

TOULOUSE WHITE BIOTECHNOLOGY



SCALE-UP
ADEBIOTECH
ROMAINVILLE
21/22 NOVEMBRE 2017
BIOCITECH



PÔLE DE COMPÉTITIVITÉ
INDUSTRIES & AGRO-RESSOURCES



twb
White Biotechnology
center of excellence



TWB : UN DÉMONSTRATEUR PRÉINDUSTRIEL



Lauréat en mars 2011 du Programme Investissements d'Avenir (PIA)



Issu d'un consortium public-privé réuni en assemblée constituante en février 2012

Géré par  en tant que
« Unité Mixte de Service » INRA/INSA/CNRS

**ACCELERER LE DEVELOPPEMENT DES
BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

CONSTAT TWB



ACCELERER

- ↙ Ressources
Projets et coûts de développement
- ↗ Facilité de collaboration
académique/privé
- ↙ Risques
projets en
zone TRL 3-6

LES VERROUS ACTUELS

Evaluation de souches

Optimisation des paramètres environnementaux

Optimisation de milieu

Process optimisation

Up & down process optimisation

Optimisation de la Robustesse du process

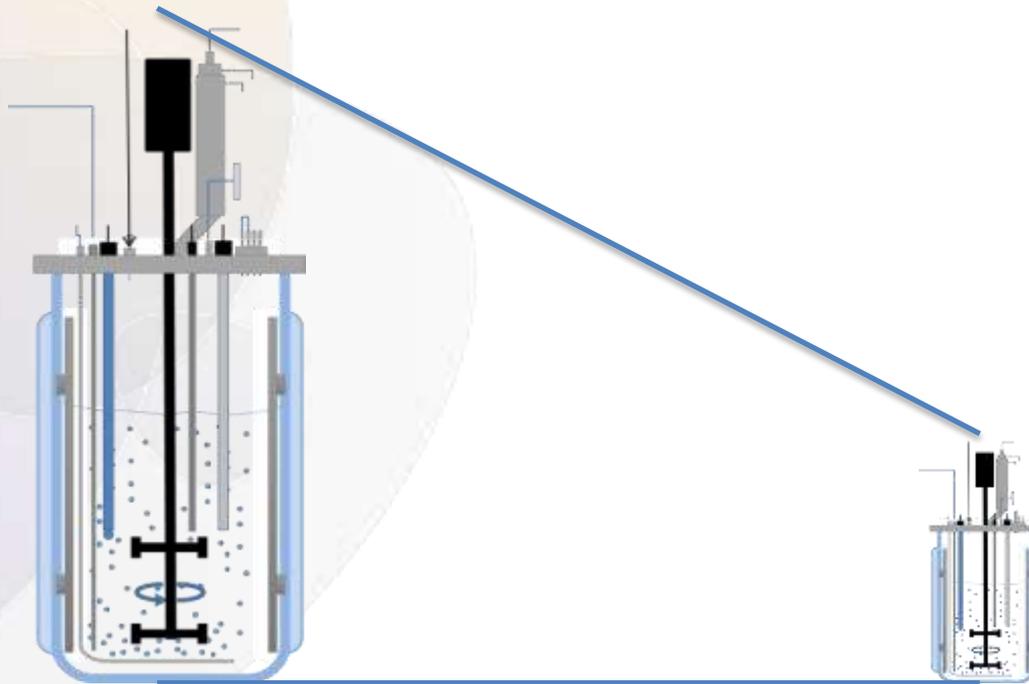
10ⁿ
combinaisons

Industrial
approved

**Consommateur
de temps et de
ressources**

LES SOLUTIONS

#1 - Miniaturisation



LES SOLUTIONS

#1 - Miniaturisation

#2 - Parallélisation



LES SOLUTIONS

#1 - Miniaturisation

#2 - Parallélisation

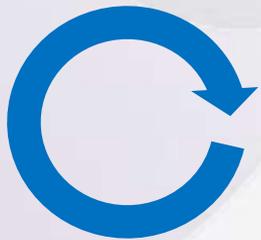
#3 - Automatisation



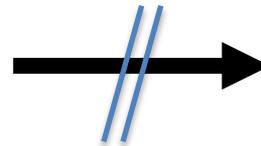
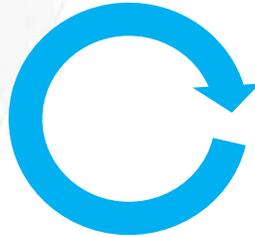
LES SOLUTIONS

