

# LEVURES ET BACTÉRIES, DES CHIMISTES MINIATURES

Pierre Labarbe

## Parties des programmes associées

Programme de biochimie, biologie et biotechnologies de terminale STL S1 – Enzymes et voies métaboliques  
Programme de physique-chimie de première STL – Transformation chimique – Cinétique d'une réaction chimique

Programme d'enseignement de spécialité de physique-chimie de la classe de terminale de la voie générale – Constitution et transformations de la matière – 4. Élaborer des stratégies en synthèse organique

**Mots-clés** : synthèse, biosynthèse, polymérisation, catalyse, enzyme

## INTRODUCTION

La nature est une source d'inspiration pour la chimie. Elle fournit notamment bon nombre de molécules dans des champs variés en produisant des principes actifs pour la médecine, des colorants, des molécules odorantes, etc. Il « suffit » aux chimistes de les en extraire. Une plus-value de la chimie face à la nature réside souvent dans sa capacité à produire des molécules qui n'existent pas ou d'en produire en quantité supérieure et suffisante : c'est le domaine de la synthèse chimique. Et si on confiait à la nature le soin de produire elle-même ces molécules de synthèse ? Ce sont là des enjeux de la biologie de synthèse, dont les artisans se trouvent être... les levures et les bactéries : « des micro-chimistes » !



Figure 1 – Ceci est une véritable usine de chimie miniature : la bactérie *Escherichia coli*, ici grossie 15 000 fois ! Source : US National Institutes of Health.

## ACCUMULATION D'HUILE ET BIOSYNTHÈSE DE CFA

Peut-on produire des huiles très spécialisées et des carburants de manière renouvelable ? C'est devenu possible grâce à la biologie de synthèse. L'idée est de partir de biomasse : sucre issu de la betterave, huile et lignocellulose issues de plantes oléagineuses. Il s'agit ensuite de faire travailler des bactéries et des levures pour synthétiser les molécules souhaitées. Des plantes comme le tournesol par exemple, comportent deux parties : les graines et la tige. Les premières, une fois pressées, donnent de l'huile et des protéines. La tige, quant à elle, donne de la lignocellulose, fractionnable pour donner des sucres. Ces sucres et huiles peuvent servir de matière première à la production de molécules d'intérêt industriel ou énergétique.

Une société développe par exemple un procédé s'appuyant sur une bactérie qui transforme 90 % des sucres qu'on lui donne en isobutène [voir figure 2 ; voir aussi *Vers les biocarburants de 2<sup>e</sup> génération : l'exemple de l'isobutène biosourcé*]. Cette molécule est un hydrocarbure qui entre dans la composition de nombreuses substances, des cosmétiques aux carburants, en passant par les lubrifiants. Aucune bactérie naturelle ne permettait de produire de l'isobutène, et encore moins avec un tel rendement. Il a fallu modifier génétiquement une bactérie bien étudiée, en l'occurrence la bien connue *Escherichia coli*, pour y parvenir.

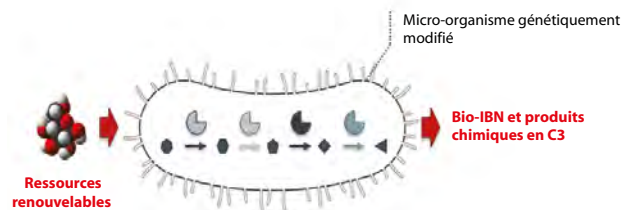


Figure 2 – Modification d'un organisme pour qu'il produise de l'isobutène. Procédé développé par la société Global Energy.

Certaines bioraffineries sont capables de produire des molécules d'intérêt industriel comme les CFA, (pour « Cyclopropan Fatty Acid »). Ce sont des acides gras insaturés [chaîne carbonée possédant le groupe COOH et une ou plusieurs liaisons doubles] cyclopropaniques [c'est-à-dire contenant un cycle à 3 carbones (voir figure 3)]. Ils donnent notamment de très bons lubrifiants. Une bioraffinerie raffine (!), comme le fait une raffinerie pétrolière : elle transforme de la matière organique « brute » en divers produits plus « fins » (carburants, matériaux, etc.). Mais à la différence des raffineries traditionnelles, les bioraffineries utilisent des matières premières renouvelables comme les plantes oléagineuses par exemple. Les CFA peuvent aussi être produits par de la pétrochimie traditionnelle, mais les réactifs utilisés pour les produire ne sont pas biosourcés et sont de plus très dangereux.



