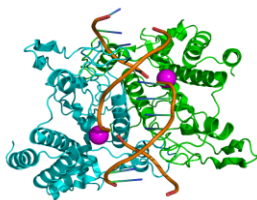




# Enzymes Innovations Industries

Parc Technologique Biocitech, Romainville

27 et 28 octobre 2014



*Colloque Adebiotech*

## Enzymes Innovations Industries

27 et 28 octobre 2014

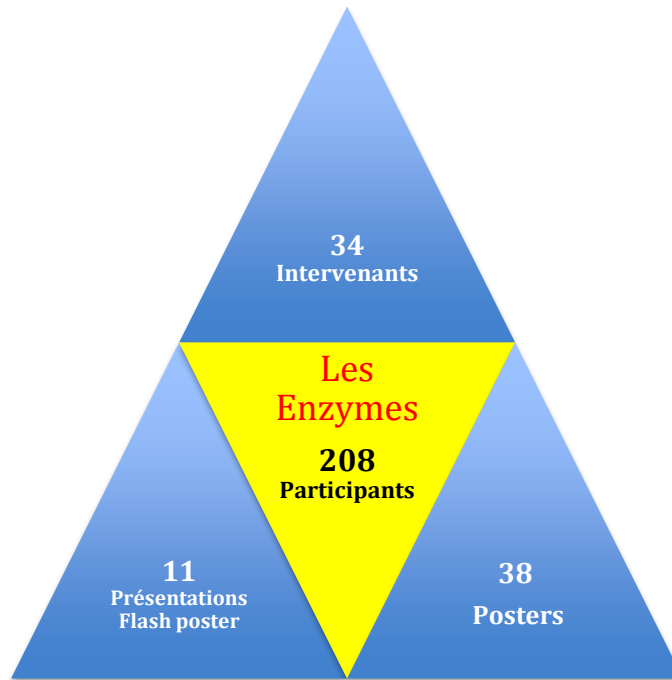
Parc Technologique Biocitech

93230 Romainville

### COMPTE-RENDU



ADEBIOTECH a organisé un colloque intitulé « **Enzymes Innovations Industries** », qui s'est tenu à Biocitech, Paris-Romainville, les 27 et 28 Octobre 2014 marqué par une forte participation et une grande implication des acteurs de cette filière représentées dans la figure ci-dessous.



Les objectifs de ce colloque était de réaliser un focus sur les principales avancées scientifiques puis décliner l'état de l'art au niveau de la réalité industrielle pour obtenir une vision globale de comment ont évolué nos techniques innovantes pour leurs applications industrielles.

Des experts universitaires et industriels du champ d'applications des enzymes et de leur utilisation par les biotechnologies ont présenté leurs travaux en présence d'un public nombreux et interdisciplinaire (Figure 1). Ce colloque a rassemblé des scientifiques des secteurs privé/public dans un bon équilibre (Figure 2) permettant des discussions fructueuses.

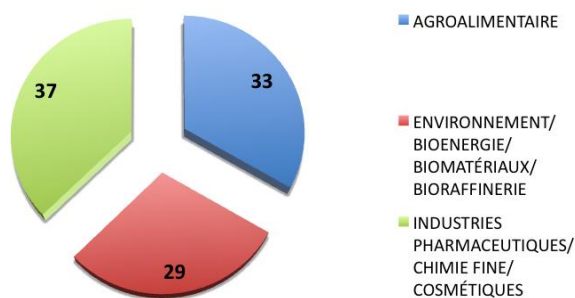


Figure 1. Représentation graphique par domaines d'application (%).

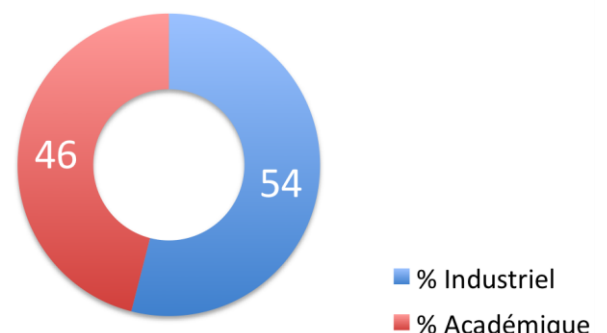


Figure 2. Répartition des acteurs industriels et académiques de ce colloque (%).

Plusieurs structures académiques (CNRS, INRA), agences (pôle IAR, CBSO) et industriels ont apporté leurs contributions à cette manifestation, dont l'objectif était de faire un état des lieux de l'utilisation des enzymes dans les domaines de l'agroalimentaire, biomatériaux, énergie, santé, cosmétiques, biocarburants et environnement.

