1. Le transfert embryonnaire (TE).....	657
3.1.1. Terminologie de l'embryon.....	657
3.1.2. Importance et perspectives économiques du TE en élevage bovin...	658
3.1.3. La technologie proprement dite du TE	659
3.1.4. L'aspect sanitaire du TE.....	661
3.1.5. Les schémas de sélection génétique Moet associent superovulation et TE.....	661
3.2. La congélation des embryons	662
3.2.1. Les débuts de la congélation des embryons	662
3.2.2. Importance économique de la cryoconservation des embryons bovins.	663
3.2.3. Principes de la congélation des embryons	664
3.2.4. Techniques de congélation des embryons.....	665
3.2.5. La congélation des embryons selon les espèces animales	667
3.2.6. Perspectives de la cryoconservation des embryons animaux	668
3.3. La fécondation <i>in vitro</i> (FIV)	669
3.3.1. Les débuts de la FIV	669
3.3.2. La FIV constitue une véritable révolution biologique	670
3.3.3. Importance économique de la FIV	670
3.3.4. Importance scientifique de la FIV.....	671
3.3.5. L'OPU (Ovum pick up, ou ponction folliculaire échoguidée d'ovocytes)	672
3.3.6. La maturation ovocytaire <i>in vitro</i> (MIV).....	672
3.3.7. La capacitation <i>in vitro</i>	680
3.3.8. La fécondation <i>in vitro</i> proprement dite	682
4. Les biotechnologies embryonnaires du futur : DIV, sexage, clonage, transgénèse	686

4.1.	Importance socio-économique	686
4.2.	Le développement embryonnaire <i>in vitro</i>	686
4.2.1.	Les premiers stades de l'embryogenèse	686
4.2.2.	La totipotence des cellules embryonnaires	688
4.2.3.	Activation du génome embryonnaire.....	688
4.2.4.	Stade de blocage <i>in vitro</i> du développement embryonnaire	690
4.2.5.	Expression différentielle de gènes de l'embryon	691
4.2.6.	Morula compactée et formation du blastocyste	692
4.2.7.	Contrôle du développement embryonnaire par les facteurs de croissance (GF) et les cytokines (CYK)	693
4.2.8.	Technologie de la culture embryonnaire (DIV : Développement embryonnaire <i>in vitro</i>)	703
4.2.9.	Appréciation de la viabilité embryonnaire <i>in vitro</i>	705
4.2.10.	Le diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI)	705
4.3.	Le sexage embryonnaire.....	705
4.3.1.	Importance économique.....	705
4.3.2.	Le tri des spermatozoïdes mâles et femelles.....	705
4.3.3.	Le sexage des embryons	706
4.4.	Le clonage embryonnaire	709
4.4.1.	La gémellité naturelle	710
4.4.2.	La gémellité et la polyembryonie expérimentales	710
4.4.3.	Le clonage d'embryons par transfert de noyaux	713
4.5.	La transgénèse	732
4.5.1.	Définitions.....	732
4.5.2.	Les souris géantes transgéniques	732
4.5.3.	Importance économique, scientifique et médicale de la transgénèse	733
4.5.4.	Principe d'obtention d'un animal transgénique	734
4.5.5.	La technologie du transfert de gène	735
4.6.	Applications de la transgénèse	750
4.6.1.	La recherche fondamentale	750
4.6.2.	Création d'animaux malades, modèles de pathologie humaine	750
4.6.3.	Production de molécules à haute valeur ajoutée par des animaux domestiques transgéniques	751
4.6.4.	Amélioration potentielle des productions animales par des animaux transgéniques.....	754
5.	Conclusions et perspectives.....	756

Chapitre 4

Immuno-intervention : l'exemple de la cancérologie

<i>Claude Mawas et Daniel Olive</i>	763
1. Immuno-intervention.....	763
1.1. Historique	764
1.2. Immunologie et cancérologie	764
1.3. L'immunothérapie.....	765
2. Les antigènes associés aux tumeurs (TAA)	766
2.1. Antigènes spécifiques de tumeurs et exprimés sur différents types de tumeurs	766
2.2. Antigènes de différenciation mélanocytaire.....	768