Figure 3 – Un CFA : acide gras insaturé cyclopropanique. Source : SAS PIVERT.

Pour la production de CFA, on utilise à nouveau la biologie de synthèse. Il existe une levure, *Yarrowia lipolytica* (voir figure 4), qui est capable de produire naturellement, par fermentation, des huiles à partir de sucre ou de glycérol contenu dans les huiles issues des oléagineuses. Une modification génétique de la souche a permis d'augmenter son rendement. Il a aussi été inséré un gène codant pour une enzyme permettant d'insérer un cyclopropane dans les acides gras produits. Ces deux étapes relèvent du domaine dit de l'ingénierie métabolique. D'autres étapes, dites d'optimisation fermentaire, ont également été effectuées. L'huile représente à l'issue du processus 70 % de la biomasse sèche. Parmi les corps gras obtenus, 20 à 30 % sont des CFA de deux types. Il n'est en général pas nécessaire de les séparer : le mélange obtenu, une fois hydrogéné, peut, en l'état, conduire à des applications. En revanche, une autre étape d'ingénierie métabolique classique pourrait être imaginée qui consisterait à effectuer des modifications génétiques visant à coder pour une enzyme qui catalyserait la réaction de synthèse vers un CFA plus spécifiquement.

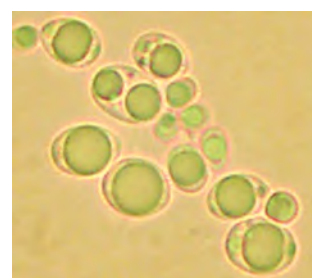


Figure 4 – Après fermentation, les corps lipidiques occupent la quasi-totalité de l'espace intracellulaire, illustrant le remarquable potentiel d'accumulation lipidique de *Yarrowia lipolytica*. Source : SAS PIVERT.

## PRODUIRE UNE ENZYME BIEN SPÉCIFIQUE POUR DÉPOLYMÉRISER DES PLASTIQUES



Figure 5 – À gauche, un échantillon de PLA « standard », à droite un PLA enzymé, après 7 jours en sol. Le PLA enzymé est presque totalement dégradé, alors que l'autre est intact.

On le sait, les emballages plastiques se dégradent trop lentement, c'est l'une des raisons pour lesquelles ils polluent terres et océans, jusqu'à créer ce que l'on appelle souvent « le 7<sup>e</sup> continent ». Certains plastiques sont néanmoins compostables. C'est le cas du PLA, l'acide polylactique, obtenu par polymérisation de l'acide lactique. Sa dégradation ne se fait cependant qu'à partir d'une température de 60 °C, température que l'on ne peut atteindre que dans les composteurs industriels, pas dans le compost domestique, ni dans la nature.

Une société, Carbios, se propose de développer du PLA biodégradable. Comment ? En l'enrichissant d'une enzyme

dépolymérase. Pour trouver cette enzyme, l'idée est à nouveau de se tourner vers la biologie de synthèse. Il s'agit de collecter des micro-organismes provenant d'environnements pollués en plastiques : s'ils se trouvent là, c'est qu'ils y ont un intérêt, que le plastique leur fournit une forme de « nourriture ». Ces organismes ne sont pas bien connus et on ne sait pas les cultiver. En revanche, on peut extraire leur ADN, le séquencer et le cloner dans un organisme connu et performant en termes de productivité, encore la bactérie *Escherichia coli* par exemple. Reste à « cribler », c'est-à-dire sélectionner la capacité à dégrader de la bactérie obtenue. Ceci relève de techniques de biotechnologie classiques. Outre l'activité de dégradation, il faut sélectionner une enzyme capable de résister à une température de 165 °C. En effet, pour produire des PLA biodégradables, le procédé utilisé est d'introduire du PLA et l'enzyme dans une extrudeuse qui fonctionne à cette température. Résultat : un plastique enzymé qui se dégrade, à basse température, à 80 % en 2 jours, 90 % en 10 jours (voir figure 5).

