

Des levures pour valoriser le CO₂ : une nouvelle révolution industrielle ?

Roselyne Messal

« Le CO₂ est à la fois une menace et une opportunité » (L. Demiddeleer, EnobraQ).

Toutes les solutions sont bonnes à prendre pour lutter contre le réchauffement climatique et trouver des substituts aux dérivés du pétrole. Le dioxyde de carbone, gaz à effet de serre mais aussi composé chimique exploitable comme réactif, pourrait être une réponse innovante⁽¹⁾. En novembre dernier est née EnobraQ, une start-up toulousaine qui développe des levures capables d'utiliser le CO₂ et de le transformer en molécules d'intérêt pour l'industrie chimique.

Naissance d'une start-up : EnobraQ

Installée dans les laboratoires de TWB (Toulouse White Biotechnology), EnobraQ⁽²⁾ est issue d'un projet de recherche « pré-compétitif » lancé en 2012 par TWB, un consortium réunissant des partenaires publics et privés, dont l'objectif est d'accélérer le transfert des résultats de recherche dans le domaine des biotechnologies (voir encadré).

L'idée de départ ? Se servir de levures et utiliser le dioxyde de carbone comme matière première. Soumis par l'équipe « Ingénierie moléculaire et métabolisme » du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés (LISBP, INSA Toulouse), le projet « Carboyeast » est retenu par TWB en février 2012.

Trois années de recherche vont être notamment menées par Denis Pompon, spécialiste de la modification des levures (150 publications, 10 brevets), et Philippe Soucaille, spécialiste de la modification des bactéries et des hydrogénases (80 publications, 60 brevets). Juin-octobre 2015 : les résultats prometteurs conduisent à la naissance d'EnobraQ, présidée par Leopold Demiddeleer, un expert des problématiques liées à l'innovation et à la R & D⁽³⁾.

Sofinnova Partners entre alors en jeu et investit 1,3 millions d'euros.

Le procédé

L'objectif est de développer un procédé le plus simple possible, à un prix compétitif (malgré les fluctuations des matières premières). EnobraQ profite ainsi des technologies qui ont déjà fait leurs preuves (fermentation) et les modifie en amont.

À la différence de la « voie micro-algues » (une voie concurrente) qui procède par photosynthèse autotrophe et nécessite de grands champs d'algues et de la lumière, le procédé (protégé par trois brevets⁽⁴⁾) consiste à « nourrir » des levures avec du CO₂ et de l'hydrogène décarboné pour

Toulouse White Biotechnology (TWB)

Démonstrateur pré-industriel dans le domaine des biotechnologies industrielles (intermédiaires chimiques, biomatériaux, biopolymères, biocarburants), lauréat en 2011 de l'appel à projets pour le Programme Investissements d'Avenir (PIA), Toulouse White Biotechnology bénéficie d'une aide d'État via l'Agence nationale de la recherche (20 M€ sur dix ans par l'ANR jusqu'en 2019).

TWB, dont le directeur fondateur est Pierre Monsan⁽⁷⁾, est une unité mixte de recherche gérée par l'INRA sous la triple tutelle INRA/INSA/CNRS. La signature de 18 M€ de contrats à fin 2015, après trois ans d'activité, conforte son rôle à l'interface du transfert public/privé.

TWB couvre une large gamme de recherches et développements industriels, allant de l'ingénierie biologique à la mise au point de procédés à l'échelle du pilote pré-industriel, et finance des projets générant des découvertes innovantes et fondamentales à fortes retombées économiques. TWB associe une approche créative à une démarche éthique et de développement durable.

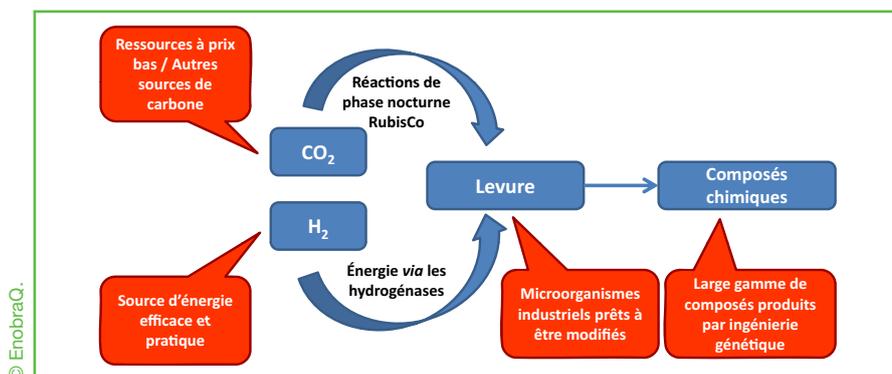
Bilan 2014 : 8,4 M€ de chiffre d'affaires (dont 4,9 M€ de subventions), 2,2 M€ d'investissements, 930 000 € de contrats compétitifs signés, 66 collaborateurs, 36 partenaires privés et publics, 13 instituts et laboratoires de recherche publique en collaboration, sept plateaux techniques de haute technologie, une start-up en hébergement, neuf brevets.