- #1 - Miniaturisation
- #2 - Parallélisation
- #3 – Automatisation
- #4 – Intégration

Ingénierie de souche



Ingénierie de process



UPSCALE en environnement
DEMO et
INDUSTRIEL

- > Validation des souches
- > Ingénierie de milieu
- > Conduite de culture

INGÉNIERIE DE SOUCHES

- **Criblage et Construction de souches :**
 - Production de protéines
 - Production de métabolites
- **Ingénierie de génomes**
- **Ingénierie de protéines**
- **Design et introduction de voies métaboliques**



CULTURE PROCESS

**Optimisation des conditions de culture
(milieu, pH, agitation, aération...)**

Validation de souches en environnements up to 300L



CULTURE PROCESS

Cahier des charges

- > Jetable (coût/run)
- > Volume suffisant pour échantillonnage
- > Transposable
- > Contrôle de l'environnement (Ph, Température)
- > Système indépendants (DOE)
- > Ressources humaines limitées
- > Multi organismes

PARAMÈTRES AUTOMATISÉS



Automatisation de la majorité des étapes de fermentation

- > Préparation de pré-cultures
- > Incubation des pré-cultures
- > Inoculation Conditionnelle
- > Contrôle des paramètres environnementaux
- > Echantillonnage
- > Traitement des échantillons
- > Suivi de traçabilité
- > Traitement des données brutes

BENCHMARK DES SOLUTIONS COMMERCIALES

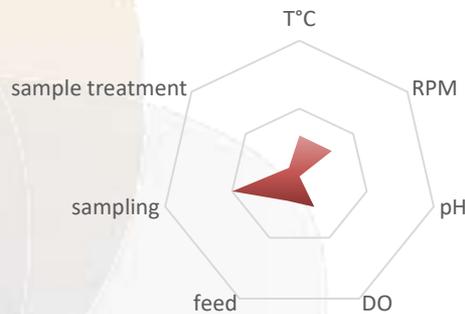


Microplate shaker

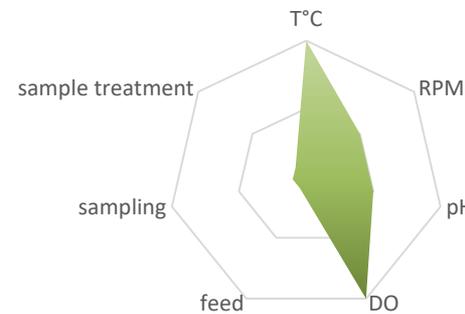
25 well sensor dishes (Presens)



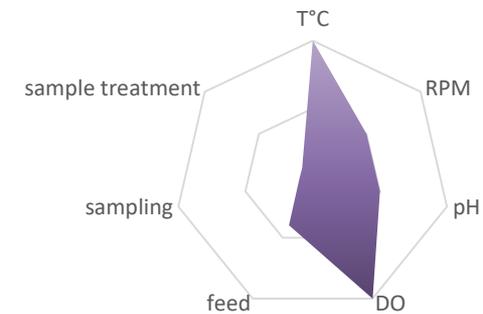
Biolector (m2Plabs)



Micro-24 (Pall)

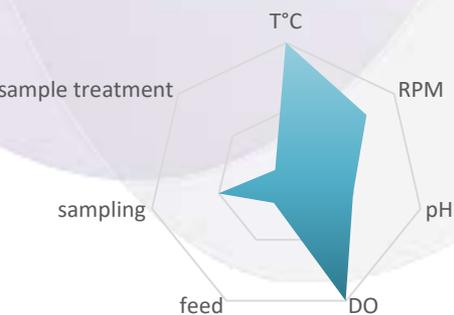


Micro-matrix (Applikon)