## UNE LEVURE POUR PRODUIRE DE LA CORTISONE

Les micro-organismes comme les levures peuvent également être mis à contribution dans le champ de la médecine, par exemple pour produire de l'hydrocortisone, un corticoïde, une molécule aux propriétés anti-inflammatoires uniques. C'est par exemple le traitement privilégié contre l'asthme. L'hydrocortisone, ou cortisol, est naturellement produite par les glandes surrénales de tout mammifère à partir du cholestérol. On sait aussi synthétiser l'hydrocortisone depuis 1950, par des procédés purement chimiques. Les premiers procédés comptaient au début une trentaine d'étapes, nous en sommes aujourd'hui à 9. Or, le procédé naturel en compte seulement 5 (voir figure 6). Est-il possible de faire aussi bien ? C'est l'objectif des développements actuels, qui s'inspirent de la nature. Ils consistent à fournir la même molécule de départ (le cholestérol) à un micro-organisme modifié, pour qu'il synthétise le cortisol. L'idée est encore de s'appuyer sur la catalyse enzymatique. C'est à nouveau grâce à ces catalyseurs très spécifiques, beaucoup plus que les catalyseurs chimiques, que le nombre d'étapes peut être réduit. Cette fois-ci, la tâche est confiée à une levure : *Saccharomyces cerevisiae*, bien connue des brasseurs et des boulangers, puisqu'elle est responsable de la fermentation du pain et de la bière. Ce micro-organisme, contrairement aux procaryotes comme *Escherichia coli*, est un eucaryote : il possède un noyau et d'autres parties subcellulaires (voir encart : levure ou bactérie ?). Cette caractéristique permet de répartir les différentes activités qui se produisent dans les compartiments des glandes surrénales. Cette levure a également été choisie parce que son génome a été entièrement séquencé et parce qu'on maîtrise avec elle la fermentation à grande échelle et à haute densité. Les difficultés pour aboutir à un procédé efficace sont nombreuses : insertion des enzymes dans le bon compartiment subcellulaire, existence de réactions secondaires parasites, interactions entre la levure et les différents substrats (réactifs) et produits intervenant au cours du procédé, approvisionnement en cholestérol, etc.

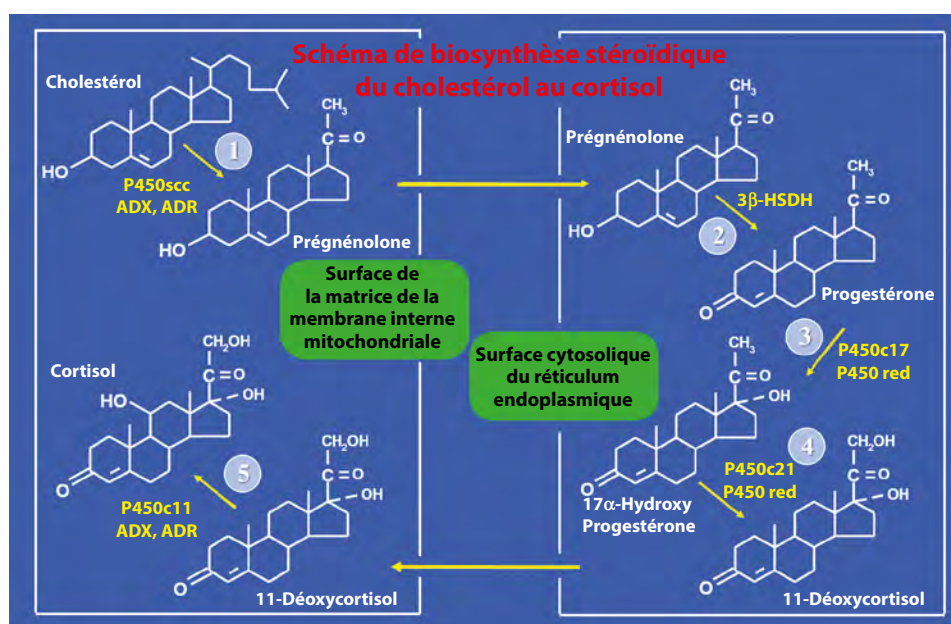


Figure 6 – Biosynthèse du cortisol dans les glandes surrénales à partir de cholestérol par multiples catalyses enzymatiques (les enzymes sont en jaune).

