

Les biotechnologies industrielles

Résultats récents et perspectives

Jean Buendia et Jean-Marc Paris, *coordinateurs du numéro*

Les applications industrielles des biotechnologies – fermentations et biotransformations – se sont très largement développées dans la seconde moitié du XX^e siècle, mais l'utilisation des procédés biotechnologiques remonte en fait à la nuit des temps. Dès le néolithique, avec la naissance de l'agriculture, les hommes ont employé des bioprocédés utilisant des micro-organismes entiers (fermentations) pour leurs besoins en aliments et boissons (vin, bière...), vêtements (lin...) et colorants (indigo). Pendant des millénaires, l'Homme a continué à utiliser les biotechnologies de façon empirique, et ce n'est qu'au XIX^e siècle que tout se précise, avec en 1833 l'isolement par Anselme Payen de la première diastase (ancienne dénomination des enzymes). Puis dans la seconde moitié du XIX^e siècle, Louis Pasteur va démontrer que la fermentation est provoquée par des organismes microscopiques et établir la première distinction entre les ferments organisés (micro-organismes) et les ferments solubles (enzymes). Cela va conduire au début du XX^e siècle à quelques succès dans les bioconversions et les fermentations, avec notamment la production de vitamine C et de quelques acides aminés, mais les progrès sont lents.

Il faudra attendre les années 1950 pour que le développement s'accélère avec l'obtention par fermentation des antibiotiques β -lactamiques (pénicillines et céphalosporines) et l'utilisation des bioconversions dans la synthèse de certains stéroïdes. Les développements industriels les plus importants en tonnages concernent la préparation d'acides aminés par fermentation pour les besoins alimentaires et d'isoglucoses comme édulcorant à partir d'amidon de maïs.

Le numéro spécial de *L'Actualité Chimique* de juillet-août 2002 consacré à la catalyse enzymatique présentait les avantages des biotechnologies industrielles (ou biotechnologies « blanches ») : sélectivité, économie d'énergie, diminution des déchets et polluants, et souvent réaction dans l'eau. Ce numéro reportait aussi plusieurs d'exemples d'applications à grande échelle.

Ce nouveau numéro spécial a pour objectif de présenter les avancées récentes dans le domaine des biotechnologies industrielles, grâce au développement du génie génétique qui a pris son essor dans les années 1980, et la prise en compte des contraintes imposées par la mise en œuvre de la politique du développement durable. L'une des caractéristiques des biotechnologies en général, qu'elles soient blanches (industrielles), rouges (appliquées à la santé) ou vertes (végétal), est que leur développement s'effectue par sauts successifs basés sur des avancées scientifiques ou technologiques, comme la mutagenèse dirigée ou aléatoire, ou le brassage de gènes modifiés (« DNA shuffling ») (voir les articles de P. Monsan, D. Pompon *et coll.* et P. Colonna). Les sauts technologiques peuvent aussi être liés à l'émergence de nouveaux concepts innovants, comme celui des bioraffineries, capables de transformer des matières premières végétales ou renouvelables n'entrant pas en compétition avec les usages alimentaires en des produits finis ou intermédiaires industriels.

Un autre concept récent est celui de la biologie de synthèse, qui est définie par l'OCDE comme « l'ingénierie des composants



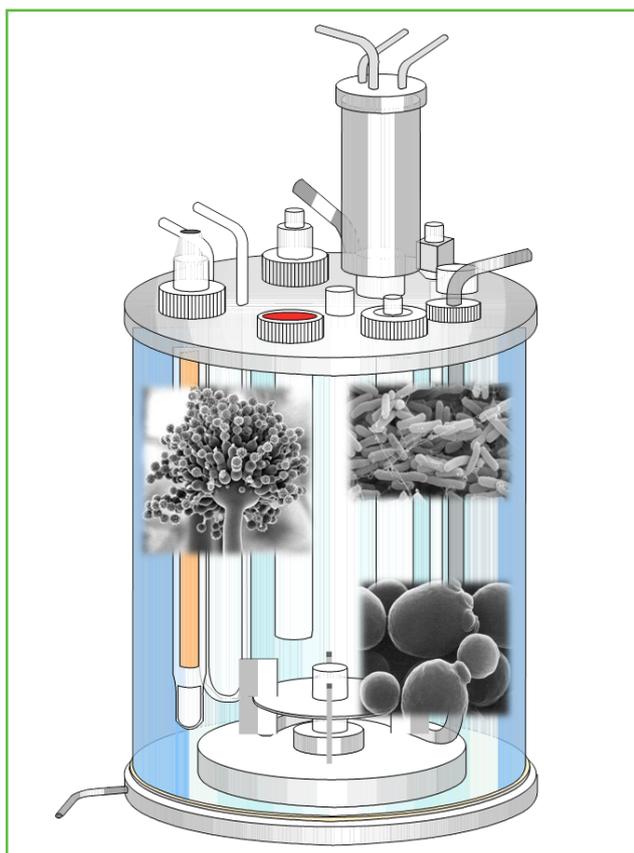
© photo-dave/Fotolia.com

et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature » ; elle doit permettre, à partir de molécules sources identifiées dans le métabolisme du micro-organisme, de biosynthétiser le produit d'intérêt selon une voie métabolique nouvelle.