Les membres du comité ainsi que les membres de l'association ont tenu à rendre hommage à **Daniel Thomas**, pionnier des biotechnologies et membre du comité scientifique et d'organisation de ce colloque. **Pascal Dhulster**, Université Charles Violette a ainsi retracé son parcours et présenté ses actions tout au long de sa carrière. **Jean-François Rous**, Sofiprotéol a présenté le projet PIVERT, dont **Daniel Thomas** était le président.

Ce colloque se proposait d'établir un état des lieux sur les **avancées de la recherche et des développements industriels** actuels pour avoir une vision du champ d'applications possibles et des verrous qu'il reste encore à lever. Outre les aspects scientifiques et technologiques qui ont été abordés dans cette optique, les aspects réglementaires, économiques et sociétaux ont été discutés. Cet événement a été animé par différentes interventions portant sur les avancées technologiques et méthodologiques, (volet 1) une tribune par les producteurs et distributeurs d'enzymes, les réalisations et les besoins des filières industrielles (volet 2). Cet événement a été marqué par de nombreuses communications ([voir les posters](#)) portant sur ces différents sujets et la présence de stands de distributeurs et fournisseurs d'enzymes ([voir les stands](#)). Ces deux journées riches en informations et discussions ont été clôturées par le discours final de **Magali Rémaud-Simeon** (INSA Toulouse).

## Volet 1 - Avancées technologiques et méthodologiques

Ce premier volet, organisé en trois sessions, a permis de présenter les nouvelles technologies pour la découverte d'enzymes (i), la conception d'enzymes sur mesure : rêve ou réalité (ii) et les verrous à lever (iii). A travers une **Tribune**, les distributeurs et fournisseurs d'enzymes se sont exprimés sur la durabilité, l'innovation, la régulation et la collaboration entre clients et fournisseurs au service de l'innovation.

### i) Session1 - Les nouvelles technologies pour la découverte d'enzymes

Au cours de cette session animée par **Laurence Hecquet**, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, les intervenants ont mis en avant de nouvelles techniques pour permettre la découverte mais aussi un approfondissement des connaissances des enzymes.

Des nouvelles techniques, comme la goutte-based microfluidic a été présentée par **Antoine Drevelle**, Soufflet. Ce procédé mis au point permet l'analyse des activités enzymatiques produites par des micro-organismes ou la sélection de l'organisme le plus

efficace parmi une population de variants. A travers cette technique et son optimisation, le coût, la rapidité et les consommables ont été considérablement réduits. Ceci a été probant pour le screening d'une banque de mutants d'*Aspergillus niger* sécrétant de l'acide alpha amylase et la mise en évidence de bactéries cellulolytiques extraites d'échantillon de chaume de paille (screening en de 100 000 bactéries en 20 minutes).

Une nouvelle approche, la métagénomique (étude de l'ensemble des génomes d'un écosystème) présentée par **Gabrielle Véronèse** (INSA de Toulouse), ouvre de nouveaux horizons pour la découverte de l'écosystème microbien.

L'objectif est simple : échantillonner le métagénome et le métatranscriptome pour cribler à très haut débit et détecter une activité ciblée en amont d'étapes de séquençages très coûteuses qui bloquent parfois l'identification de nouvelles familles de protéines, enzymes, transporteurs ou encore de procédés enzymatiques. A travers cet exemple, nous avons pu suivre les démarches et les étapes nécessaires pour aboutir à une identification de bactéries de l'écosystème intestinal humain, les CAzymes utilisant comme source de carbone les fibres alimentaires non digérées. *In fine*, c'est 632 gènes complets séquencés, 73 nouvelles CAzymes identifiées appartenant à 35 familles quasi connues et 9 nouvelles familles protéiques jamais identifiées.

Par le biais de cette approche, l'identification de mécanisme de dégradation d'hémicellulose mais aussi des glycanes de l'hôte a été possible. En effet, l'identification de la GH130, famille d'enzymes dégradant les mananes (fibre alimentaire) et plus précisément les parties N-glycane des mucines a été possible. Cette famille d'enzymes se révèle être des candidats pour devenir des biomarqueurs pour la maladie de Crohn. C'est la première identification de fonction/modification des sucres par métagénomique permettant à l'avenir de nouveaux procédés pour établir la synthèse de composés de haute valeur ajoutée.

