

Innovations par les biocatalyses

Le colloque « Industrial biocatalysis in pharmacy and fine chemistry », organisé par le Comité Adebiochem et le CBSO (Club Bioconversions en synthèse organique) avec le concours pour l'organisation locale de Daniel Dupret, président directeur général de Protéus, s'est tenu à Nîmes du 8 au 10 septembre 2005 et a rassemblé une centaine de participants, dont une quarantaine venus des pays européens voisins. La participation industrielle était importante, avec près de 50 % du total des congressistes, participation très active au niveau des conférences posters et interventions. A côté de représentants des grands groupes de la pharmacie et de la chimie fine, on a enregistré également une présence importante de participants des petites et moyennes entreprises.

La première session, consacrée aux sources et production d'enzymes, a été introduite par Thomas Schäfer de la société danoise Novozymes, le plus gros producteur d'enzymes avec 42 % du marché mondial. Les enzymes, pour la plupart extracellulaires, sont obtenues à partir de bactéries ou de champignons filamenteux, issus de niches écologiques. Le premier stade, clonage des gènes et expression des protéines, est l'étape incontournable pour obtenir les enzymes en quantité suffisante pour des applications industrielles. L'amélioration des performances des enzymes naturelles par ingénierie des protéines fait appel soit à la mutagenèse dirigée, soit aux diverses stratégies relevant de la mutagenèse aléatoire. Quoiqu'il en soit, le point crucial demeure le criblage à haut débit des bibliothèques génériques, comme l'a souligné Gilles Ravot (Protéus).

Thomas Dausmann (Jülich Fine Chemicals, Allemagne) nous a quant à lui présenté les applications de deux classes d'enzymes produites au sein de sa société : tout d'abord de nouvelles alcool-déshydrogénases permettant de préparer des alcools chiraux par réduction asymétrique des cétones, puis des oxynitrilases qui, par addition d'HCN sur les aldéhydes conduisent, selon la source d'enzymes, aux (S) ou (R) cyanohydrines. Il a cité des données intéressantes, comme le fait que la préparation d'une tonne d'alcool chiral nécessite une dizaine de méga-unités d'alcool déshydrogénase de *Lactobacillus brevis*,

exprimée dans *E. coli* et immobilisée selon la technologie d'agrégats d'enzymes réticulées développée à Delft (CLEA pour « cross-linked enzyme aggregate »), qui consiste à précipiter l'enzyme avec un solvant organique, puis à le réticuler en le faisant réagir avec le glutaraldéhyde.

La part la plus importante de ce colloque était dévolue à la session « Applications industrielles proprement dites ». La conférence de Marcel Wubbolts (DSM, Pays-Bas) a été particulièrement appréciée. Parmi les développements récents chez DSM, il a cité la préparation industrielle d'un intermédiaire clé dans la synthèse de l'atorvastatine **1** (Lipitor®, anticholestérol de Pfizer). Le lactol **4** est ainsi obtenu par condensation aldolique totalement diastéréosélective entre une molécule de chloroacétaldéhyde (**2**) et deux molécules d'acétaldéhyde additionnées séquentiellement en présence de désoxyribose 5-phosphate aldolase (DERA) (schéma 1). En partenariat avec la société californienne Diversa (San Diego, États-Unis), de nouveaux mutants de DERA aux performances accrues en matière de sélectivité de substrats, de productivité et de stabilité ont pu être obtenus, de sorte que la préparation de l'intermédiaire, le lactol **5**, est maintenant directement possible à partir de l'azidopropionaldéhyde **3**.

Oliver May (Degussa, Allemagne) a présenté un exemple de biotransformations dans la production d'acides aminés naturels et non naturels. Ces biotransformations utilisent les cellules entières d'*Agrobacterium radiobacter* génétiquement modifiées, avec

surexpression de certains gènes et suppression de certains autres, et sont basées sur la stratégie des hydantoïnases, enzymes qui hydrolysent sélectivement les (D) ou (L) hydantoïnes et fournissent le dérivé *N*-carbamate de l'acide aminé énantiomériquement pur, avec comme avantage majeur la racémisation très facile de l'hydantoïne résiduelle dans le milieu (schéma 2).

