Biologie Synthétique ou Ingénierie Biologique : Opportunités et Dangers

Jacques HAIECH Professeur de Biotechnologie Université de Strasbourg

Délégué scientifique AERES



Détachement dans une entreprise privée





Vice-président du conseil scientifique



Délégué national pour le programme COST



Expert cellules souches



Responsable du master Biotechnologie et Innovations



Biologie des systèmes et ingénierie biologique modifient la découverte et le développement des médicaments

Jacques Haiech, Ra

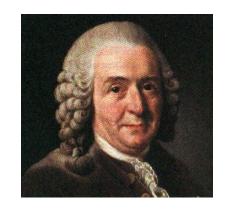
William Print Hailer Claude Kilhoffer

haiech@unistra.fr

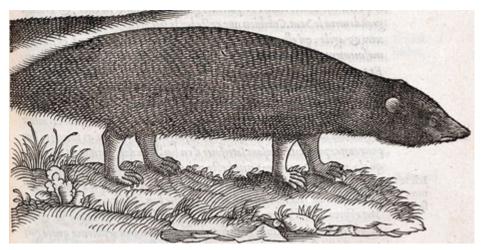
La biologie en observant Systématiser et Classifier

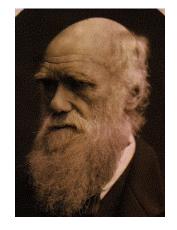


Pierre Belon 1517-1564



Carl Von Linné 1707-1778





Charles Darwin 1809-1882

La biologie en réduisant De la chimie à la Biochimie



Edouard Buchner 1860-1917



Louis Pasteur 1822-1895

Michaelis-Menten 1875-1940 1879-1960





La biologie en globalisant De la physiologie au métabolisme

William Harvey 1578-1657



Homéostasie 1850



1628



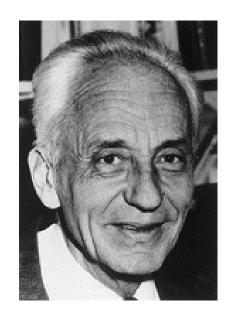
Claude Bernard 1813-1878



Hans Krebs 1900-1981

La biologie en comprenant







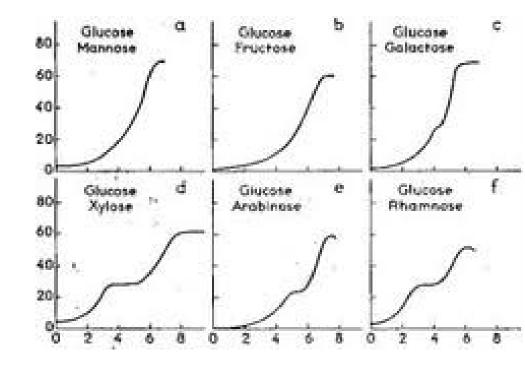
Jacques Monod 1910-1976

Jean Dausset 1916-2009 James WATSON 1928-Francis Crick 1916- 2004

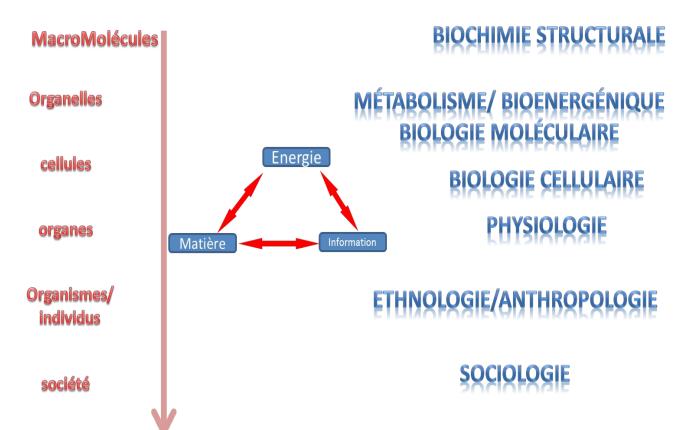




Thése de jacques Monod 1934-1941 et publication en 1942



Molécul es





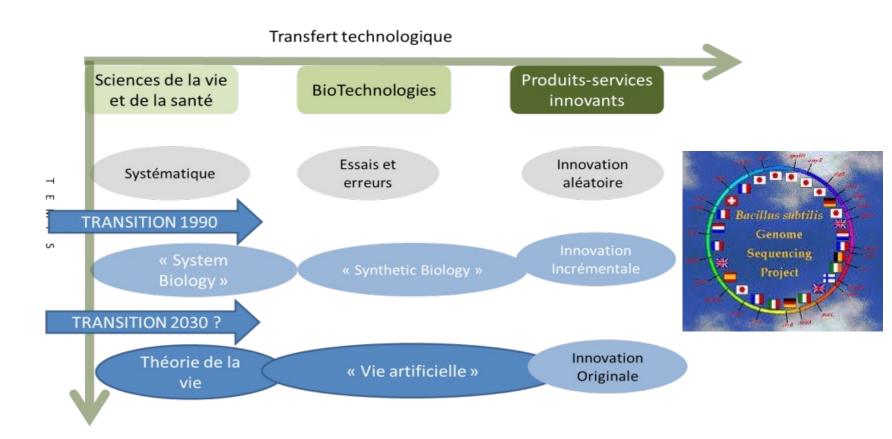
1968 **General System Theory**Ludwig von Bertalanffy

Fonctions

1942-1953 Conférences Macy McCulloch Turing Wiener

Vision temporelle et forces structurantes

Les sciences du vivant



Les -omiques

Elément	Ensemble (-ome)	Lois et structures (-omiques)	Technologie
Gène	Génome	Génomique	Séquençage, génie génétique
ARN messager (transcrit)	transcriptome	transcriptomiqu e	qPCR/ microarrays
Protéine	Protéome	Protéomique	Spectrométrie de masse
Métabolite	Métabolome	Métabolomique	Spectrométrie de masse
Interaction protéine-prot éine	Interactome	Interactomique	Immunoprécipit ation, double hybride, etc.