L'intervention de **Cécile Persillon**, Protéus, a permis de mettre en évidence des nouvelles stratégies pour la découverte d'enzymes pour des applications industrielles. La plate-forme Protéus repose sur deux piliers complémentaires :

- une collection unique de micro-organismes pour identifier de nouveaux biocatalyseurs. Ainsi, après criblage de cette collection, une déhalogénase présentant un potentiel de dégradation d'alcanes chlorés de l'environnement (dépollution des sols) a pu être isolée.
- une technologie d'évolution dirigée pour adapter ces biocatalyseurs naturels à un usage industriel. L'amélioration des performances du processus des « notes vertes » en est un exemple. Ces « notes vertes », sont des molécules volatiles composées d'aldéhydes et d'alcools disposant de propriétés aromatiques intéressantes et composant l'essence de plusieurs huiles essentielles, parfums et industries des arômes. Grâce à l'évolution dirigée de nouvelles enzymes, les 13-HPOL ont été identifiées. Le processus d'obtention de ces molécules a été amélioré tout comme sa productivité.

Le séquençage du génome demeure le meilleur outil pour la découverte et la compréhension des organismes. **Gurvan Michel**, Station biologique de Roscoff, a démontré l'importance de cette stratégie. La biomasse algale est principalement constituée de polysaccharides, en tant que composés de stockage de carbone ou pour la paroi cellulaire. Mais les polysaccharides d'algues marines présentent une grande

diversité de produits chimiques et sont déjà largement utilisés dans diverses industries. En effet, par des approches génomiques et phylogénétiques comparatives sur la bactérie modèle, *Zobellia galactanivorans*, pour l'étude de la bioconversion de polysaccharides d'algues, de nouvelles familles d'enzymes ont été découvertes. Ainsi, la structure 3D et la fonction des enzymes de recyclage polysaccharides d'algues brunes : la laminarinase Lama (famille GH16) et l'alginate lyases AlyA1 et AlyA5 (famille PL7) a été possible.

Dans ce contexte de recherche de nouvelles enzymes ou activités enzymatiques, des plateformes, telles que le Génoscope ont voulu étendre leurs activités pour inclure des études de génomique fonctionnelle à grande échelle. **Véronique De Berardinis**, Génoscope, a démontré que l'itérativité des techniques à haut débit est essentielle. De plus, elle a rappelé que la promiscuité des enzymes joue un rôle primordial pour l'évolution des protéines et la divergence des fonctions catalytiques. Comprendre les déterminants moléculaires qui régissent cette promiscuité enzymatique représente un enjeu scientifique majeur pour identifier les trajectoires évolutives pouvant entraîner l'émergence de nouvelles fonctions. A travers l'exemple des nitrilases, le travail s'effectue en amont du criblage par comparaison/homologie de séquences, phylogénie et ensuite criblage (par Qtrap/fluor). Ce travail a permis l'identification de 600 membres. **Véronique De Berardinis** a rappelé que le plus compliqué dans cette méthode itérative est de trouver le point de départ de cette recherche de nouvelles enzymes. Ainsi, après itérations, une succession de solutions approximatives affinées se rapprochent de la découverte d'enzymes.

Aussi, elle a rapporté que la métagénomique se révèle être un « réservoir de gènes » et représente une source intéressante de nouvelles familles de protéines ouvrant les connaissances sur de nouveaux processus biologiques. Cette découverte de nouveaux biocatalyseurs permettrait *in fine*, de répondre aux besoins de la biologie de synthèse ou des procédés industriels. La collection de souches Génoscope comprend aujourd'hui 850 souches procaryotes et un métagénome d'un réservoir des eaux usées d'une usine. Parmi cette collection et jusqu'à aujourd'hui, environ 1 500 nouvelles enzymes actives ont été découvertes.

Les travaux présentés ont éclairé la richesse de bactéries d'écosystèmes variés et la nécessité de combiner les approches génomiques et biochimiques classiques. De plus, le haut débit pour le clonage de gènes et la métagénomique trouvent plus que jamais leur place dans cette quête de découvertes de nouvelles enzymes et nouvelles fonctions. Des posters attestent et complètent ces propos relatés par les intervenants ([voir](#)).

## **ii) Session 2 - Conception d'enzymes sur mesure : rêve ou réalité ?**

Au cours de cette session animée par **Charles Tellier**, Université de Nantes, les intervenants ont posé les jalons de la conception d'enzymes. Créer des enzymes est un challenge que de nombreux industriels et académiques tentent de relever.

Les techniques d'études des enzymes ou encore criblages ont beaucoup évolué ces dernières années. A cela, on ajoute beaucoup d'échecs avec un challenge important surtout lorsque que l'on veut augmenter le potentiel d'une enzyme. Les ressources enzymatiques naturelles étant restreintes (fonctionnement dans des conditions physiologiques précises et sur une gamme étroite de substrats) une évolution est nécessaire pour répondre aux besoins industriels.