### Encart : levure ou bactérie ?

Levures et bactéries sont toutes les deux des organismes unicellulaires vivants. Elles sont microscopiques et ne peuvent donc être observées qu'au microscope. Leur principale différence réside dans leur organisation cellulaire : les levures possèdent un noyau et des organites (comme les mitochondries), ce sont des eucaryotes. Les bactéries, elles, en sont dépourvues : ce sont des procaryotes.

Les levures appartiennent à la famille des champignons. Elles tirent leur nom des caractéristiques qu'ont certaines d'entre elles à provoquer la fermentation alcoolique des solutions sucrées, entraînant une production de dioxyde de carbone gazeux, ce qui permet notamment à la pâte à pain de *lever*. Il existe d'autres types de levures, moins utiles à l'être humain, voire pathogènes : les *candidae*, par exemple, responsables des mycoses et autres infections uro-génitales, appartiennent aussi à cette famille.

Les bactéries permettent aussi de réaliser des fermentations, notamment dans les fromages et la bière. Les bactéries acétiques sont utilisées pour produire du vinaigre. Elles sont aussi utilisées pour leur capacité à dégrader de nombreux composés organiques et à se multiplier rapidement. Certaines d'entre elles sont pathogènes également : elles sont responsables, par exemple, du choléra, de la syphilis ou de la diphtérie.

## CONCLUSION

L'apport principal de la biologie de synthèse réside peut-être dans la remarquable spécificité des catalyseurs qu'elle met en œuvre : à chaque bioréaction de synthèse son enzyme. Il « suffit » de l'identifier et de l'insérer dans une bactérie ou une levure bien choisie pour qu'on passe de la matière première (le réactif ou substrat) au produit, en une étape ou à peine plus. C'est la promesse de rendements bien plus élevés que ceux obtenus par synthèse chimique, qui nécessite souvent de nombreux réactifs et étapes associées, avec une diminution du rendement à chaque palier. Cela a aussi l'intérêt de diminuer le recours à des réactifs, solvants et catalyseurs coûteux ou polluants. Cela nécessite cependant une maîtrise poussée du génie biologique, qui ne permet pas encore une production industrielle de masse. Les procédés évoqués ci-dessus en sont néanmoins parfois à l'étape de démonstrateur industriel et le passage à l'étape suivante se rapproche. La biologie de synthèse semble donc pleine d'avenir, avec des applications aussi variées que la médecine, l'énergie ou la gestion des déchets. Comme toute avancée technologique, elle pose pourtant des questions. Peut-on manipuler les génomes à l'envi ? Les solutions aux problèmes de la raréfaction des hydrocarbures ou de l'élimination des déchets plastiques doivent-elles être d'ordre technologique ? Ceci est une autre question, dont le traitement ne peut relever de l'article que vous venez de lire...

## SOURCES

*Chimie et biologie de synthèse – Les applications – EDP Sciences, 2019 – Fondation de la Maison de la Chimie et en particulier les articles : <https://www.mediachimie.org/actualite/colloque-chimie-et-biologie-de-synthese-les-applications-14-fevrier-2018>*

*Bioraffinerie et biologie de synthèse – Gilles Ravot et Jérôme Le Nôtre*

*Des carbohydrates aux hydrocarbures – Marc Delcourt*

*Le mariage réussi du plastique et des enzymes – Alain Marty*

*La saga de l'hydrocortisone – Roberto Spanoli : <https://actions.maisondelachimie.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/04/SPAGNOLI-Roberto.pdf>*

*Les enzymes font le ménage (société carbios/Mediachimie : <http://www.mediachimie.org/ressource/déchets-plastiques-les-enzymes-font-le-ménage/>*

**Pierre Labarbe** est inspecteur d'Académie, inspecteur pédagogique régional de physique-chimie

**Comité éditorial** : Danièle Olivier, Jean-Claude Bernier, Grégory Syoen