Biologie des systèmes, Biologie synthètique et nanobiotechnologies

Science

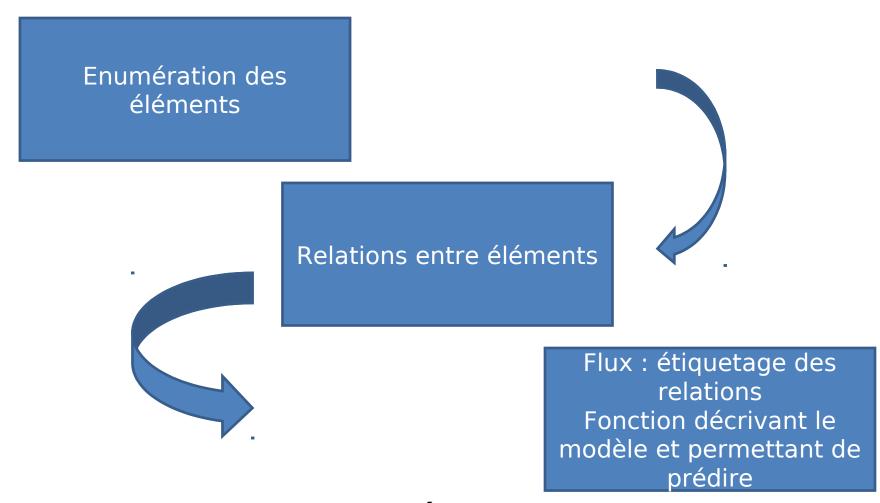
Biologie des systèmes Modéliser les systèmes vivants **Techniques**

Biologie de synthése Ingénierie Biologique Standardisation de la biotechnologie **Innovations**

Nanobiotechnologies



Construction d'un modèle prédictif



Validation avec l'expérience

В

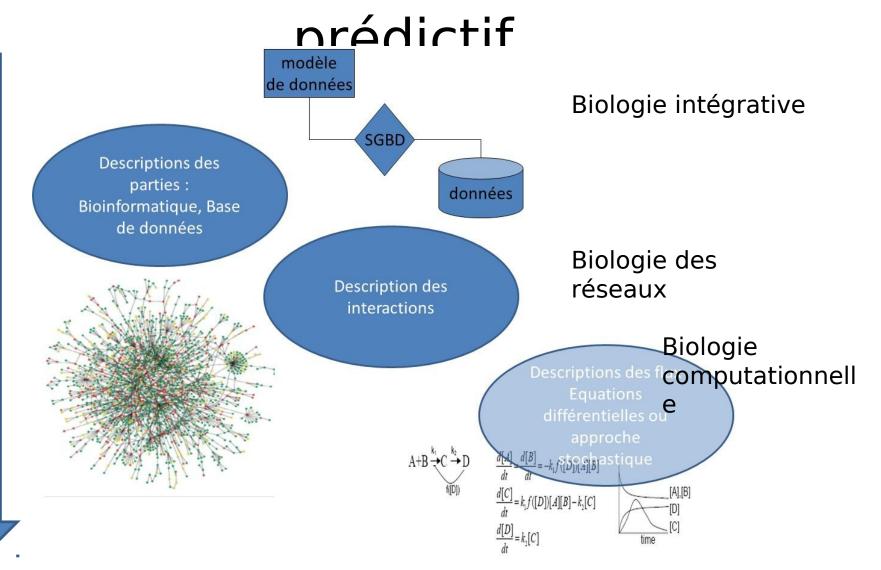
0

0

m

u

p



des banques et des bases (Première étape)

anques de données versus bases de données

banque

- fichier « à plat »
- syntaxe définie
- sémantique floue (pas de modèle explicitegestion des inconsistences
- requètes simples

4639221 bp DNA circular BCT 18-N DEFINITION Escherichia coli K-12 MG1655 complete genome.

KEYWORDS

ACCESSION

LOCUS

Escherichia coli. SOURCE ORGANISM Escherichia coli

U00096

U00096

Bacteria; Proteobacteria; gamma subdivision; Enterobac

Escherichia.

REFERENCE 1 (bases 1 to 4639221)

AUTHORS Blattner, F.R., Plunkett, G. III, Bloch, C.A., Perna, N.T. Riley, M., Collado-Vides, J., Glasner, J.D., Rode, C.K., M Gregor, J., Davis, N.W., Kirkpatrick, H.A., Goeden, M.A.,

Mau, B. and Shao, Y.