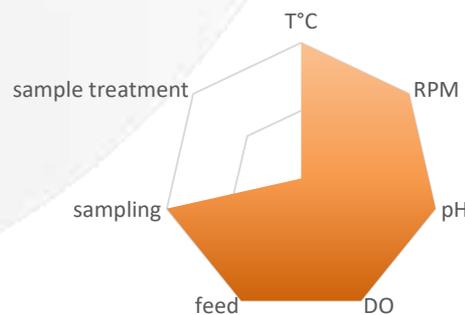


Robotic platforms

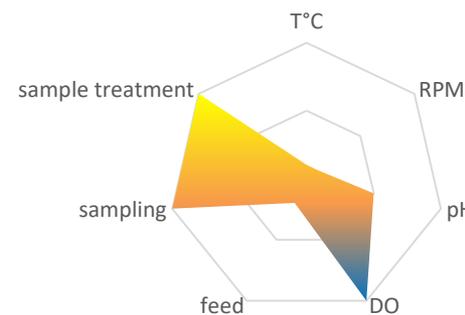
Ambr15 (Sartorius)



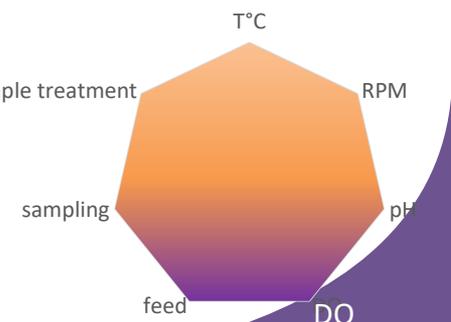
Ambr250 (Sartorius)



Tecan + 2 mag



Laird I (TWB)



CUSTOM ROBOTIC PLATFORM

Plate reader



Interface Informatique

Flux laminaire



Milieux, cônes stock

HEL reactor

deck freezer

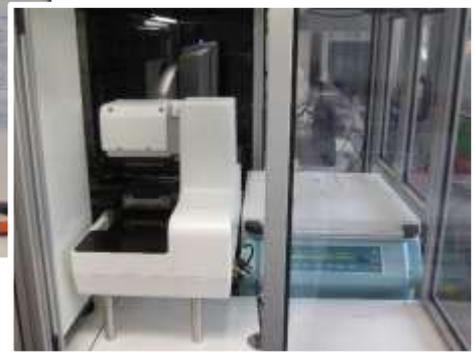


X 24

freezer (40 plates)