Jens Schrader a présenté les travaux réalisés dans les laboratoires de la société Dechema (Allemagne) sur la synthèse d'arômes et de parfums par application des biotransformations. Dans ce domaine plus qu'ailleurs, la biotechnologie blanche présente un intérêt majeur, puisque tout produit dérivé d'un procédé « bio » et partant d'un substrat naturel est qualifié du label « naturel ». La vanilline, le menthol, la γ -dêcalactone (arôme de pêche), le 2-phényléthanol (parfum de rose) sont ainsi obtenus selon des procédés biocatalytiques mettant en jeu soit des enzymes isolées, soit des microorganismes, ou même des extraits de plantes.

Nick Thomson (Pfizer) a essayé de répondre à la question : « Pourquoi les biotransformations sont-elles en train de vivre une renaissance dans la recherche et le développement des produits pharmaceutiques ? » et a illustré avec des exemples bien ciblés les avantages des procédés de biocatalyse, notamment dans le cadre de la chimie pour un développement durable. Christophe Salagnad (Sanofi-Aventis) a présenté, entre autres exemples, un procédé de biocatalyse reposant sur une désymétrisation catalysée par la lipase *Candida rugosa* ;

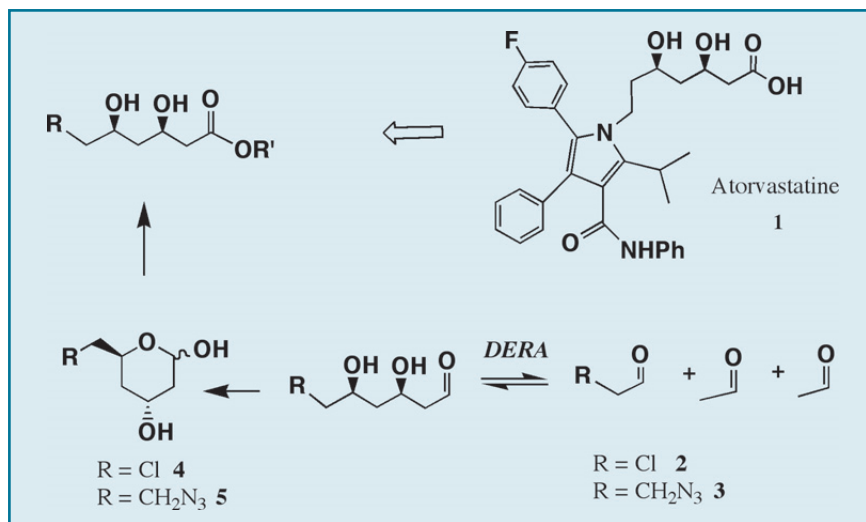


Schéma 1.

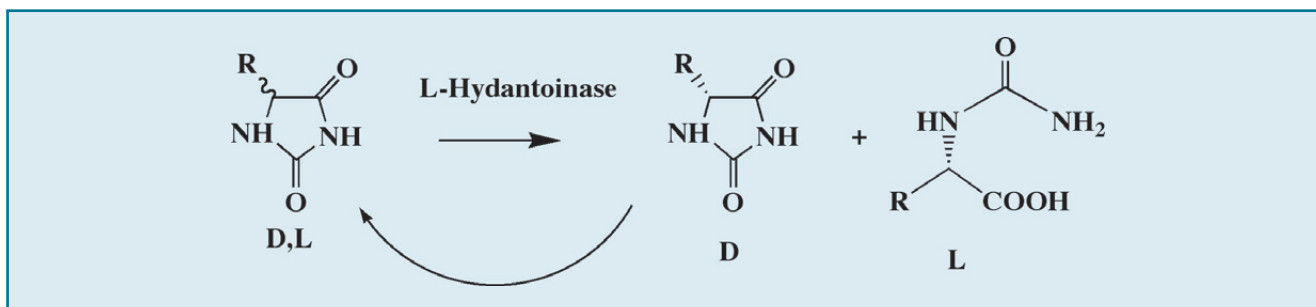


Schéma 2.

ce procédé qui repose sur la discrimination entre deux groupes énantiomériques identiques d'un composé méso ou prochiral (l'un étant par exemple hydrolysé par la lipase) a permis d'obtenir une pipéridine optiquement active, intermédiaire dans la synthèse de l'osanetant, une neurokinine en développement pour le traitement des psychoses et de l'anxiété.