TITLE The complete genome sequence of Escherichia coli K-12

JOURNAL Science 277 (5331), 1453-1474 (1997)

MEDLINE 97426617

JOURNAL

REFERENCE 2 (bases 1 to 4639221)

AUTHORS Blattner, F.R. TITLE Direct Submission

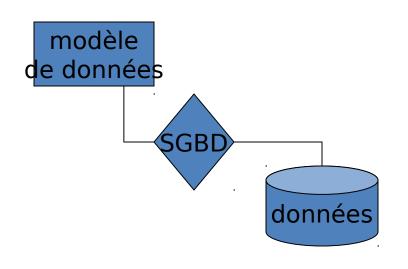
Submitted (16-JAN-1997) Guy Plunkett III, Laboratory o University of Wisconsin, 445 Henry Mall, Madison, WI 5

Email: ecoli@genetics.wisc.edu Phone: 608-262-2534 Fax

608-263-7459

base

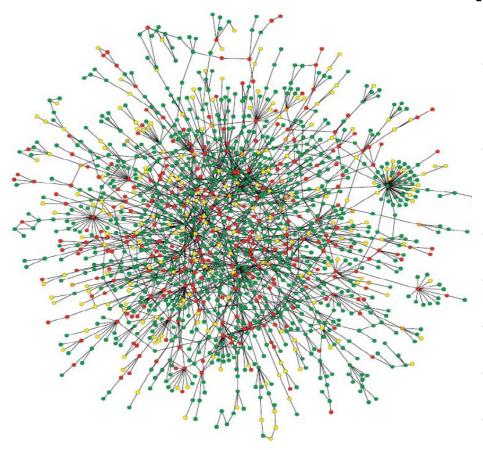
- modèle de données (données structurées,
- -ontologies)
- - existence d'un **SGBD**
 - requètes complexes



Echange

Stockage / Requetage

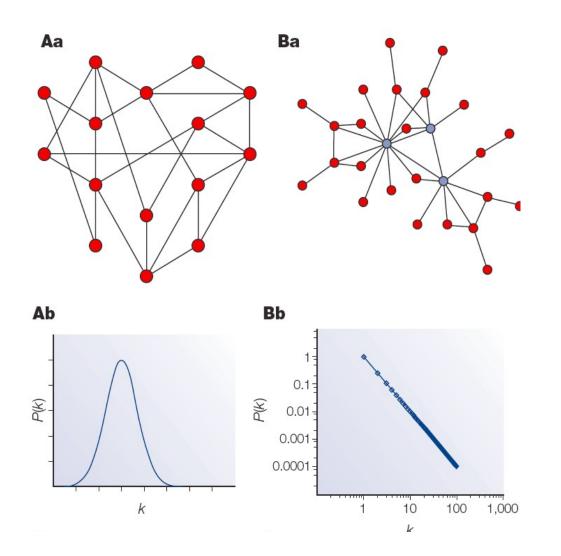
Réseaux d'interactions (2ème étape)



- Interactions protéine-protéine
- Interactions protéine-ADN
- Interactions génétiques
- Réactions métaboliques
- Module transcriptionnel
- Fouille de données
- Réseaux d'association

Il manque l'aspect cinétique

Réseaux au hasard versus réseaux sans échelle



Pour des réseaux réels, la distribution suit la loi suivante

$$P(k) \sim k^{-\gamma}$$

De tels réseaux sont dits sans échelle

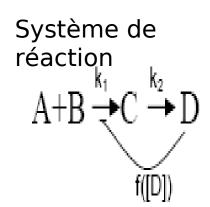
Les réseaux sans échelle sont robustes

- Les systèmes complexes (cellule, internet, réseaux sociaux) sont résistant à l'erreur d'un composant,
- La topologie du réseau joue un rôle important dans cette propriété de résistance à l'erreur
 - Même si 80 % des nœuds sont détruits, les 20 % restants maintiennent la connectivité,
- · Le réseau est vulnérable à l'attaque des hubs,
- Dans la levure, environ 20 % des gènes inactivés présentes un phénotype létal, et les protéines codées par ces gènes ont en moyenne 5 fois plus de chance de faire partie du groupe des protéines hautement connectées.

Caractéristiques de ces réseaux

- Les réseaux cellulaires sont assortives, i.e. les hubs n'interagissent pas directement entre eux.
- Les hubs sont des protéines ancestrales
- Les hubs sont des protéines avec des séquences plus conservées
- Les hubs sont les points d'attaque du réseau

Troisième étape : Modéliser les flux



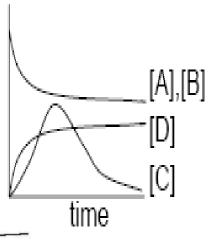
Système de réaction

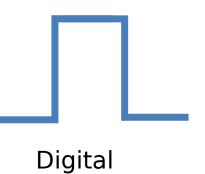
$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = -k_1 f([D])[A][B$$

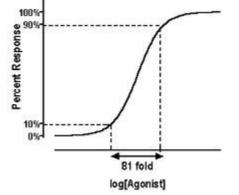
$$\frac{d[C]}{dt} = k_1 f([D])[A][B] - k_2[C]$$