plate storage & robotic arm



décapeur

centrifugeuse

TESTS DE REPRODUCTIBILITÉ



Reproductibilité, de 8 répliques biologiques

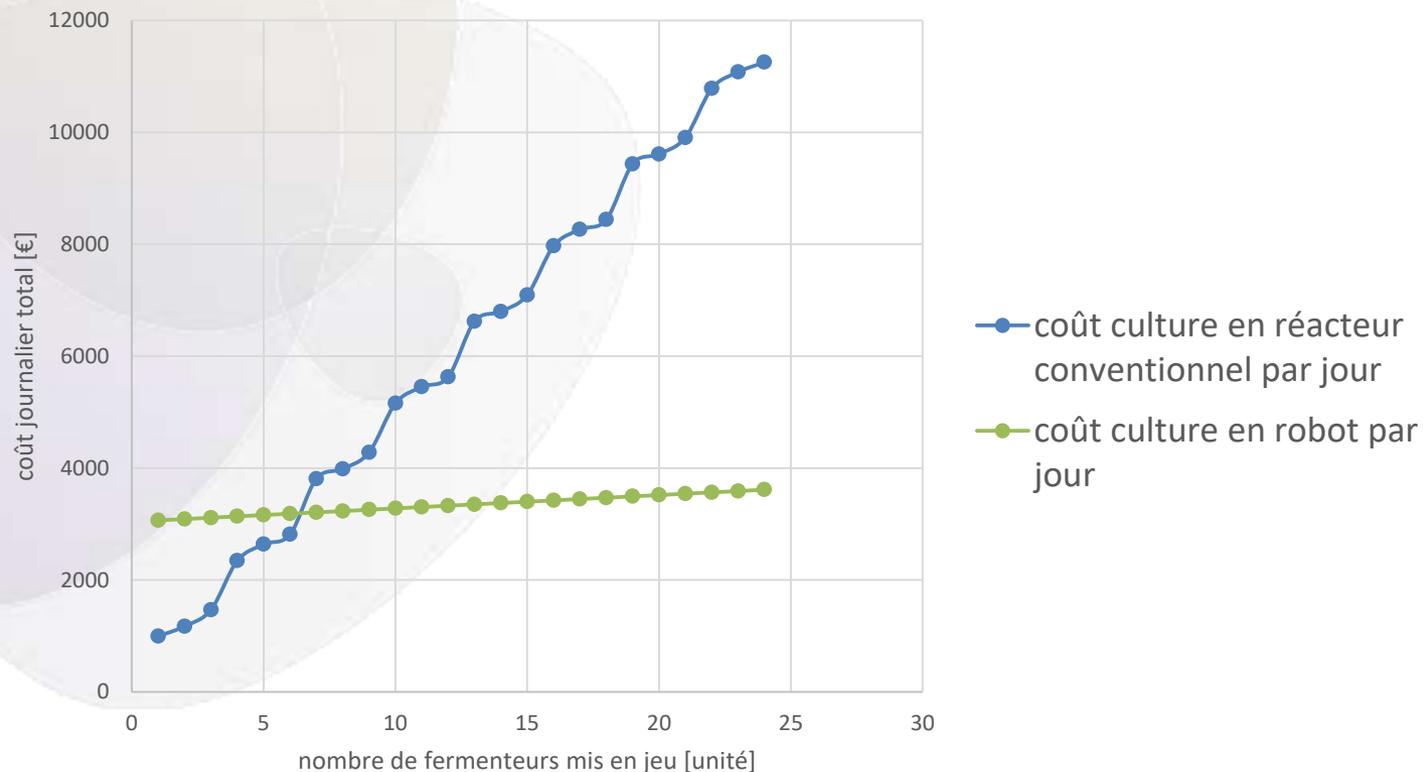
- > Vitesse spécifiques de consommation
- > Taux de croissance

Specific rate	SD Value
μ_{\max}	1.2 %
$q_{\text{glc_av}}$	1.5 %
$q_{\text{p_av}}$	1.1 %

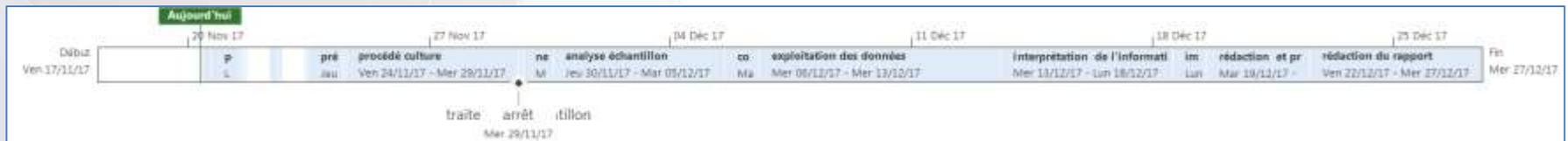
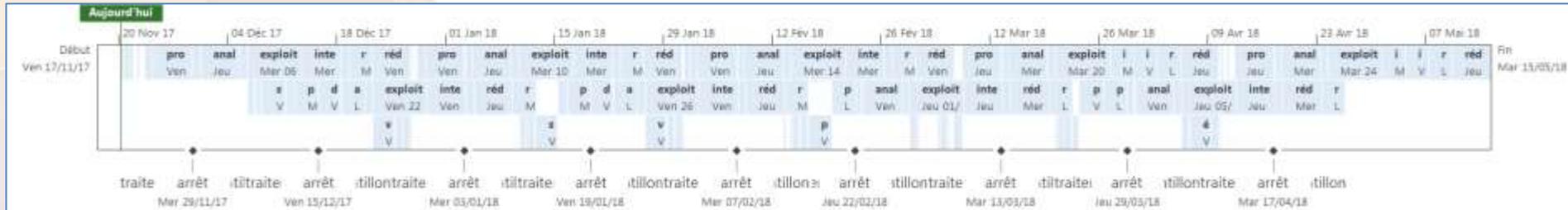
ETUDE COMPARATIVE : FACTEUR COÛT

