

L'INGÉNIERIE MÉTABOLIQUE

Lieu : Académie d'Agriculture de France (18 Rue de Bellechasse, 75007 Paris)

Animateur : **FRÉDÉRIC BOURGAUD** (Plant Advanced Technologies)

L'ingénierie métabolique consiste à utiliser les techniques de génétique moléculaire afin de reprogrammer les réseaux métaboliques d'une cellule vivante, dans le but de lui faire produire une substance d'intérêt ou de bloquer la synthèse d'un composé indésirable.

Suivant l'article fondateur de James Bailey (1992, Science, Vol. 252), cette reprogrammation passe par la manipulation des gènes, enzymes, fonctions de régulation, systèmes de transport

Les principaux marchés visés sont ceux de la chimie de spécialité (chimie pharmaceutique, santé humaine, animale, et végétale, nutraceutique, solvants industriels, parfumerie etc.).

Le résumé du texte fondateur de Bailey contient des termes intéressants campant bien le décor de cette technologie émergente. On y voit apparaître :

- Les réseaux métaboliques ; Autrement dit des cascades de réactions chimiques médiées par des enzymes.
- Les protéines hétérologues, c'est-à-dire des protéines ou enzymes produites par des cellules différentes de la cellule d'origine de la protéine ; Autrement dit, il est possible de faire produire une protéine végétale par une cellule microbienne etc.
- Les substances chimiques, qui sont l'objet que l'on cherchera à produire.
- Une ingénierie rationnelle, supposant que l'on anticipe « a priori » le résultat des manipulations génétiques opérées.
- Des perturbations génétiques. En effet, il faudra utiliser des outils de transgénèse pour atteindre le but fixé. Se pose donc le statut réglementaire de ces nouveaux OGM.

L'ingénierie métabolique est aujourd'hui développée par de nombreuses entreprises du secteur des biotechnologies, qu'il s'agisse de grands groupes ou de startups récemment créées. Elle intéresse aussi bien les acteurs publics de la recherche

(Universités, INRAe, CNRS...) que du secteur de la régulation des produits (procédures d'homologation, ministère de l'Agriculture et de l'Alimentations).

C'est une révolution biologique qui avance en silence, car moins médiatisée que le sempiternel débat sur les OGM plantes, mais qui laisse entrevoir de nombreuses perspectives positives dans le cadre d'une industrie globalement décarbonée.

Nous aurons la chance d'avoir une série de 5 conférenciers afin d'illustrer cette technologie.

PROF. HENRIK TOFT SIMONSEN.

Pharmacien de formation, il dispose d'un doctorat en chimie des substances naturelles obtenu à l'Université Danoise des sciences pharmaceutiques.

Actuellement

- Professeur au laboratoire de Biotechnologies Végétales Plantes Aromatiques et Médicinales, Université Jean Monnet de St-Etienne

Précédemment

- 2016-2022 Professeur associé (maitre de conférences) au Département de Biotechnologie et Biomédecine, Université Technologique du Danemark à Copenhague

- 2008-2015 Laboratoire de Biochimie Végétale, Département of Plant Environmental Sciences, Université de Copenhague

Il a été le coordinateur d'un projet Marie Curie européen « Mosstech » sur la bioprospection de bryophytes pour la découverte de nouvelles substances à usage pharmaceutique et cosmétique.

*Ses travaux de recherche portent sur le métabolisme végétal des composés terpéniques et plus particulièrement la biosynthèse des composés sesquiterpéniques et leur production dans la mousse modèle *Physcomitrella patens*. C'est un des meilleurs spécialistes mondiaux des applications des biotechnologies végétales dans le domaine des fragrances et parfums.*

Notez bien que le Prof. Simonsen a fondé 3 start-ups en biotechnologies végétales :

- Mosspiration basée au Danemark en 2016
- Patch Botanics basée aux USA, en 2021 (entreprise proposant des mini vivariums recouverts de mousses produisant des arômes par reprogrammation génétique de la voie des terpènes volatils, en vente 50 \$ sur internet).
- Tailwind Biotech, en 2022 (systèmes d'expressions hétérologues par l'usage de promoteurs hyper efficaces).

Le Prof. Simonsen va nous présenter les fondements théoriques de l'ingénierie métabolique

DR. CYRILLE PAUTHENIER

Double formation de chimiste et biologiste à l'Ecole Normale Supérieure de Paris. Il a réalisé une thèse sur *saccharomyces cerevisiae* et les problèmes de perméabilité membranaire empêchant une production efficace de certains composés lipophiles.