$$\frac{d[D]}{dt} = k_2[C]$$

Solutions et graphes

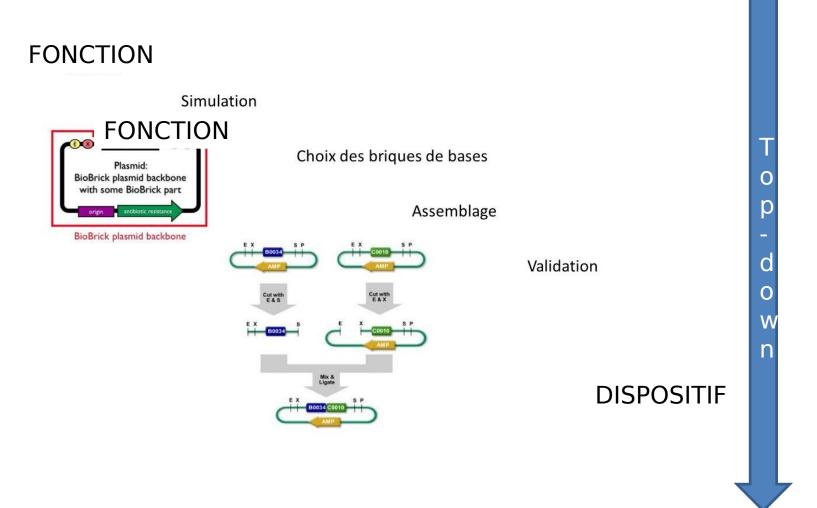






Analogique

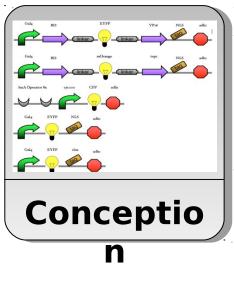
La biologie de synthèse Ingénierie Biologique (Canada)



Simulation

Synthetic biology methodology and model refinement based on microelectronic modeling tools and languages

Yves Gendrault1, Morgan Madec1, Christophe Lallement1, François Pecheux2 and Jacques Haiech3





Assemblag

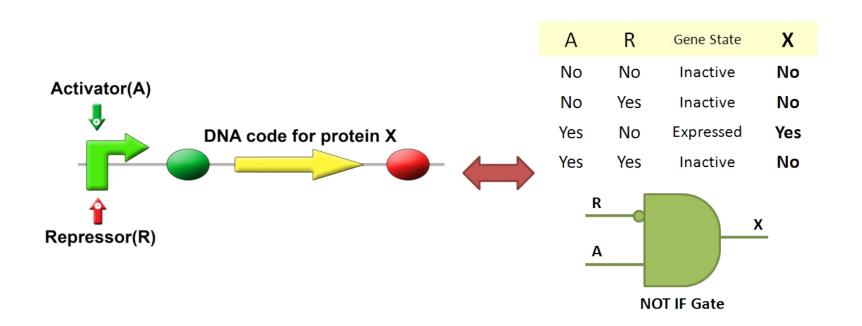
e

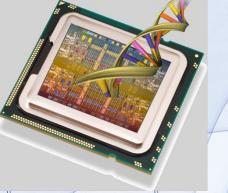




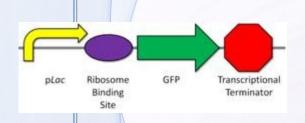
Validation

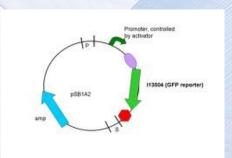
EQUIVALLENCE entre Electronique digitale et régulation génétique

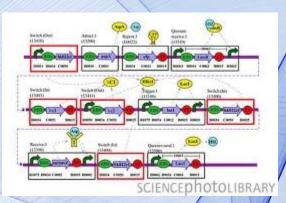




Electronique versus Biologie



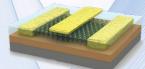




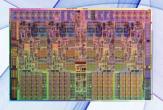
Biologie Biobrick

Device

BioSystem



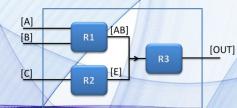




Electroniquensistor

Porte logique

Processeur



RECONNAITRE UNE CELLULE CANCÉREUSE PAR SA SIGNATURE ET LA DÉTRUIRE

Equipe Cancer et Gliome





Marie-Claude **KILHOFFER (PU)**



Jacques HAIECH (PU)



Jihu DONG (Thesis)



Maria ZENIOU (MCU



Samir MAMERI (MCU)



Marie FEVE (Thesis)



Fanny BOUSSON (Ingénieur)



Hervé CHNEIWEISS (DR CNRS) Inserm

Plasticité des cellules gliales (U 894)