Ces échecs sont liés au fait que la structure et les fonctions de ces enzymes ne sont pas encore comprises pour les chercheurs. Parmi ces nouvelles techniques, **Patrice Soumillion**, Université Catholique de Louvain, a mis en avant l'évolution dirigée d'enzymes afin de générer des biocatalyseurs dotés de propriétés nouvelles ou améliorées. Il rapporte que l'évolution accélérée d'un D -alanyl- D -alanine- peptidase (DD- peptidase) dans une bêta lactamase comme un système modèle, bien que proches phylogénétiquement ces enzymes restent extrêmement difficiles à caractériser. Grâce à l'évolution dirigée, la neutralisation de l'activité initiale a permis à une DD-peptidase d'évoluer en bêta-lactamase. Aussi, il a fait remarquer que cette nouvelle enzyme entraîne une nouvelle activité hydrolytique, créant un problème de sélection. Bien que la néosynthèse d'enzymes soit possible, de nouveaux problèmes peuvent émerger (fixation, interaction).

Dans cette conquête des enzymes, la biologie computationnelle (travaux à l'interface entre l'informatique et les sciences de la vie) tient une place prépondérante. Comme l'a présenté **Isabelle André**, INSA de Toulouse, la modélisation, la métabolomique, la métagénomique et les algorithmes associés sont des outils puissants pour prédire, démontrer des activités enzymatiques ou encore comprendre une voie de biosynthèse/mécanisme d'action. L'interprétation de données de ce type nécessite divers outils de calcul, parmi lesquels les mathématiques appliquées, les algorithmes, les bases de données, l'analyse d'images et l'apprentissage automatique. Réciproquement, la conception d'algorithmes et de machines peut aussi s'inspirer des systèmes biologiques, ce qui entraîne la création de robots bio-inspirés, de systèmes informatiques, et l'utilisation d'approches évolutives pour l'optimisation. A travers l'exemple d'un projet ANR avec l'Institut Pasteur portant sur la structure de la bactérie *Shigella*, l'utilisation de la modélisation s'est révélée très utile afin de visualiser le site actif sans cependant prédire le type de mutation. Enfin, le développement de procédés de synthèse chimio-enzymatique a permis la synthèse de dihydrobioptérine intervenant dans la synthèse de la méthionine en créant une nouvelle voie de biosynthèse à partir de l'aspartate.

La mutagénèse aléatoire ainsi que le criblage haut débit a abouti à l'émergence de nouvelles enzymes. C'est le cas de la Transkétolase, enzyme clé dans la branche non-oxydative de la voie des pentoses phosphates. **Laurence Hecquet** a pu démontrer que grâce à la mutagénèse, l'inversion de l'énantiosélectivité de cette enzyme était possible et permettrait d'élargir les domaines d'applications. Trois verrous ont pu être mis en évidence et contournés :

- choix de l'enzyme pour inverser l'énantiosélectivité ; choix pour une enzyme thermophile *Geobacillus stearothermophilus* afin de résister à la pression de sélection.

- La construction de la banque par mutagenèse rationnelle (par saturation de sites) et aléatoire de deux résidus du site actif ayant un rôle potentiel dans l'inversion de son énantiosélectivité : Leu382 et Asp470.

- Développement de tests stéréospécifiques et criblage : un test de criblage à haut débit basé sur le suivi pH-métrique de la réaction, tests *in vivo* et *in vitro*.

Le recours à une évolution *in vitro* pour modifier l'énantiosélectivité de la transketolase a été un succès avec un gain d'activité supérieur à l'enzyme sauvage et la perte de l'énantiosélectivité.

Il est certain que la conception d'enzymes est nécessaire pour des applications industrielles. **Noël Van Peij**, DSM, a pu montrer comment en une vingtaine d'années les techniques pour la découverte et l'optimisation de procédés enzymatiques a évolué, notamment dans l'industrie agroalimentaire. Il a présenté l'exemple de la chymosine, une enzyme digestive protéolytique de la présure. Dans ce cas concret, la cible était de limiter la protéolyse de l'alpha caséine. Il a ajouté que pour changer la spécificité, le design d'oligomères ou le design computationnel serait une solution.

Des posters attestent et complètent ces propos relatés par les intervenants ([voir](#)).

La conception d'enzymes sur mesure, est-ce une réalité ou un rêve ? Les intervenants de cette session ont pu démontrer que les techniques (conventionnelles, haut débit, émergentes) peuvent être à l'origine de grandes découvertes et de nombreuses applications industrielles.

Cependant, de nombreux échecs et challenges sont encore présents. Comment les acteurs académiques et industriels de la filière peuvent lutter contre ces verrous ? Les a-t-on identifiés ?

