

Conclusion de la séance dédiée à l'ingénierie métabolique

par Frédéric **BOURGAUD**

L'ingénierie métabolique constitue la partie la plus appliquée des développements technologiques en cours dans le domaine plus large de la biologie de synthèse. La maîtrise des technologies de l'ADN recombinant permet aujourd'hui de produire des substances « naturelles » (compris ici au sens de « découvertes dans le vivant ») à partir de microorganismes reprogrammés génétiquement.

Les marchés visés constituent tous les marchés de la chimie fine, par exemple ceux de l'industrie pharmaceutique pour la production de médicaments.

J'aimerais également attirer votre attention sur le domaine de l'alimentation-santé.

Je fais là référence à ce que l'on dénomme micronutrition, c'est-à-dire l'usage de micronutriments (vitamines, oligoéléments et substances naturelles telles que les polyphénols ou caroténoïdes) essentiels pour le maintien d'un individu en bonne santé (homéostasie). Depuis quatre décennies, une littérature scientifique abondante a mis en lumière le rôle des micronutriments, notamment les substances naturelles végétales, dans les domaines de la prévention des maladies cardiovasculaires (oméga 3 et 6, phytostérols), la prévention de maladies auto-immunes (diabète), l'équilibre du microbiome intestinal (dysbioses, maladie de Crohn...).

La propolis, ce produit fabriqué par les abeilles avec lequel elles enduisent les parois de leurs ruches, est un exemple de produit naturel extrêmement riche en phyto-micronutriments. Oui mais voilà, compte-tenu du déclin des populations d'abeilles, et de l'augmentation de la population mondiale, il est illusoire de vouloir extraire des produits issus de la propolis pour le plus grand nombre. Ces nouvelles générations de compléments alimentaires ne peuvent donc se concevoir que par l'usage de nouveaux moyens de production environnementalement soutenables. C'est là que l'ingénierie métabolique a un rôle majeur à jouer. Comme nous avons pu le voir au travers des exemples présentés par Abolis et Cellengo, il est aujourd'hui possible de proposer au marché des substances en quantités industrielles qu'il serait virtuellement impossible de produire autrement.

J'aimerais également mettre en lumière le rôle majeur que pourra jouer l'ingénierie métabolique dans le domaine de la protection des végétaux en agriculture.

De nombreuses biomolécules présentent des propriétés d'antibiose ou de répulsion vis-à-vis des agresseurs des plantes cultivées. Nous avons changé de paradigme : il ne s'agit pas de remplacer « bêtement » des pesticides issus de synthèse par des « biomolécules » qui leur seraient équivalentes en matière d'usage et de propriétés. Il s'agit d'utiliser des substances naturelles dans des nouvelles pratiques agricoles, pour les capacités qu'elles confèrent aux plantes à mieux résister aux agressions du milieu. Quel avantage environnemental les biomolécules offrent-elles ? Des profils écotoxicologiques souvent très favorables présentant une très bonne biodégradabilité (molécules uniquement constituées de C, N, O, H) et une activité d'antibiose forte pendant une fenêtre de temps certes limitée mais qui peut être suffisante pour contrer l'action d'un bioagresseur, si appliqué au bon moment.

Ces biomolécules bien que très actives sont souvent présentes sous forme de traces dans les tissus des végétaux qui les synthétisent. Comment donc envisager la mise à disposition de ces biomolécules en grandes quantités pour des usages agricoles ? Justement en faisant appel à l'ingénierie métabolique qui peut répondre à la fois en termes de tonnages productibles, car la fabrication des produits est réalisée en bioréacteurs facilement scalables, et de prix de revient des matières actives appliquées à l'hectare.

En outre, ces technologies de production peuvent être qualifiées de « propres » car elles sont faiblement émettrices de carbone, faiblement consommatrices de ressources (on transforme du sucre issu de chimie verte) et ne nécessitent pas l'usage de solvants toxiques. La faible empreinte carbone des produits issus d'ingénierie métabolique a été établie pour des produits de premières générations comme les dérivés d'acide glycolique ou d'autres matières premières chimiques, avec une réduction mesurée atteignant 70% de la quantité de carbone libéré¹². Nul doute que des progrès importants seront encore réalisés dans la réduction de l'impact environnemental de ces produits dans le futur. Nous n'en sommes qu'au début et toute technologie s'améliore au fil des ans.

Mais le grand public y est-il préparé ? Connaît-il seulement la révolution silencieuse que représente ce nouveau mode de production ? comment réagira-t-il lorsqu'il se rendra compte que ces technologies reposent sur des OGM (ou plutôt des MGM pour microorganismes génétiquement modifiés) alors que ce terme est voué aux gémonies en France ?

J'aimerais pour cela vous citer Claude Debru, notre collègue académicien lors de son intervention du 23/11/2022 dédiée à la biologie de synthèse :

Si l'on retourne au problème de la réception des biotechnologies, il faut reconnaître que l'argument selon lequel les biotechnologies sont un prolongement quasi naturel de l'évolution biologique, reposant fondamentalement sur les mêmes outils, a été reçu

¹ ACS Sustainable Chem. Eng. 2023, 11, 2, 815–823 ; DOI: 10.1021/acssuschemeng.2c06718

² Angewandte Chemie, 2020, 30, 5, 2258-2278 ; DOI: 10.1002/anie.202004248

par un public gouverné par la peur, du moins en France. Est-ce que les développements actuels de la biologie de synthèse pourraient permettre de dépasser cette peur ?³

Je ne sais quel accueil ces technologies recevront du public, mais je note plusieurs changements de mentalités avec l'entrée de plein pied dans la crise énergétique de nos sociétés :

- Une majorité de français reconnaît maintenant les mérites du nucléaire dans un sondage paru en novembre 2021⁴ et il y a fort à parier que cette tendance se soit accrue depuis la crise du gaz russe de 2022.

- Des sociétés du secteur du luxe et de la beauté ont eu une vision de profondément bouleversée par la crise du Covid de leurs approvisionnements en matières premières⁵. Aujourd'hui, l'ingénierie métabolique est considérée avec intérêt dans ce secteur où l'image des produits est pourtant essentielle dans la construction de leur « désirabilité » par le consommateur.

Aura-t-on seulement le choix de ne pas accepter ces technologies dans une ère post-pétrole qui a commencé ?

L'acceptabilité sociale des produits issus d'ingénierie métabolique sera probablement facilitée par le fait que les OGM qui constituent le moteur de cette technologie ne sont pas disséminés dans la nature, du fait de la production en milieu confiné, mais aussi par le fait que, dans ces technologies, les OGM occuperont la place d'auxiliaires technologiques et pas celle du produit final.

Faire de l'Intelligence du Vivant notre alliée, faire de la beauté des Systèmes Vivants nos inspireurs sera un atout pour répondre aux défis d'une industrie décarbonée et économe de nos ressources planétaires.

³ Claude Debru : Académie d'Agriculture de France, intervention du 23/11/2023 dédiée à la biologie de synthèse

⁴ Les échos

⁵ Témoignage personnel