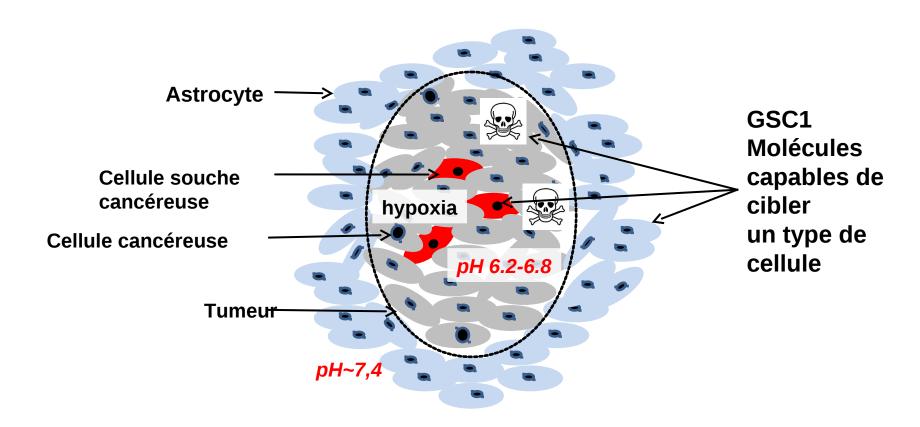


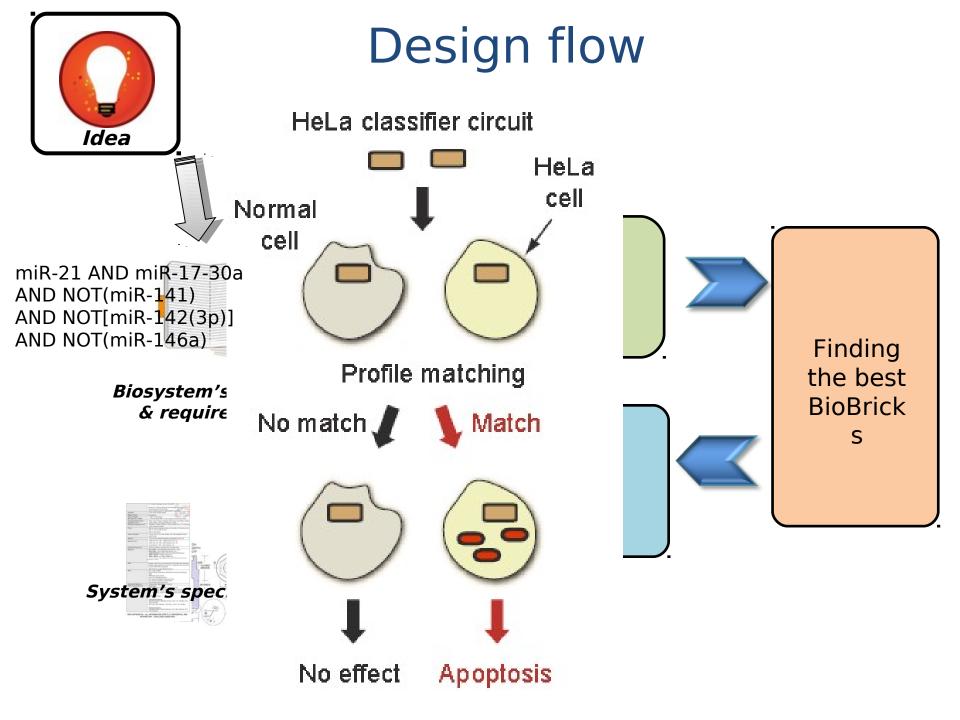
SCREENING + UMS 3240 MEGFE VALENCIA **Sophie GIORIA** Pascal VILLA **Patrick GIZZI lean-Luc GALZI**

Hétérogénéité de la tumeur

La tumeur est une sorte d'organe

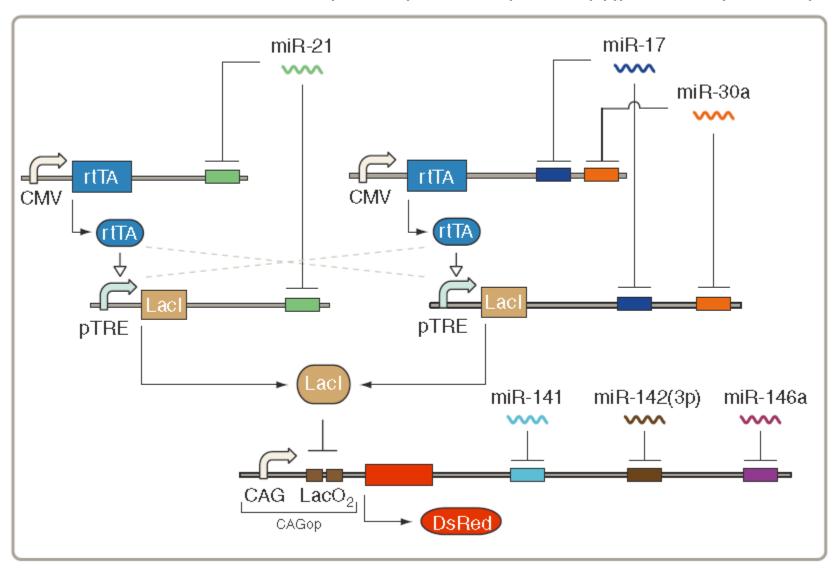
Importance du microenvironnement tumoral et intra-tumoral



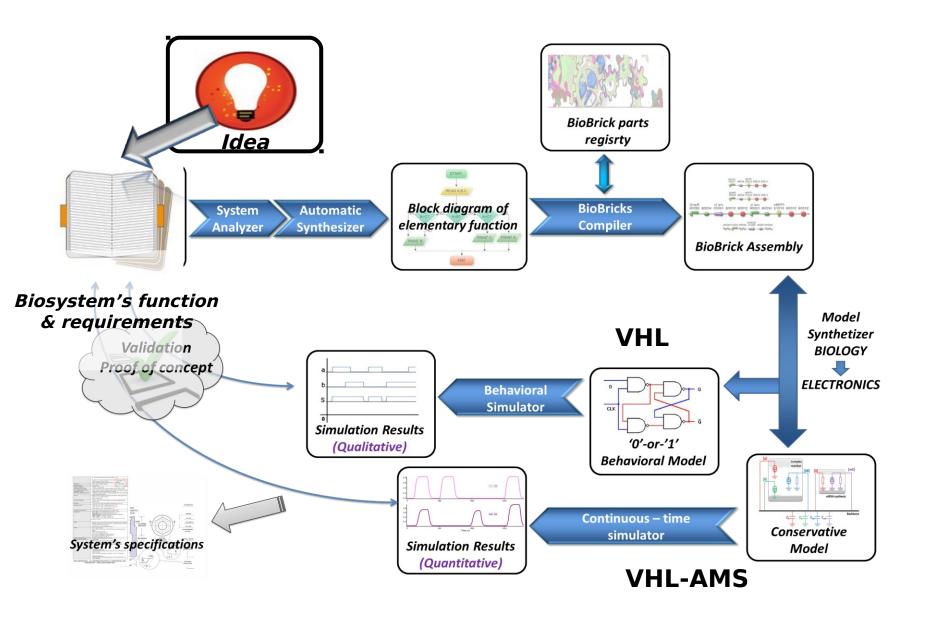


HELA Classifier: one possibility (Xie et al, Science (2011)

miR-21 AND miR-17-30a AND NOT(miR-141) AND NOT(miR-142(3p)) AND NOT(miR-146a)