La première partie de ce numéro s'intéresse à l'ingénierie enzymatique métabolique. Celle-ci s'appuie sur les avancées des connaissances en biologie des systèmes, en modélisation informatique, sur les progrès des nouvelles techniques du génie génétique en « omiques » : métagénomique fonctionnelle, ingénierie enzymatique, mutagène dirigée ou aléatoire. À partir de ces techniques, il est possible d'améliorer les propriétés des enzymes ou de « fabriquer » des activités enzymatiques catalysant des réactions qui n'existent pas dans la Nature (cf. réaction d'élimination de Kemp, voir P. Monsan).

L'application de l'ingénierie métabolique a permis avec succès le transfert historique de la voie complexe de biosynthèse de l'hydrocortisone dans la levure de boulanger (D. Pompon *et coll.*).

À côté de cette approche manuelle classique d'ingénierie métabolique, la biologie de synthèse, de concept et développement plus récents, conduit à une étude plus exhaustive des différentes possibilités dans le but de choisir de manière efficace parmi celles-ci la voie métabolique la plus performante possible. La méthode s'appuie sur la modélisation informatique couplée aux méthodes de criblage à haut débit ; elle nécessite un nombre



Un fermenteur, pour mettre en œuvre de manière confinée et contrôlée des micro-organismes pour la synthèse de molécules par culture microbienne (Monsan P., Valorisation biologique des agro-ressources, dans *La chimie et la nature*, M.T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.), 2012, EDP Sciences).

considérable de données, dont beaucoup sont maintenant disponibles dans des bases dédiées, et peuvent être traitées par le calcul informatique à l'aide de logiciels appropriés (J.-L. Faulon *et coll.*).

Dans le domaine de la santé, les biotechnologies rouges ont profondément imprimé leur marque. Dans les années 1980, les cibles étaient des protéines naturelles aux propriétés connues, comme l'insuline par exemple. Dans un deuxième temps, ont été visées des molécules dont le potentiel thérapeutique n'était pas encore évalué car accessibles en trop petites quantités ; puis la recherche s'est orientée vers les anticorps monoclonaux comme médicaments ou vecteurs de molécules actives. Parallèlement à cette recherche, un autre volet s'est largement développé, qui a consisté à utiliser les méthodes dérivées de l'ADN recombinant pour découvrir des principes actifs non biotechnologiques et pour mettre au point de nouveaux outils de diagnostic. Le dernier développement de ce domaine est celui de la pharmaco-génomique, qui permet la mise au point de thérapies ciblées, et la « théranostique », qui associe la thérapie à un test de diagnostic pour identifier les patients répondeurs (A. Tartar).

La deuxième partie illustre le développement des bioraffineries et de la chimie du végétal. Une bioraffinerie est un ensemble industriel localisé sur un même site, qui transforme la biomasse agricole ou forestière en une diversité de produits biosourcés et/ou en bioénergie dans le cadre d'une stratégie de développement durable.

Les bioraffineries fractionnent la biomasse en récupérant les principaux constituants ; leur but est de transformer des produits à faibles valeurs ajoutées en produits à fortes valeurs ajoutées. Elles doivent pour cela relever plusieurs défis, tant au niveau technologique qu'au niveau de la diversité des produits traités. En Europe, dans le cadre du 7^e Programme cadre (FP7), l'Union européenne a mis en place une action pour aider au développement des bioraffineries (D. Thomas *et coll.*).

La bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle traitée en exemple (J.-M. Chauvet *et coll.*) est implantée au cœur d'une grande région agricole (blé, orge, betterave à sucre...) ; elle combine un complexe industriel et un pôle d'innovation. La bioraffinerie est un écosystème multi-entreprises qui transforme le blé et les betteraves pour élaborer des produits destinés principalement aux industries alimentaires à côté de produits à valeurs ajoutées plus faibles.

La chimie du végétal et les biotechnologies du végétal sont devenues un enjeu important ; le carbone d'origine végétal est amené à être une des solutions pour la transition énergétique et le développement de la bioéconomie (P. Colonna). Actuellement, les ressources végétales mobilisables sont celles des plantes de grandes cultures et des forêts. La surface limitée des terres arables conduit à rechercher des plantes susceptibles de croître sur des sols pollués ou non adaptés à l'agriculture alimentaire. L'amélioration des plantes supérieures par ingénierie métabolique est complexe et les méthodes de sélection classiques sont toujours nécessaires, mais les progrès récents de la génomique ouvrent de nouvelles perspectives.

Les progrès dans les biotechnologies vertes et blanches viennent modifier la vision historique du carbone renouvelable, avec ses étapes de production de la biomasse, le passage par les bioraffineries et les conversions en produits plus fonctionnels.

Au niveau de l'Union européenne, les biotechnologies industrielles sont considérées comme le noyau dur des biotechnologies et un levier pour la bioéconomie : elles sont l'une des priorités du FP7 (A. Aguilar).

L'influence des biotechnologies s'est largement étendue de la pharmacie et de l'agroalimentaire à d'autres secteurs comme la chimie fine, la chimie de commodité, le papier et le textile.

Le nouveau paradigme qui, il y a quelques années, a conduit au concept de bioraffineries pour la production à grande échelle de carburants, est amené dans les prochaines années à se développer dans d'autres secteurs et conduira au développement de nouveaux procédés et stratégies industrielles.



J. Buendia

Jean Buendia

est président d'honneur du Comité Adebiotech*.

Jean-Marc Paris

est professeur bénévole à l'ENSCP** et consultant auprès de sociétés chimiques et pharmaceutiques et à l'OMS.



J.-M. Paris

* Adebiotech, FFC, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris.
Courriel : jean.buendia@laposte.net
www.adebiotech.org/home

** Courriel : jean-marc.paris@chimie-paristech.fr