

Bio Avenir : bilan à mi-parcours

En novembre 1991, Rhône-Poulenc, associé à de grands organismes de recherche (CEA, CNRS, Inra, Inserm, Institut Pasteur) lançait le programme de recherche Bio Avenir avec le soutien des ministères de la Recherche et de l'Industrie. Trois ans après son lancement, Bio Avenir tient les promesses de ses ambitions initiales (cf. dans *L'Actualité Chimique*, 1993, 4, p. 21-23 : un premier bilan). Au cours de quatre journées scientifiques (22-25 novembre 1994) réunissant l'ensemble des chercheurs participant au programme, les résultats obtenus ont été analysés. Nous rapportons ci-après quelques informations recueillies à cette occasion. Nous remercions le professeur Pierre Potier de nous avoir autorisé à publier les conclusions qu'il a présentées au terme de ces journées.

R. H.

Le programme Bio Avenir

Ce programme comporte quatre volets :

- L'objectif essentiel du programme **Méthodologie** est de développer des techniques pouvant être communes à trois domaines d'applications : agro, santé et chimie.

- Dans le cadre du programme **Santé humaine**, l'objectif est de mettre au point de nouvelles solutions thérapeutiques (médicaments ou thérapie génique) pour certains types de cancers, des maladies liées à la dégénérescence du système nerveux central et l'athérosclérose.

- Les objectifs du programme **Agriculture** sont d'identifier et de développer des produits spécifiques et actifs à faible dose, de mettre au point des plantes génétiquement modifiées utiles pour l'agriculteur et le consommateur et d'analyser les génomes des cultures.

- Dans le cadre du programme **Biochimie**, on cherche à mettre au point des techniques de catalyse enzymatique et à utiliser des micro-organismes industriels.

Chaque volet est suivi par un comité scientifique constitué de responsables de recherche de Rhône-Poulenc et de personnalités scientifiques des organismes publics. A ces comités sont associés un comité de suivi scientifique et technique pour l'ensemble du programme et un comité administratif et financier.

Le budget sur 5 ans est de 1820 MF dont 1 000 MF à la charge de Rhône-

Poulenc, 610 de l'État et 210 des laboratoires publics.

A mi-parcours, un premier bilan peut être dressé sur la base de quelques chiffres.

- Cinq laboratoires ou équipes «mixtes» associant Rhône-Poulenc et le CNRS, l'Inra, le CEA ont été créés ou renforcés. L'objectif initial de 500 personnes (chercheurs, ingénieurs et techniciens) est dépassé et 140 jeunes thésards et postdoctorants ont été formés en 1994 dans le cadre de Bio Avenir.

- La communauté scientifique ainsi créée jouit d'une dynamique exceptionnelle qui se traduit aussi bien dans la qualité et le nombre des résultats scientifiques fondamentaux (environ 110 publications dans des revues internationales et 90 communications), que dans le nombre de brevets (près de 100).

Quelques résultats marquants

Dans le domaine du cancer, il a été démontré qu'une protéine, dite Grb2, contrôlant l'activité de l'oncogène RAS, existe sous une autre forme, dite Grb3-3, qui semble capable de déclencher le programme de mort cellulaire. On peut penser qu'un déséquilibre entre ces deux formes pourrait être à l'origine de plusieurs pathologies autres que le cancer.

Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, et notamment de l'athé-

rosclérose, il a été montré que des souris transgéniques surexprimant les apolipoprotéines (apoA1 ou apoA1V) impliquées dans le transport inverse du cholestérol, sont protégées contre l'athérosclérose. Ce programme a aussi permis de créer les premiers lapins transgéniques qui ouvrent de nouvelles voies de recherches.

Dans le domaine végétal, de nouvelles cibles biochimiques ont été identifiées, telles que les voies de biosynthèses d'éléments essentiels (acides aminés, lipides) à la survie de la plante ou du parasite ciblé. Ces voies offrent des cibles spécifiques pour les produits de protection des cultures.

L'élucidation des voies de biosynthèse des pristinamycines (antibiotiques) permet d'optimiser la synthèse et de mettre au point de nouveaux analogues.

Dans le domaine du ciblage métabolique, cinq formes de cytochrome P450, enzymes du foie humain, ont été transférées dans la levure. Ce système permet de produire ces enzymes en quantité suffisante pour étudier in vitro le métabolisme de nouveaux produits pharmaceutiques.

Un exemple de biocatalyse

Synthèse des intermédiaires du nylon 6 et du nylon 6.6

Dans une première partie du programme Bio Avenir sur la biocatalyse, les objectifs poursuivis ont été prin-

Témoignages

La biotechnologie à l'aube du 3e millénaire

«Le nom donné au programme mené en collaboration entre la société Rhône-Poulenc et la puissance publique claque comme un étendard et vaut profession de foi : Bio Avenir, l'avenir dans le domaine des techniques du vivant, c'est-à-dire des biotechnologies. Et, de fait, toutes disciplines confondues, le domaine des biotechnologies est l'un de ceux qui caractérise le mieux ce tournant du millénaire sur le plan scientifique et technique...»