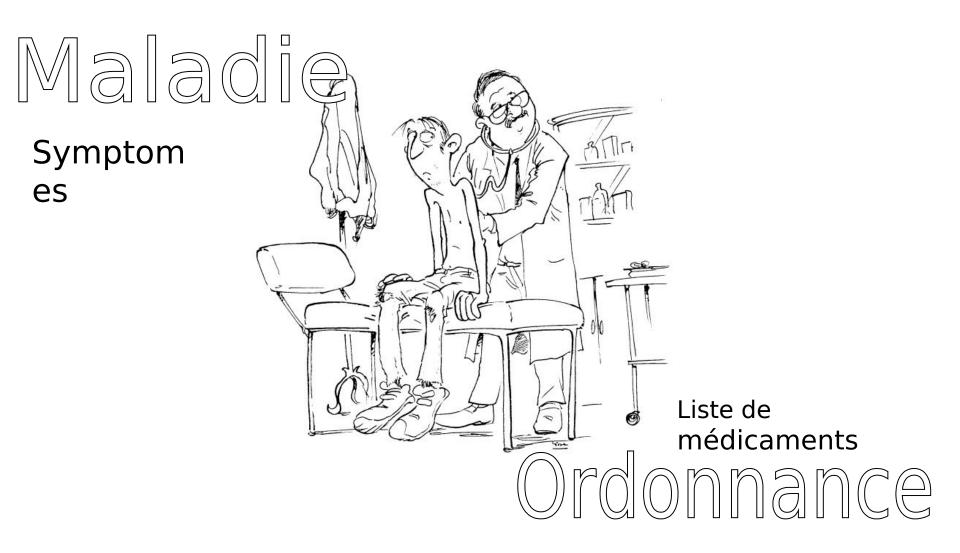


Utilisation méthodes de « flow design » pour construire des biodevices



L'ÉVOLUTION DE LA R&D DU MÉDICAMENT

Soigner sans comprendre....



.... Comprendre pour soigner

Environnement

Xénobiotique

Microbe

Art de vivre



Pharmacogénomi que

Testaremiques

individuelles

Fonds génétiques

Pharmacogénétiq ue

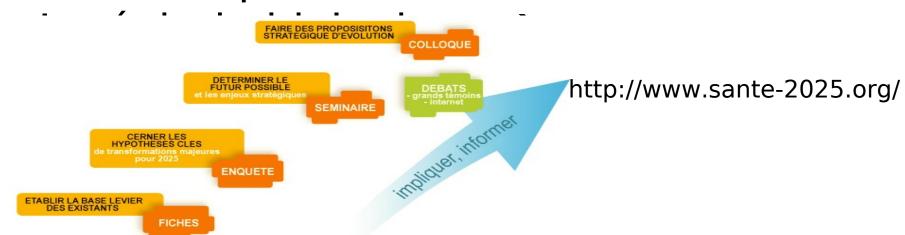
Tests génétiques

Du dogme ...

- A partir d'une pathologie et d'une cohorte de malades, identifier des cibles thérapeutiques potentielles,
- Trouver des molécules qui interférent avec cette cible,
- Si elles suppriment ou modifient les symptômes, la cible est validée.

... santé 2025

- Un réseau d'interaction en équilibre instable,
- Biologie systémique,
- Marier capteur et molécule active :



UN NOUVEL ESPACE PÉDAGOGIQUE

Apparition de nouveaux métiers

Chercheu

Ingénieur

Producteu r/Vendeur

Descriptif

Universit és

Ecoles Prof.

ce/mark

Formation par et pour la recherche

Métiers/Compéten

Mise en

rcne ces situation Formations séparées

Prédictif

Apparition de médiateurs et d'équipes

Chercheur/mgenversangenieur/producteu eur

Pédagogie projet

Un nouvel espace pédagogique

Explicatif

Principes pédagogiques

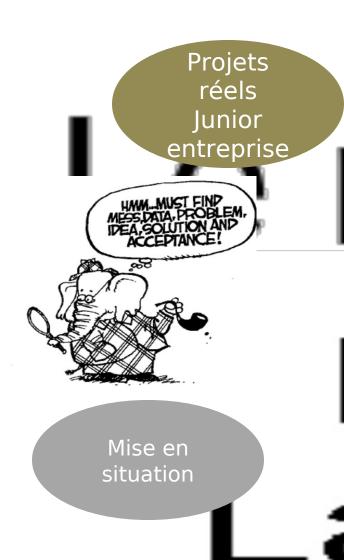
Apprentissa ge sur des cas réels Projets