2.3. Antigènes résultants de mutations.....	769
2.4. Antigènes normaux sur-exprimés dans les tumeurs.....	770
2.5. Antigènes viraux.....	770
2.6. Perspectives.....	771
3. Progrès dans la connaissance des cellules dendritiques, cellules professionnelles de la présentation d'antigènes : isolement, culture et chargement.....	771
4. Exemples de travaux expérimentaux conduits dans le domaine de l'immunothérapie.....	774
4.1. Cytokines recombinantes et cancérologie.....	774
4.2. Acms en immuno-intervention.....	776
4.3. Thérapeutiques ciblant des antigènes tumoraux.....	777
4.3.1. L'identification des antigènes tumoraux (1993-1995).....	778
4.3.2. Expression de MAGE-1 et 3 dans les mélanomes et cancers de la sphère ORL (1995-1996).....	778
4.3.3. Protocoles cliniques.....	778
4.3.4. Protocoles d'immunothérapie MAGE-3 HLA-2.....	779
4.3.5. Greffe de moelle osseuse allogénique et antigènes tumoraux.....	782
4.3.6. Immunité anti-leucémique.....	783
4.3.7. Analyse de l'expression d'antigènes tumoraux de la famille MAGE dans les hémopathies malignes et les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.....	785
5. Conclusions.....	788

Chapitre 5

Avenir et limites de la thérapie génique

Pascale Briand

795

1. Les stratégies de thérapies géniques.....	796
1.1. La thérapie génique <i>ex vivo</i>	796
1.2. La thérapie génique directe <i>in vivo</i>	796
2. Les vecteurs de transfert de gènes.....	797
2.1. Vecteurs viraux.....	797
2.1.1. Les vecteurs rétroviraux.....	797
2.1.2. Les vecteurs adénoviraux.....	802
2.1.3. Les vecteurs dérivés des virus associés aux adénovirus (AAV).....	804
2.1.4. Les risques potentiels d'utilisation des vecteurs viraux.....	804
2.2. Vecteurs non viraux.....	804
2.2.1. Quelques exemples de vecteurs inertes.....	805
2.2.2. Les étapes limitantes.....	806
2.3. Entre vecteurs viraux et vecteurs inertes : les virosomes.....	807
2.4. L'ADN nu transféré par des techniques physiques.....	807
2.5. Recherche et développement de nouveaux vecteurs.....	807
3. Les maladies candidates et les choix de gènes thérapeutiques.....	808
3.1. Les maladies héréditaires.....	808
3.2. Les cancers.....	808
3.3. Les maladies infectieuses.....	809
3.4. Les autres maladies.....	809
4. Les essais cliniques de thérapie génique.....	809

4.1. Quelques exemples.....	809
4.2. Les essais cliniques réalisés en France.....	811
5. L'industrie des thérapies géniques.....	811
6. Éthique et thérapie génique.....	812
7. Encadrement réglementaire des thérapies géniques en France.....	813
8. L'avenir des thérapies géniques.....	814

Chapitre 6

Des puces pour acquérir et interpréter les séquences génétiques

<i>Bruno Lacroix</i>	819
1. La bio-informatique.....	819
1.1. Un paradigme pour l'interprétation d'une séquence.....	820
1.2. L'analyse d'une séquence.....	820
1.2.1. Acquisition.....	820
1.2.2. Contrôle de qualité.....	821
1.2.3. Assemblage.....	821
1.2.4. Caractérisation.....	822
1.3. Utilisation des séquences génétiques.....	824
1.3.1. Sélection de variants.....	825
1.3.2. Exploitation de variants.....	825
2. Les puces à ADN.....	826
2.1. Principe des puces.....	826
2.2. Les puces à ADN.....	826
2.3. Les limites théoriques des puces.....	827
2.4. Les deux formats de puces.....	827
2.4.1. Les puces universelles.....	827
2.4.2. Les puces dédiées.....	828
2.5. Les principales applications des puces dédiées.....	828
2.5.1. L'analyse de l'expression des gènes.....	828
2.5.2. La détection de variants.....	829
2.5.3. Le génotypage.....	830
2.6. Les puces contre les séquenceurs ?.....	831

Chapitre 7

La restauration par voie microbiologique des sols contaminés par les polluants organiques

<i>Daniel Ballerini et Jean-Paul Vandecasteele</i>	835
1. Les sols pollués.....	835
1.1. Les types de pollution.....	835
1.2. Mécanismes d'évolution d'une pollution.....	837
1.3. Les risques.....	839
2. La microbiologie de la dégradation des polluants.....	840
2.1. Caractères spécifiques de la dégradation des hydrocarbures.....	840
2.2. Dégradation des hydrocarbures saturés.....	842
2.2.1. Micro-organismes.....	842