### iii) Session 3 - Verrous à lever

Cette session animée par **Pierre Lanos**, Roquette, s'est penchée sur l'identification et les solutions pour contourner les verrous de cette filière.

Dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique ou encore dans l'industrie cosmétique, des réglementations sont imposées aux industriels. Ces règles sont applicables afin de veiller aux bonnes pratiques et garantissent une élaboration de produits fiables pour les consommateurs. Le syndicat des ingrédients de spécialité de la chaîne alimentaire (SYNPA) représenté par **Mélanie Le Plaine-Mileur**, s'intéresse à la réglementation européenne et française applicable aux enzymes alimentaires.

Au niveau européen, le cadre a été mis en place en 2008. Les mêmes règles sont applicables pour les 28 États membres. L'Union Européenne aura en 2025 une liste positive des enzymes alimentaires autorisées pour des usages alimentaires. Toutefois

quelques incertitudes demeurent comme l'application des directives fixées par l'EFSA ou encore la présentation de la liste de l'Union.

En France, les enzymes alimentaires sont réglementées depuis de nombreuses années. Il existe d'ores et déjà une liste positive des enzymes alimentaires autorisées pour l'alimentation. Des verrous demeurent mais l'action du SYNPA a été probante en 2008 en obtenant l'application de la reconnaissance mutuelle avec le Danemark. Le SYNPA lutte à présent pour raccourcir la longueur de la procédure d'autorisation.

Il est indéniable que le potentiel des enzymes est régulièrement mis en évidence dans la recherche. Elles permettent d'effectuer des réactions chimiques spécifiques dans des conditions respectueuses de l'environnement. Comme décrit précédemment, des verrous subsistent, tant dans le domaine de la réglementation que dans les applications industrielles. **Lionel Muniglia**, Biolie, a présenté ces verrous à travers un exemple concret ; l'extraction d'huile sans solvant. L'utilisation d'enzymes dans la bioraffinerie a fait son entrée il y a quelques années avec cependant des limites (problème de lyse de la paroi végétale ; connaissances fondamentales sur la paroi ; trouver et sélectionner les enzymes potentiellement applicables).

Aussi, un brevet pour l'extraction d'huile sans solvant a été déposé par Biolie. Cependant, quelques limites subsistent quant à l'utilisation de ce procédé à une échelle industrielle :

- Disponibilité des cocktails enzymatiques pour une nouvelle application. Il est nécessaire d'identifier ces potentiels.
- Disponibilité en qualité et en quantité.
- Stabilité des principales activités enzymatiques qui doivent être exprimées en unités normalisées.
- Identification et screening des activités chez différents fournisseurs impliquant un développement conjoint entre fournisseurs et clients.
- Potentiel de recyclage.
- Non OGM, qualité des aliments.
- Compétitivité des coûts : pour assurer la viabilité économique.

Ces verrous ont pu être en partie contournés mais ces solutions restent à améliorer. **Lionel Muniglia** a aussi mis l'accent sur un frein, très simple, psychologique. En effet, « ce que nous ignorons peut nous inquiéter ».

Il faut penser différemment et de chercher des solutions pour lever des verrous. Des espèces végétales sont parfois « des polluants » et peuvent entraîner une catastrophe écologique. C'est le cas des algues. En effet, ces marées vertes, brunes ou rouges sont à première vue un désastre. Cependant, comme l'explique **Kevin Hardouin**, Amadéite Olmix, les algues sont la base d'une économie de plusieurs milliards de dollars avec un impact sur des secteurs très divers, y compris l'agroalimentaire, le textile, l'industrie pharmaceutique, les cosmétiques ou encore la bioénergie. Après récolte de ces espèces envahissantes, des études pour l'extraction ou la production de molécules d'intérêt ont été mises en œuvres. Ainsi, trois types différents d'hydrolyses enzymatiques ont été testés sur des extraits de *Ulva armoricana*:



- l'extraction assistée par enzyme
- l'hydrolyse enzymatique assistée
- l'hydrolyse enzymatique spécifique.

Des verrous subsistent pour cette étude et surtout pour une industrialisation. En effet, la composition biochimique des hydrolysats, l'efficacité de l'hydrolyse enzymatique et l'activité biologique dépendent de l'activité de l'enzyme, des conditions expérimentales, et du processus de conception.

## **Tribune**

Cette tribune animée par Françoise Geoffroy, DSM a rassemblé les producteurs et distributeurs d'enzymes :

**Sylvain LAPERCHE (SL)**, Novozymes, **Cindy GERHARDT (CG)**, DSM, **Gilles MUR (GM)**, DuPont Industrial Biosciences, **Anna-Karin NYMAN (AKN)**, Dyadic.