Les unités d'enseigneme nt

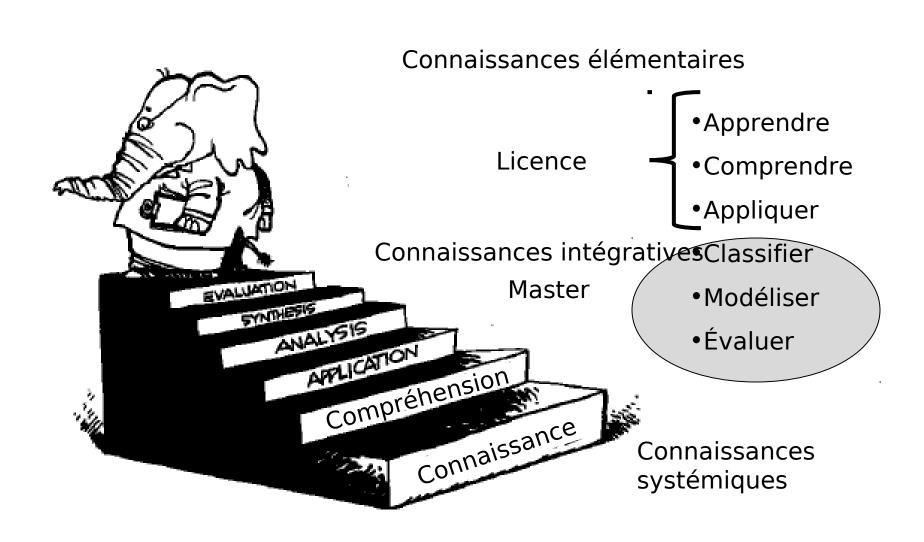
Talents Compétenc es



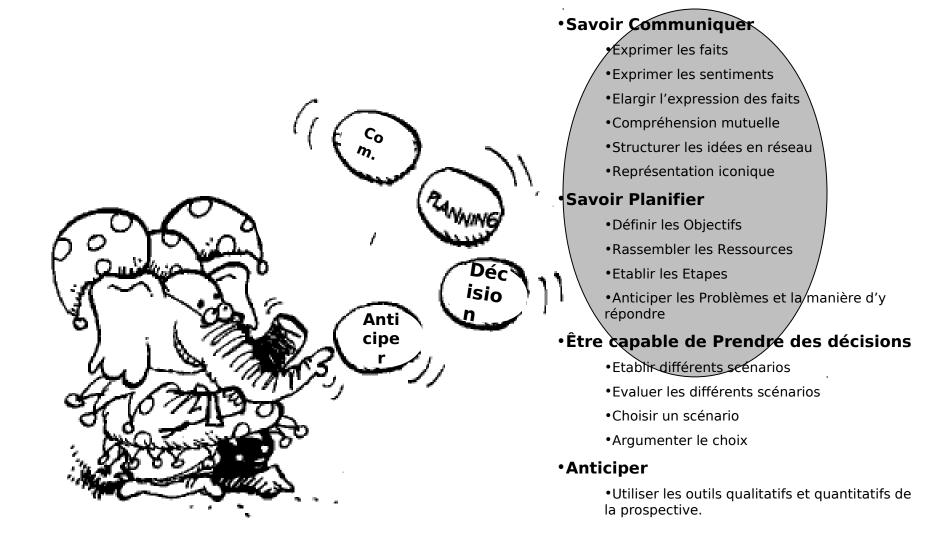
Connaissanc e de base



La hiérarchie des savoirs



Les talents nécessaires ou les compétences



Les méthodes pour Penser créatif et productif



Trouver un besoin non satisfait

Faire la chasse aux données

- •Internet, bases de données
- •Créer sa propre base de données

•Formuler le problème de manière différente de ce qui existe

- Analogie
- Mythologie
- Histoire

Élaborer des solutions

- Brain Storming
- •Utiliser une vision disciplinaire différente
- •Discuter avec des experts, vos amis, des responsables politiques, ...

·Implémenter la solution

- •Discuter avec ceux qui vont utiliser votre produit et votre solution
- •Faire l'analyse du marché
- •Sociologie/Ethnologie de la mise en place de la solution
- •Economie de la solution (Retour sur investissement)

Miveau étude Bac + 8	Chercheur / Directeur scientifique / Manager de recherche / Gestionnaire de projet	Formation tout au long de la vie			
		Compétences initiales	Compétences complémentaires		
		Connaissance des Bio-médicaments et de la Bio-production Compétences – omiques (Bioinformatique, Biologie des systèmes) Toxicologie et immuno-toxicologie Biométrie et statistiques et biologie Management de la qualité, HSE Propriété industrielle Microbiologie, Virologie Immunologie Culture cellulaire Galénique Physico-chimie, biochimie, chimie analytique Génie des procédés Pharmacologie moléculaire Ingénierie du vivant ex: génie génétique et protéique Informatique Spécialisation Connaissance Elémentaire	Mise a jour des connaissance Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances Veille scientifique et technologique Formation complémentaire Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire Transfert de technologie et business développement (POC industrielle)		
		Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Compétences d'interfaces et gestion de projet, médecine translationnelle • Compétences managériales • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue Connaissance sociale / de l'entreprise • Capacité à créer un business plan • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Droit du travail • Éthique • Compétences financières et gestion (IPO, LBO)			