Coût unitaire accès au robot / approche classique / prestataire

Evolution du prix journalier en fonction du nombre de fermenteurs mis en jeu



ETUDE COMPARATIVE: FACTEUR TEMPS



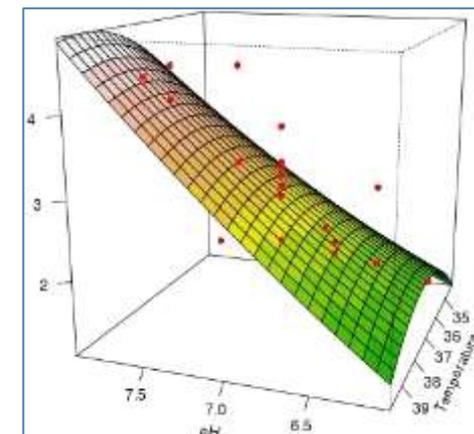
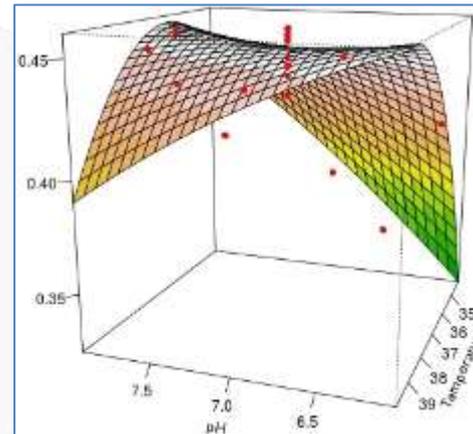
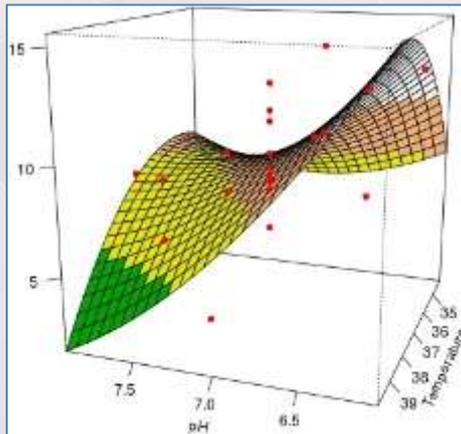
Expérimentation/ interprétation/rapport d'étude :

Robot culture	: 20/11/2017 au 27/12/2017	: 5 semaines
Fermenteurs conventionnels	: 20/11/2017 au 15/05/2018	: 20 à 24 semaines

OPTIMISATION MULTIFACTORIELLE

Cartographie complète

Taux de croissance
Productivité
Rendement de conversion



- 
- > Caractérisation globale du système
 - > Gamme/plage Acceptable
 - > Gamme/plage Optimale



Validation sur 20L

APPROCHES ASSOCIÉES

- DOE complets
- Analytique moyen débit
- Qualité
 - Traçabilité des opérations, reproductibilité, Statistiques
- Facilité de gestion des données et des échantillons
- Consolider des données issues de plusieurs expériences
 - Traitement transversal de l'information (Data Mining)

MATURITÉ PLATEAU BIOT

- **2017** : Finalisation du parc fermentation
- **Fin 2016** : validation de l'automate culture HD
- **Printemps/Eté 2017**: Validation sur projets académiques
- **Novembre 2017**: Eligibilité au programme de financement européen **Superbio**

Premières campagnes avec clients industriels
Octobre 2017

PERSPECTIVE ET DÉVELOPPEMENTS À VENIR



Construction de bases de données comme support de modélisation des procédés.

Incrémentation de nouveaux outils de suivi (cytométrie, analyse gaz..)

Systèmes continus

Application à des process orientés « biocatalyse »

Méthodes analytique « high throughput » compatibles

- Un run de 24 fermenteurs → 8 plaques = 768 échantillons = 5,5 Jours non stop

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Remerciement spécial

Julien Cescut – Head of BIOT platform

Avec le soutien de :



ANR-10-DPBS-08-01



Suivez-nous!

 @TWB_Biotech

 TWB