La session s'est achevée par la conférence du professeur Roger Sheldon (Université de Technologie de Delft, Pays-Bas) dont la renommée n'est plus à faire en matière de biocatalyse, qui organise chaque année des stages de formation dans le domaine. Après un survol des diverses avancées dans le domaine, allant de l'ingénierie des protéines aux techniques d'immobilisation d'enzymes, Roger Sheldon a donné des exemples de dédoublement dynamique pour accéder aux alcools et amines énantio-riquement purs.

Pierre-Noël Lirsac, directeur du département Biotech et Santé au Ministère de l'Industrie/DSE, a

commenté les nouvelles mesures prises par le gouvernement français pour aider les partenariats public-privé, « start-ups ou big pharma », dans des thèmes innovants, avec en particulier le support de l'OSEO ANVAR (www.oseo.fr). Il a rappelé que dans le 7^e « European Framework Programme », les biotechnologies sont retenues comme thème prioritaire, et que deux des pôles de compétitivité labellisés comme pôles à vocation mondiale les concernent : « Chimie Environnement » à Lyon et « Industries et Agroressources » en Picardie-Champagne-Ardenne.

Johan Van Hemelrijck, secrétaire général d'Europabio, a décrit les nouveaux mécanismes mis en place par la Commission européenne pour renforcer et développer les biotechnologies industrielles (« white biotechnology »). L'objectif de cette nouvelle plate-forme technologique est de structurer les investissements en R & D et de renforcer les partenariats public-privé. Il a terminé sa présentation par un panorama de la « white biotechnology » en 2025, avec la contribution

essentielle de la gestion des ressources renouvelables et de la maîtrise de procédés plus respectueux de l'environnement.

Dans son intervention lors de la dernière session, le professeur Maurice Franssen (Université de Wageningen, Pays-Bas) s'est exprimé en tant que président de la section « Applied Biocatalysis of the European Federation of Biotechnology », et a tenu à souligner qu'une des trois priorités de la plate-forme technologique « chimie durable » au niveau européen était la biotechnologie industrielle ou biotechnologie blanche.

Souhaitons maintenant qu'au niveau national, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et l'Agence pour l'Innovation Industrielle (AII) aient également le souci de promouvoir cette thématique dans des programmes de recherches pluridisciplinaires.

Claudine Augé, présidente du CBSO, et **Jean Buendia**, président du Comité Adebiochem

Quoi de neuf sur le site Internet de la SFC ?

www.sfc.fr : c'est 1 113 dossiers, 5 765 fichiers, 300 Mo et une moyenne mensuelle de visiteurs qui de 13 670 en 2000 atteint les 85 000 en 2006 !

Depuis le début du mois de mai, une nouvelle fonctionnalité vous permet de gagner du temps : un moteur de recherche, accessible sous le bouton « Recherche », vous aide à retrouver, dans cette multitude de pages, celles qui vous intéressent plus particulièrement.

Le dossier « Données industrielles » est en cours de mise à jour ; ce travail

très important, commencé il y a un an, est coordonné par Jean-Louis Vigne.

La saisie en ligne des offres d'emploi, des CV et leur consultation assurent le succès de notre bourse de l'emploi qui ne demande qu'à s'étoffer.

Par ailleurs, certaines pages vous sont réservées, pensez à les consulter... un forum est entre autres à votre disposition et nous réfléchissons pour le mettre en accès libre.

Merci à nos stagiaires pour leur travail sur le site : Nils Carel, Guillaume Latouchet, Rémi Roux et Priscillia

Trawinski (en master 1) pour les données industrielles ; Johanna Sakhoun (en BTS) pour la partie moteur de recherche et forum.

Ce site Internet est le vôtre, et il est la vitrine de notre association sur la toile. Alors pensez bien à nous donner toutes les informations qui peuvent intéresser la communauté des chimistes. Vos remarques et critiques seront aussi toujours les bienvenues.

• marie-claude.vitorge@sfc.fr