• www.toulouse-white-biotechnology.com

opérer des synthèses chimiques sur mesure, deux sources d'approvisionnement faciles à trouver : rejets d'usine (fermentation, production du carbonate de soude, cimenteries, aciéries...) pour le CO₂ – le captage du CO₂ atmosphérique n'est pas encore envisageable... – ; pas de difficulté non plus en ce qui concerne l'approvisionnement en hydrogène : électrolyse (procédé chlore soude, pile à combustible, électrolyse de l'eau), excédent de l'énergie éolienne...

Issue de la biologie de synthèse, la technologie vise en fait à réunir dans un même organisme – la levure (*Saccharomyces cerevisiae*, notre « levure de boulanger ») – deux processus biologiques :

- l'un mimétique de celui trouvé chez les plantes et les micro-algues, qui effectue la conversion du gaz carbonique en matière organique (cycle de Calvin) ;
- l'autre existant chez certaines bactéries, qui vise à fournir au microorganisme l'énergie nécessaire au premier processus à partir d'hydrogène (via des hydrogénases), une molécule



Le « procédé EnoBraQ ».

Tableau - **Marché des dérivés de l'éthanol.** Source : EnoBraQ.
*Ces marchés sont atteignables par transformations chimiques de l'éthanol dès lors que celui-ci est produit à un coût suffisamment compétitif.

Marchés ciblés	Valeur globale
Éthanol	70 Md \$
Acides aminés	11 Md \$
Acides organiques	3 Md \$
Éthylène*	200 Md \$
Monoéthylène glycol*	15 Md \$

chimique facile à produire à partir d'eau et d'électricité (voir figure).

Il s'agit en fait de développer un « plug-in biologique » de capture du carbone indépendamment de la photosynthèse. Cette nouvelle capacité pourra être utilisée dans d'autres bioprocédés existants ou futurs, faisant intervenir des microorganismes industriels, et permettra de remplacer les sources de carbone classiques (sucres notamment) par le carbone issu du gaz carbonique⁽¹⁾. L'objectif d'un tel procédé est de diviser par deux le coût de production. La notion d'échelle étant pour l'industrie chimique (industrie dite « de masse ») un critère dont il faut tenir compte, les levures, que l'on peut produire sous plusieurs milliers de m³, sont donc idéales.

Pari risqué... mais financé

Autofinancée par TWB, EnoBraQ a bénéficié dès son démarrage du financement de Sofinnova Partners, leader du capital risque en Europe spécialisé dans les sciences de la vie⁽⁵⁾, et partenaire de TWB dès son démarrage.

Créé en 1972, Sofinnova Partners accompagne la création d'entreprises à partir de la recherche académique. Plutôt tourné vers la pharmacie, cet investisseur s'oriente en 2009 vers les biotechnologies industrielles avec un focus sur l'industrie chimique et la « chimie du renouvelable » et lève un fonds d'amorçage dédié, le

« Sofinnova Green Seed Fund » (22,5 M€ en 2012). Sept entreprises vont ainsi bénéficier de son accompagnement : BioAmber au Canada, introduite en bourse en 2013 (acide succinique pour plastifiants, résines, polyuréthanes) ; Avantium aux Pays-Bas (polymères biosourcés : PEF, alternative au PET pour bouteilles en plastique) ; Green Biologics au Royaume-Uni (N-butanol biosourcé pour peintures, adhésifs, encres, cosmétiques, arômes) ; MetGen en Finlande (enzymes naturels pour pâtes à papier, biocarburants, élimination des micropolluants) ; CelluComp au Royaume-Uni (fibres de nanocellulose pour applications industrielles) ; Synthace au Royaume-Uni (plateforme technologique) ; Comet Biorefining au Canada (glucose issu de déchets agricoles).

EnoBraQ, en France, est le huitième investissement de Sofinnova Partners dans les biotechnologies industrielles : « Un projet amont et risqué, mais qui dispose d'un énorme potentiel » (Denis Lucquin, Managing partner, Sofinnova Partners).

D'autres recherches de financements sont à ce jour en cours et attendus.

Pour quelles applications ?