Espace Pédagogique

Hiérarchie des savoirs

Systémique/ Doctorat

Intégratif/ Master

Élémentaire /

Licence Trouver un besoin non satisfait

Chasse aux données

Reformuler le problème

Elaborer des solutions

Implémenter une solution

Communiquer Planifier Décider

Anticiper

Créativité et intelligence collective

Développement des compétences

SLI SAINT-LOUIS INSTITUTE

For research, education and personalized medicine in ONCO HEMATOLOGY



Ecole de l'innovation médicale

Projet

Groupe avec biologistes intégrateurs et mathématicien physiciens

modélisateurs

Socle de connaissan Interaction avec la société

Tuteur pédagogique et Tuteur scientifique



Saint-Louis Campus

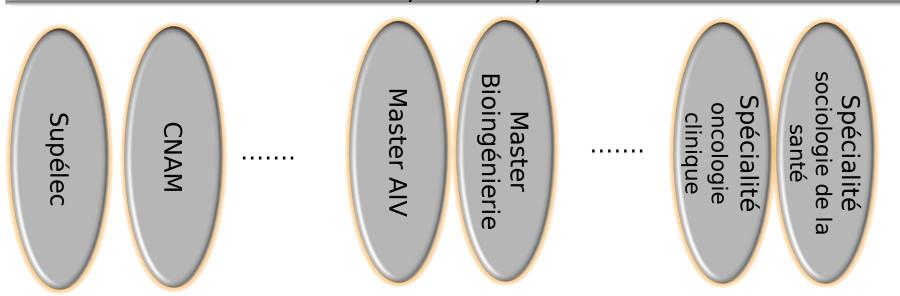






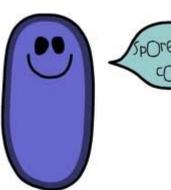
L'Ecole de l'Innovation dans PACRI

Masters et écoles d'ingénieurs(Paris V, Paris VII, Paris XI, CNAM)



Groupe d'étudiants travaillant sur une question de rupture en hémato-ocncologie

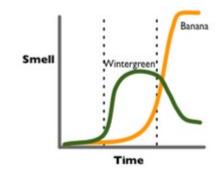






The *International Genetically* Engineered Machine (iGEM)

bacillus subtilis competition

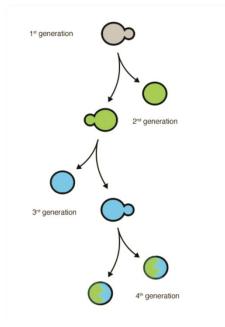






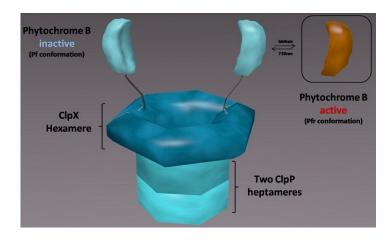
http://igem.org





ESBS_STRASBOURG 2008





ESBS_STRASBOURG 2010

Biologie de Synthèse/ Ingénierie Biologique

Faculté de Pharmacie Strasbourg





C. Lallement **PU ENSPS**



M. Madec MCU ENSPS



J. Haiech PU







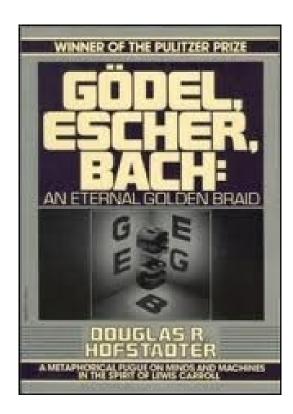


Y. Gendraux Thèse ENSPS

Perspectives

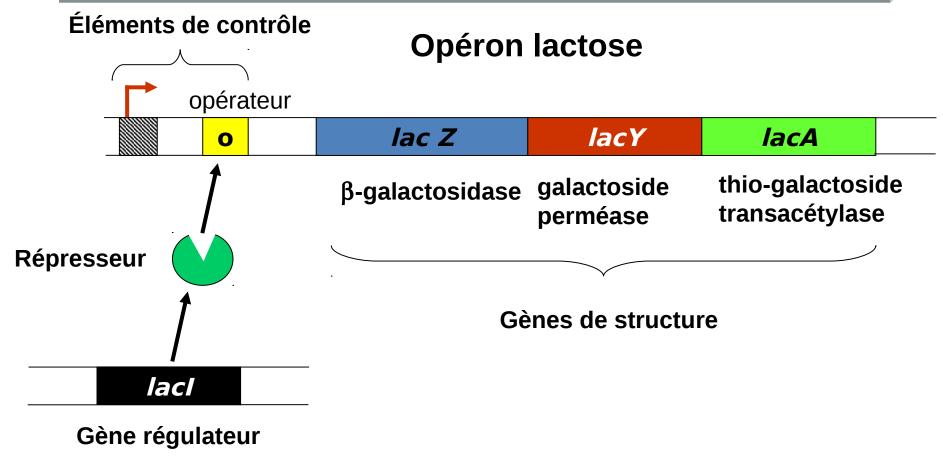
- Réussir le passage vers les médicaments/thérapies du futur,
- Anticiper les régulations à mettre en œuvre pour valider ces nouveaux produits tout en gardant un haut niveau de sécurité,
- Dynamiser l'innovation pédagogique nécessaire pour accompagner les nouveaux cursus à mettre en œuvre.





Définition d'un opéron

Unité d'expression et de régulation des gènes bactériens constituée de gènes de structure et d'éléments de contrôle reconnus par le ou les produits des gènes régulateurs



Fonctionnement de l'opéron lactose lactose laci lac Z lacY lacA Transcription en un ARN polycistronique β -galactosidase galactoside thio-galactoside transacétylase perméase + lactose laci lac Z lacY **lacA** 0 Lactose = inducteur Coopérativité