Les intervenants ont répondu à plusieurs questions et ont émis leur avis sur l'avenir de cette filière Enzymes.

Le développement durable est un facteur clé pour les principaux producteurs d'enzymes. Tous les acteurs de cette tribune se sont accordés sur le fait que l'utilisation d'enzymes dans les procédés industriels peut contribuer à économiser l'énergie et ceci est valable pour tous les secteurs d'applications (l'alimentation humaine et animale, les détergents, l'environnement, les cosmétiques, l'industrie pharmaceutique; etc.). Ils ajoutent que les enzymes sont une alternative aux procédés chimiques gourmands en énergie et peu respectueux de l'environnement. Il a été souligné que l'amélioration des processus de production peut être enrichi par les enzymes et **GM** en a décrit un exemple pour l'amélioration du traitement de l'eau. **CG** a aussi confirmé ces propos en citant l'exemple des enzymes pour la conservation des aliments dans l'industrie agroalimentaire.

**SL** et **GM** se sont aussi accordés sur le point que l'utilisation d'enzymes permettrait de réduire l'usage d'énergie fossile et valoriserait les différentes sources de matières premières disponibles.

Cette assemblée a mis l'accent sur l'innovation mais est-elle une réelle clé pour toutes les industries ?

Il est indéniable que pour répondre aux besoins de ses clients, les fournisseurs doivent innover et cela passe par des délais et des ressources incompressibles. Les intervenants sont unanimes quant au fait que l'innovation ne peut se faire seule et que l'action conjointe entre fournisseurs/clients est essentielle. Il existe un paradoxe entre innovation et mise sur le marché. Les fournisseurs ne doivent malgré tout pas produire à perte et doivent auparavant étudier, réaliser une enquête marketing (investissements, niche, attractivité financière, cycle de vie du produit). La recherche fondamentale doit cependant se tenir au courant des exigences et contraintes réglementaires à l'échelle industrielle. En terme de réglementation et d'innovation, les chercheurs et les services

R&D des entreprises doivent anticiper les contraintes des lois et ce processus de réflexion doit être très vite pris en compte. Les réglementations actuelles (REACH, entrée en vigueur en 2007 pour sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne et FIAP (Food Improvement Agents Package), une réglementation européenne de 2009 concernant les additifs, enzymes et arômes alimentaires imposent une conformité pour l'utilisation et fabrication d'enzymes. Aussi, en France, nous disposons d'un arrêté sur les enzymes depuis 2008 (voir plus haut, intervention du SYNPA) qui court. Il est à noter que les autorités sont lentes lorsque l'on parle de soutien à l'industrie. Les délais restent un frein pour l'innovation et l'application industrielle.

La tribune s'est accordée sur le fait que les producteurs d'enzymes et les clients doivent unir leurs forces et déposer ensemble des dossiers auprès du FIAP. En effet, **GM** a souligné que pour obtenir une approbation par les autorités compétentes pour de nouvelles enzymes, les clients doivent impérativement s'entraider afin de diversifier et créer de nouveaux horizons dans cette filière.

Il existe tout de même un autre levier et non des moindres, l'obstacle financier qui entraîne une mise sur le marché de seulement 25 % des idées innovantes dans le domaine des enzymes.

Cette tribune a permis de connaître les points de vue d'acteurs du domaine des enzymes : les fournisseurs et distributeurs. Ces intervenants ont pu s'exprimer et rappeler à l'ensemble des participants du meeting que l'innovation était essentielle mais qu'une action conjointe est primordiale pour toute évolution future.

Comme les intervenants ont pu le présenter, les techniques pour la découverte d'enzymes se multiplient et deviennent très pointues. Cependant, il existe des freins : psychologique, financier et réglementaire. Ces échecs ne doivent pas rester comme tel et pour surmonter ces obstacles, l'innovation, les services R&D et chercheurs œuvrent pour cela. De plus, l'entraide entre industriels et académiques (clients, fournisseurs, distributeurs, chercheurs) reste incontournable pour aboutir à de nouveaux produits, de nouvelles voies, de nouvelles techniques ou des lois équitables pour tous.

## **Volet 2 - Réalisations et besoins des filières industrielles**

A travers des exemples de leurs innovations, brevets, savoir-faire, les acteurs industriels ont présenté l'état de l'art de ce domaine ainsi que leur besoins. Les intervenants ont pu mettre en avant l'utilisation des enzymes au service des différents secteurs, tels que l'agroalimentaire (session 4 animée par **Charles Delannoy**, Procidys), l'industrie pharmaceutique, les cosmétiques, la chimie fine (session 5 animée par **Magali Remaud-Simeon**), la bioraffinerie, les biomatériaux, les bioénergie ou encore l'environnement (session 6 animée par **Jacky Vandeputte**, pôle IAR).