Actuellement

- fondateur et PDG d'Abolis Biotechnologies depuis 9 ans. Abolis est une société de plus de 50 personnes qui travaille dans le domaine de l'ingénierie métabolique. Basée à Evry, elle est un des leaders français du domaine.

Précédemment

- Cyrille est dans la biologie de synthèse depuis 2011.
- Il a réalisé sa thèse à l'institut de biologie synthétique et systémique à Evry.

Les travaux Abolis portent sur la synthèse de biomolécules à partir de microorganismes (principalement la levure de boulanger) reprogrammés génétiquement à partir de « virtuellement » toutes les ressources génétiques disponibles sur notre planète. Les enjeux sont colossaux dans les secteurs de la chimie, pharmacie, science des aliments, etc.

Cyrille Pauthenier va nous présenter les outils et méthodes utilisés en ingénierie métabolique, ainsi que quelques exemples qui peuvent en découler.

PROF. ALAIN HEHN

Biologiste moléculaire formé à l'Université de Strasbourg de Strasbourg, il a réalisé sa thèse à l'IBMP-CNRS en 1995 sur l'étude moléculaire du virus de la rhizomanie de la betterave, un sujet d'actualité s'il en est vu que le puceron vecteur est celui qui est la cible des néonicotinoïdes qui défraient la chronique.

Après un post doc au Max Planck de Cologne, il a intégré l'ENSAIA de Nancy où il a occupé la fonction de Maître de Conférences puis de Professeur des Universités en biotechnologies végétales.

Il est Vice-Président Recherche de l'Université de Lorraine depuis 2022

Il a créé et dirige aujourd'hui la chaire industrielle « bio 4 solutions » de l'ENSAIA, qui associe 6 entreprises mécènes dont BASF Agro. Les travaux de cette chaire visent à promouvoir des solutions de biocontrôle et biostimulation des plantes en agriculture.

Ses recherches portent sur le métabolisme spécialisé (i.e. secondaire) des végétaux, notamment le déterminisme moléculaire par des approches de génomique fonctionnelle, ainsi que sur les aspects évolutifs de ce métabolisme chez les végétaux.

DR. SISSI MIGUEL

Biologiste végétal de formation, elle a réalisé une thèse à l'Université de Lorraine sur l'usage des plantes carnivores comme modèle d'étude et de production de protéines recombinantes humaines, notamment destinées aux marchés des biomédicaments.

Elle est directrice scientifique de la société Cellengo, spécialisée en ingénierie métabolique pour la production d'actifs naturels innovants destinés aux marchés de la santé humaine (pharma, nutra) et du bien-être (cosmétiques).

Ses recherches actuelles portent sur la production de divers polyphénols d'origine végétale dans des systèmes microbiens recombinés destinés aux marchés de la nutraceutique et de la pharmacie.

Alain et Sissi vont nous présenter un exemple de programme de recherche et ses applications industrielles possibles dans le domaine de l'ingénierie métabolique.

DR. ISABELLE TISON

Docteure en médecine vétérinaire de l'Ecole Nationale des services vétérinaires (ENSV) en 1992, elle a également obtenu un doctorat en droit (2014).

Elle a commencé sa carrière à la DGAL au ministère de l'Agriculture où elle a travaillé sur la fièvre aphteuse et les encéphalopathies spongiformes.

En 2000, elle a rejoint la direction des affaires juridiques (DAJ) du ministère de l'agriculture (chef de bureau, sous-directrice du droit des politiques agricoles en 2004, sous directrice du droit public général en 2010).

Elle est responsable, depuis 2009, dans le cadre du Master 2 Droit de la sécurité sanitaire, alimentaire et environnementale (SSAE) de l'Université Paris I – Panthéon Sorbonne, d'un séminaire intitulé « Sécurité sanitaire, alimentaire et environnementale et nouvelles technologies ».

Elle est aujourd'hui Inspectrice générale de santé publique vétérinaire, adjointe au directeur des affaires juridiques du ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire.

Mme Tison va nous présenter l'application du droit des OGM aux nouvelles techniques de mutagenèse. Sachant que des techniques analogues de mutagenèse sont utilisées en ingénierie métabolique, nous devrions pouvoir en tirer des conclusions pour notre sujet du jour.