Le procédé consiste à développer chez la levure une « double » compétence : utiliser le carbone d'une origine inhabituelle et produire des composés chimiques. Ainsi la levure peut produire de l'éthanol, une fonction naturelle, et couplé à d'autres voies métaboliques, une large gamme de composés chimiques d'intérêt pour l'industrie (voir tableau). À plus long terme, ce procédé pourrait être utilisé pour le stockage d'énergie ainsi que pour la production d'autres molécules (protéines, vitamines...).

Néanmoins, chaque molécule a un coût différent (le bioéthanol par d'autres procédés n'a pas encore démontré sa compétitivité en dehors de certaines zones géographiques par exemple), ce qui implique une stratégie indispensable, où définir une ou plusieurs molécules dépendra de l'intérêt industriel recherché. EnoBraQ n'est encore qu'une jeune start-up, il est encore beaucoup trop tôt pour définir des marchés, et l'ingénierie spécifique des levures pour aboutir aux produits d'intérêt visés est à ce jour confidentielle. Le CO₂ utilisé comme réactif peut servir à la production de produits dérivés polymères (packaging, avec recy-



Construction de souches de levure sur station robotisée.



© TWB/B. Hamousin.

Dosage des métabolites produits sur des extraits de levure.

clabilité en première étape), puis même monomères. La priorité reste encore l'ingénierie métabolique amont : capture du CO₂, de H₂, glycolyse, fermentation (éthanol, acide lactique...). L'objectif est d'atteindre en deux années un procédé à l'échelle de deux litres, point de départ du futur développement d'EnobraQ⁽⁶⁾ et source de financements industriels attendus.

Arrivée au stade industriel, cette technologie permettra alors d'une part de diminuer de 30 à 50 % le coût de composés comme l'éthanol, et d'autre part de contribuer à la réduction d'un des principaux gaz à effet de serre en capturant plusieurs centaines de millions de tonnes de CO₂ par an.

EnobraQ : de « sacrés atouts »

Démarrées essentiellement aux États-Unis au début des années 2000, les industries biotechnologiques sont aujourd'hui une réalité industrielle. Dans le contexte économique et environnemental actuel, exploiter le CO₂ comme matière première est d'un grand intérêt⁽¹⁾.

En pariant sur EnobraQ, un bel exemple de partenariat public-privé, partenaires et investisseurs ont pressenti l'énorme potentiel de cette nouvelle technologie qui pourrait révolutionner l'industrie chimique, avec des marchés colossaux attendus dans le domaine des plastiques, des carburants... Une affaire à suivre.

- Source : Conférence de presse TWB/Sofinnova Partners/EnobraQ, 26 novembre 2015.

Notes

- (1) Voir le numéro spécial « CO₂, où en sommes-nous ? La chimie relève les défis », D. Ballivet-Tkatchenko, H. Toulhoat (coord.), *L'Act. Chim.*, **2013**, 371-372.
- (2) EnobraQ est un anacyclique (anagramme conservant l'ordre des lettres) de carbone (le Q majuscule est seulement esthétique).
- (3) En 2004, Leopold Demiddeleer crée et développe l'activité de capital risque de Solvay qui investit dans des start-up européennes, américaines et asiatiques couvrant notamment les technologies de stockage d'hydrogène et de piles à combustible. Il a quitté Solvay en 2014.
- (4) L'un des trois brevets est déjà du domaine public : le brevet WO 2015107496 A1, « Levures modifiées pour utiliser le dioxyde de carbone », qui traite de l'invention relative à des cellules de levure transformées pour exprimer une enzyme RuBisCO de forme I fonctionnelle, et une phosphoribulokinase de classe II. L'expression de ces enzymes reconstitue un cycle de Calvin dans les dites levures, afin de leur permettre d'utiliser le dioxyde de carbone.
- (5) Depuis plus de 40 ans, aux côtés d'entrepreneurs visionnaires, la société a accompagné plus de 500 entreprises, dont certaines sont devenues des leaders sur leur marché respectif à travers le monde. Sofinnova Partners, basée à Paris, gère actuellement un portefeuille de fonds de 1,3 milliards d'euros.
- (6) EnobraQ, dont on attend un fort développement, va déjà doubler ses effectifs, passant de sept personnes fin 2015 à une quinzaine de chercheurs début 2016.
- (7) À lire : Monsan P., Les biotechnologies blanches : révolution... ou évolution ?, Numéro spécial « Biotechnologies et chimie : nouveaux développements », *L'Act. Chim.*, **2013**, 375-376, p. 17.



Roselyne Messal

est journaliste à *L'Actualité Chimique**.

- * SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris.
Courriel : redaction@lactualitechimique.org
www.lactualitechimique.org



La SCF et L'Actualité Chimique sur Facebook, vous aimez ?
**Parlez-en autour de vous,
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !**

<https://www.facebook.com/SocieteChimiquedeFrance>