2.2.2. Mécanismes d'accession aux alcanes	843
2.2.3. Mécanismes d'attaque. Les oxygénases	844
2.2.4. Voies de dégradation.....	844
2.2.5. Croissance	846
2.2.6. Métabolisme anaérobie	847
2.3. Dégradation des hydrocarbures aromatiques	847
2.3.1. Dégradation aérobie des hydrocarbures monoaromatiques	849
2.3.2. Dégradation anaérobie des hydrocarbures monoaromatiques	850
2.3.3. Dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	851
2.4. Dégradation des hydrocarbures chlorés (solvants chlorés)	851
2.4.1. Dégradation aérobie	852
2.4.2. Dégradation anaérobie	853
3. La restauration des sols par voie microbiologique.....	853
3.1. Le diagnostic des sites pollués	854
3.2. L'atténuation naturelle d'une pollution	856
3.2.1. Études de laboratoire.....	857
3.2.2. Études de terrain	857
3.3. Les procédés de biorestauration	859
3.3.1. Les traitements de dépollution biologique <i>in situ</i>	861
3.3.2. Les traitements de dépollution biologique <i>ex situ</i>	864
Conclusion	

Chapitre 8

Traitement des eaux usées urbaines, des déchets industriels, gaz biogénique, biogaz	867
1. Le traitement biologique des eaux usées urbaines	867
(Arthur Iwema)	
1.1. Introduction	867
1.1.1. La complexité du substrat	867
1.1.2. La destruction plutôt que la production	868
1.1.3. Le contexte professionnel	868
1.2. Pourquoi le traitement biologique	869
1.2.1. La composition des eaux usées urbaines	869
1.2.2. L'impact du rejet des eaux usées.....	870
1.2.3. L'objectif du traitement biologique.....	871
1.3. Les mécanismes biologiques	871
1.3.1. La transformation des matières organiques	872
1.3.2. Les matières organiques résiduelles.....	873
1.3.3. Les transformations de l'azote.....	875
1.3.4. La déphosphatation	877
1.4. Les configurations des installations	877
1.4.1. Les boues activées.....	878
1.4.2. Les lits bactériens à ruissellement.....	880
1.4.3. Les lits immergés filtrants.....	881
1.5. Perspectives	881
2. Traitements biologiques des déchets industriels	884
(Jean-Michel Lebeault)	
2.1. Introduction	884

2.2. Le traitement biologique des déchets industriels : bases biologiques simplifiées	884
Génération d'énergie chez les micro-organismes	885
2.3. Les substrats	888
2.4. Traitement des déchets solides	889
2.4.1. Le compostage	889
2.4.2. La décontamination des sols	893
2.5. Traitement des effluents gazeux.....	894
2.5.1. La plupart des absorbeurs peuvent se classer en deux grandes familles.....	896
2.5.2. Procédés par adsorption	896
2.5.3. Procédés biologiques	896
2.6. Traitement des déchets liquides	901
Réacteur biologique Emulsair	901
3. Gaz naturel, « gaz biogénique », méthane « houiller fossile », biogaz.....	904
(Hervé Steenbrugge)	
3.1. Gaz naturel, méthane biogénique, méthane « fossile »	904
3.1.1. Gaz naturel	907
3.1.2. Récupération de méthane des gisements houillers.....	909
3.2. Production de biogaz.....	912
3.2.1. Processus de méthanisation.....	913
3.2.2. Éléments de conduite de la méthanisation	914
3.2.3. Technologie de la méthanisation	915
3.2.4. Utilisation et traitement du biogaz	916
3.2.5. Économie	918

Chapitre 9

Les grands axes de la recherche en biotechnologie pour l'Europe des années 90

<i>Étienne Magnien</i>	921
1. La France co-fondatrice.....	922
2. À la rencontre de l'Europe des biotechnologistes.....	923
2.1. Faire parler les chiffres.....	923
2.2. Créer la différence	924
2.2.1. Projets d'infrastructures ou de rationalisation des ressources	924
2.2.2. Initiatives propices à une réflexion stratégique commune.....	925
2.2.3. Percées technologiques	928
2.2.4. Aide à la décision et pré-validation	930
3. Quel avenir en tant que politique publique pour le continent ?.....	934
3.1. Thèmes mobilisateurs.....	934
3.2. Gestion transparente et participative	934