«La prochaine décennie sera à l'évidence marquée par une progression impétueuse des connaissances sur les mécanismes des maladies, et sur la possibilité d'en prédire le risque. Cependant, pendant un temps, la médecine ne saura pas bien traiter ces maladies qu'elle comprend et qu'elle sait prévoir, créant à l'évidence un bouleversement dans les pratiques médicales et dans les rapports médecins-malades. C'est certainement un défi redoutable pour une entreprise comme Rhône-Poulenc de s'efforcer que soient abrégés ces temps où le médecin saura, le plus souvent, mais restera encore impuissant à prévenir ou à guérir ! Une mobilisation des énergies est nécessaire pour que le pouvoir de soigner accompagne, ou au moins

succède rapidement à la compréhension des mécanismes des maladies et de leurs bases génétiques. Une telle ambition justifie amplement le lancement de grands programmes coopératifs dont on peut espérer que Bio Avenir ne soit qu'un des premiers exemples».

Prof. Axel Kahn

• Institut Cochin de génétique moléculaire, U 129, Inserm, 24 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

Métalloenzymes et systèmes chimiques modèles

«Les progrès considérables réalisés ces dernières années, à la fois au niveau biologique dans l'expression hétérologue et la purification des protéines et au niveau spectroscopique et chimique dans l'étude des sites actifs des enzymes et leur modélisation, ont permis la détermination de la structure et du fonctionnement détaillé de toute une série de métalloenzymes. Certaines de ces métalloenzymes comme la cyclooxygénase ou les cytochromes P450 jouent un rôle clé en pharmacologie».

«Ces progrès récents, ainsi que les perspectives qu'ils ouvrent, sont illustrés par deux exemples :

• Le premier concerne les cytochromes P450 humains responsables du métabolisme des médicaments mais aussi l'apparition d'effets secondaires toxiques de

certaines médicaments. La compréhension du fonctionnement moléculaire de ces enzymes a récemment débouché sur la mise au point de systèmes biotechnologiques (P450s exprimés sous forme catalytiquement active dans la levure) et chimiques (catalyseurs à base de métalloporphyrine) de prévision du métabolisme des médicaments chez l'homme sans utilisation de tissus humains. Les applications de ces outils, développés à l'heure actuelle dans le cadre d'un programme Bio Avenir, sont à prévoir non seulement dans le domaine du médicament, mais aussi dans celui de l'agrochimie et de la catalyse.

• Le deuxième exemple concerne un travail démarré plus récemment dans le cadre du programme Bio Avenir «Biochimie» sur le mécanisme de fonctionnement d'une classe d'enzymes à fer, les nitriles hydratases. Le but de ce travail est d'appliquer une connaissance moléculaire du mécanisme de ces enzymes à la mise au point de nouveaux catalyseurs biotechnologiques ou chimiques («biomimétiques») réalisant l'hydrolyse sélective des nitriles en amides dans des conditions douces et sans accumulation de sels».

Prof. Daniel Mansuy

• URA 400 université Paris V, 5, rue des Saints Pères, 75270 Paris Cedex 06.

cipalement des réactions enzymatiques pour le développement de nouveaux procédés de synthèse des intermédiaires du nylon 6 et du nylon 6.6 et pour le recyclage par hydrolyse d'un polyamide en ses monomères.

Une nitrilase hydrolysant préférentiellement un seul nitrile dans un dinitrile, l'adiponitrile, a été trouvée par criblage microbiologique. Le cyanovalérate d'ammonium ainsi obtenu - sans coproduction de sel - est un précurseur de l' ϵ -caprolactame monomère du nylon 6.

Pour développer un biocatalyseur industriel, le gène codant pour cette nitrilase a été cloné et surexprimé. La coexpression de chaperonnes a permis d'obtenir majoritairement une nitrilase soluble et active.

Des polyamides hydrolysant les oligomères de polyamides ont été trouvées par criblage microbiologique. Le clonage et la surexpression du gène d'une polyamidase dans un micro-organisme coexprimant des chaperonnes a permis d'obtenir une hydrolyse enzymatique très active des oligomères, ce qui permet d'entrevoir la possibilité d'un recyclage des polyamides par une hydrolyse biocatalysée.

Pour utiliser des micro-organismes génétiquement modifiés à l'échelle industrielle, il est nécessaire de posséder des vecteurs de clonage et d'expression qui répondent à certains critères législatifs dont une mobilisation très réduite et une taille limitée aux séquences génétiques nécessaires. De plus, il est intéressant pour l'industriel d'utiliser des vecteurs stables, c'est-à-dire qui se maintiennent sans pression de sélection.

Un vecteur non mobilisable ayant un nombre de copies élevé a été développé afin d'obtenir une amplification importante des gènes d'intérêt.

La stabilité du plasmide a été éprouvée chez plusieurs bactéries gram négatives où des protéines hétérologues sont exprimées à raison de plus de 10 % des protéines totales.