Lors de ces sessions nous avons pu découvrir comment les dernières techniques innovantes ont permis la mise en application de nouvelles enzymes, mais aussi comment les acteurs de ces domaines ont pu améliorer des processus industriels usuels.

<p style="text-align: center;"><b>SESSION 4</b> Industrie agroalimentaire</p>	<p style="text-align: center;"><b>SESSION 5</b> Industries pharmaceutiques/Chimie fine/Cosmétiques</p>	<p style="text-align: center;"><b>SESSION 6</b> Bioraffinerie/Biomatériaux/Bioénergie /Environnement</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trituration du grain et transformation de l'amidon. Présentation de l'amidonnerie et des enzymes associées (amylase, glucosidase, transglucosidase (<b>Pierre Lanos</b>, Roquette).</li> <li>• Etude du réseau qui régule l'expression des gènes codant pour des glycosides hydrolases et d'autres gènes impliqués dans la dégradation des polymères par le champignon <i>Talaromyces versatilis</i> (<b>Olivier Guais</b>, Adisseo).</li> <li>• Présentation du panel d'enzymes existantes dans la vinification et des mécanismes moléculaires impliqués dans la transformation du raisin en vin permettant la conception d'enzymes œnologiques plus efficaces et spécifiques au processus (<b>Patrice Pellerin</b>, Oenobrand).</li> <li>• Détail de traitements enzymatiques de matières laitières; phosphopeptides, lactoferrine, caséines réticulées ou encore les ingrédients lactose free. Les développements dans les traitements enzymatiques sont à l'origine de nouveaux produits avec un intérêt diététique ou encore pour palier aux intolérances au lactose (<b>Jean-Luc Simon</b>, Ingredia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présentation de la technologie d'encapsulation de drogue dans les globules rouges. Cas de la L-asparaginase encapsulée pour lutter contre la leucémie lymphoblastique aiguë et en cours d'évaluation clinique pour la leucémie myéloïde aiguë et le cancer du pancréas (<b>Yann Godfrin</b>, Erytech).</li> <li>• Présentation de deux exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique, l'artémisinine, un composé puissant antipaludique et de l'hydrocortisone, un corticoïde immunosuppresseur et anti-inflammatoire. Par ingénierie et de nouvelles techniques, la voie de biosynthèse naturelle de ces composés a été transférée dans une levure, bien connue pour la fermentation à l'échelle industrielle. La production industrielle est en cours de développement (<b>Bruno Dumas</b>, Sanofi).</li> <li>• Un exemple d'application de la biocatalyse la déacétylation sélective de la synthèse de dérivés de resvératrol pour des applications dermo-cosmétiques. Grâce à la biocatalyse, le groupe Solvay a pu développer une méthode de dépistage rapide de l'activité enzymatique. Cette biocatalyse permet de s'affranchir des techniques chimiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise au point d'un procédé biologique pour la conversion des sucres en 1,2-propanediol (propylène) par ingénierie (via <i>E.coli</i>) comme alternative au procédé chimique issu du pétrole. Application pour les résines ou encore pour les produits antigel (<b>Philippe Soucaille</b>, METabolic Explorer).</li> <li>• Valorisation des déchets (pailles, résidus de maïs) par voie enzymatique. D'autres déchets sont à l'étude, notamment les boues d'épuration pour fournir du biogaz (<b>André Klaassen</b>, Dyadic International).</li> <li>• Mise en évidence d'enzymes pour l'extraction d'huile de maïs et conversion en éthanol pour la production de carburant de première génération. De nouvelles applications ont vu le jour pour améliorer l'hydrolyse de l'amidon (Novozymes<sup>®</sup> 50197) ou encore son extraction (Spirizyme<sup>®</sup> Achieve) Une efficacité plus élevée et de plus grandes économies sont alors possible (<b>Sylvain Laperche</b>, Novozymes).</li> <li>• Présentation d'un projet pour la valorisation des déchets plastiques par les enzymes. Le développement d'un système de programmation pour l'autodestruction de matières plastiques à usage unique ou encore le recyclage des déchets plastiques illimité a été décrit. Le recyclage de l'acide polylactique en acide lactique par bioconversion des</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation de l'hydrolyse spécifique dans la bière et offrant des avantages fonctionnels et nutritionnels, sans affecter le goût et la mousse. Utilisation aussi de l'hydrolyse spécifique pour valoriser les protéines animales. Les produits alimentaires coutumier peuvent ainsi bénéficier de valeurs ajoutées (<b>Cindy Gerhardt</b>, DSM innovation).</li> <li>• Exemple de ROHALASE® PL-Xtra, une phospholipaseA2, hydrolysant spécifiquement les phospholipides, entraînant ainsi des lysophospholipides et des acides gras libres. Cette enzyme permet aux producteurs d'augmenter le rendement en huile (Triglycérides) et par conséquent augmenter les bénéfices des industries (<b>Ian Bentley</b>, AB Enzymes GmbH).</li> </ul>	<p>coûteuses et non respectueuses de l'environnement (<b>Mirjana GELO-PUJIC</b>, Solvay).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation des techniques de métagénomique et de biocatalyse pour produire une série de polyphénols glucosylés (taxifoline, acide caféique, acide rosmarinique, acide gallique et resvératrol, etc) et une série de sucres phosphorylés. Ainsi, la biocatalyse appliquée rend possible la production de substances qui seront évaluées en tant qu'actifs/additifs cosmétiques. (<b>Daniel Auriol</b>, Libragen).</li> </ul>	<p>ressources renouvelables a été décrit et semble en bonne voie (<b>Alain Marty</b>, Carbios).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La bêta galactosidase (BGL1) permettant la dégradation de la cellobiose a été améliorée par évolution dirigée et l'amélioration par approches - omiques de souches productrices de BGL1 dans <i>Trichoderma reesei</i> a été un succès et a permis une réduction des coûts (<b>Antoine Margeot</b>, IFP Energies Nouvelles).</li> <li>• L'amélioration des procédés enzymatiques et les matières renouvelables doivent être encore être étudiés pour <i>in fine</i> répondre aux besoins. La notion de bioéconomie est donc indissociable de ces avancées technologiques (<b>Théo Verleun</b>, remplacé par <b>Françoise Geoffroy</b>, DSM).</li> <li>• Production d'oléfines légères (isobutène) par ingénierie enzymatique, et plus précisément en créant une nouvelle voie de biosynthèse et inédite chez <i>E.coli</i>. Une nouvelle alternative aux énergies fossiles voit le jour (<b>Macha Anissimova</b>, Global Bioenergies).</li> <li>• A travers l'exemple d'un détergent, l'utilisation des enzymes est au service du développement durable et de l'environnement. La production d'enzymes fonctionnant à 20°C réduit considérablement la consommation d'énergie (<b>Gilles Mur</b>, DuPont Industrial Biosciences).</li> </ul>
--	---	--