Chapitre 10

Brevetabilité en biotechnologie

<i>Dominique Vandergheynst</i>	939
1. Le débat	939
1.1. Une date importante	939
1.2. À l'origine, la directive se voulait une simple harmonisation technique.....	939
1.3. La dimension éthique des inventions biotechnologiques	941
1.3.1. La proposition initiale faisait une approche indirecte de la dimension éthique.....	941
1.3.2. Le surgissement de la dimension éthique au Parlement européen....	941
1.4. Le rejet de la proposition de directive initiale.....	942
1.5. Les leçons de l'échec de la proposition initiale	942
2. Le droit existant.....	943
2.1. Deux droits existent : le droit national et la convention de Munich	943
2.2. La directive changera d'abord le droit national, la CBE ensuite	944
2.3. Un droit existant vieux de trente-cinq ans.....	945
2.4. Le vivant est brevetable.....	946
2.5. Deux exemples d'inadaptation du droit actuel.....	946
2.5.1. L'exclusion de la brevetabilité des races animales et des variétés végétales.....	946
2.5.2. L'étendue de la protection conférée par un brevet sur une invention biotechnologique.....	948
3. La directive 98/44/CE	948
3.1. Les inventions brevetables	949
3.1.1. Les définitions.....	949
3.1.2. La brevetabilité de la matière biologique.....	949
3.1.3. Les exceptions à la brevetabilité	950
3.1.4. À propos de la brevetabilité du corps humain et de ses éléments.....	950
3.2. La dimension éthique	952
3.2.1. L'ordre public ou les bonnes mœurs	952
3.2.2. Le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies	953
3.3. L'étendue de la protection	954
3.3.1. La protection par brevet n'est pas limitée à la première génération de la matière biologique.....	954
3.3.2. Une première limite à l'étendue de la protection : la nécessité découlant de l'utilisation	954
3.3.3. Une deuxième limitation à l'étendue de la protection : le « privilège » de l'agriculteur et de l'obtenteur.....	954
3.4. Les licences obligatoires pour dépendance	955
3.5. Dépôt d'une matière biologique, accès à une telle matière et nouveau dépôt	955
3.6. Les dispositions finales	955
3.6.1. L'entrée en vigueur de la directive	955
3.6.2. Les rapports de la Commission européenne	956
4. Les perspectives	956
4.1. Les rapports annuels.....	956
4.2. L'internationalisation des questions liées à la brevetabilité de la biotechnologie	957

4.2.1. L'accord ADPIC.....	957
4.2.2. La convention de Rio sur la diversité biologique	958
4.3. L'accord ADPIC, la convention de Rio et la directive	959
5. Conclusion.....	959
Indications bibliographiques.....	960

Chapitre 11

Les dépôts de micro-organismes auprès d'une autorité internationale

<i>Yvonne Cerisier</i>	963
1. Les raisons d'un dépôt de micro-organisme	963
2. Statut d'autorité de dépôt – les autorités de dépôt internationales.....	964
3. Les micro-organismes susceptibles d'être acceptés en dépôt.....	965
4. Signification du dépôt d'un micro-organisme	965
5. Les étapes majeures d'un dépôt de micro-organisme	966
6. Les autorités de dépôt internationales dans le monde	967

Chapitre 12

Stratégie des sociétés de biotechnologies dans le monde et émergence de la société entrepreneuriale

<i>Pierre-Jean Raugel</i>	977
1. Variations et invariants de l'ère biotechnologique	977
2. Stratégies d'entreprises et économie professionnaliste.....	977
2.1. Schéma discontinu : biosciences, biotechnologies, bio-industries	977
2.2. Critique des concepts d'interface et de transferts de biotechnologie.....	978
2.3. Transferts de technologie et économie professionnaliste.....	980
3. Les biotechnologies dans le monde.....	981
3.1. La domination américaine.....	981
3.2. Biotechnologies américaines et européennes	982
3.3. Les États-Unis offrent le meilleur environnement entrepreneurial.....	984
3.4. La libération des forces vitales.....	984
4. Des marchés affectés par des phénomènes qui outrepassent les biotechnologies.	985
4.1. Le défi « génétique » de l'opinion publique	985
4.2. Divergences entre bioéthique américaine et européenne	986
4.3. Peur des biotechnologies ou peur de l'« horreur économique » ?	987
5. Stratégies d'entreprises de l'ère de la génomique	988
5.1. Évolution technologique des biotechnologies thérapeutiques	988
5.2. Les risques de la génomique pour l'industrie pharmaceutique.....	989
5.3. Enjeux stratégiques de la définition des produits génomiques	991
5.4. Génomiques fonctionnelles et pharmacogénomique.....	992
5.5. La collecte d'échantillons d'ADN.....	994
6. Envoi	995
Sigles utilisés	995

*Chapitre 13***La formation des ingénieurs en bio-industries**

<i>René Scriban et Gérard-Fernand Cuvellier</i>	1001
1. Spécificité des bio-industries.....	1001
2. La formation initiale.....	1002
3. Les fonctions du bio-ingénieur.....	1004

*Partie VII***Débats**

<i>René Scriban</i>	1007
---------------------------	------

Postface	1015
-----------------------	------

Index	1017
--------------------	------