Des posters attestent et complètent ces propos relatés par les intervenants ([voir](#)).

## Pour conclure :

Ce colloque a permis des discussions fructueuses entre les industriels et académiques. Il a été souligné qu'un dialogue permanent était primordial pour des innovations et des applications industrielles. Aussi, il a été mis en avant les nouvelles technologies pour la découverte et l'amélioration des enzymes au service des industries. Dans tous les domaines d'application, agroalimentaire, cosmétiques ou encore bioénergie, l'innovation est essentielle. Comme l'a conclut **Magali Remaud-Simeon**, avec 150 millions de protéines découvertes, dont 10 % sont annotées, 50000 identifiées sur leur structure 3D seulement 5000 enzymes sont caractérisées.

Une certaine valeur a été créée dans les différents domaines avec pas moins de 100 à 1000 enzymes déjà utilisées dans les industries. Les procédés mis en avant et présentés lors de ce colloque nous assurent une continuité prometteuse dans cette filière. Une constante innovation, une démarche de développement durable, un marché croissant ouvre de nouvelles perspectives (enzymes pour la dégradation de cellulose, molécules thérapeutiques, amélioration de l'hydrolyse d'amidon, etc).

Il reste toutefois un grand défi ; comment exploiter au mieux nos ressources ? Nous avons pu nous rendre compte que cette démarche n'est pas une utopie. Avec l'avènement des nouvelles technologies, la conquête des écosystèmes microbiens des êtres vivants est à son balbutiement. L'innovation trouve sa place parmi nos rejets (boues, déchets ménagers ou agricoles), des dérèglements naturels (marrées vertes).

Et comment aider à créer une valeur ajoutée et faire du profit pour une croissance économique du pays ?

Le besoin est grandissant et les fournisseurs œuvrent main dans la main avec les industriels/académiques afin de fournir au monde des améliorations de la vie quotidienne. L'action conjointe entre acteurs industriels et académiques reste la clé de la réussite.

De nombreuses perspectives, de nouvelles idées, continuent à promouvoir les biotechnologies, ce qu'avait initié **Daniel Thomas**, pionnier des biotechnologies et à qui nous rendons hommage.

Auteur : **Clarisse TOITOT**, Chargée de missions, Adebitech  
(clarisse.toitot@adebiotech.org)