

***Clostridium beijerinckii* DSM 6423, UNE SOUCHE PLATEFORME ÉMERGENTE POUR LA BIOPRODUCTION DE SOLVANTS**Thèse de Rémi **HOCQ**<sup>1</sup>Analysée par Paul **COLONNA**<sup>2</sup>

Directeur de thèse : Nicolas **LOPES FERREIRA**, chercheur IFP, Energies nouvelles  
Co-encadrement de la thèse : François **WASELS**, chercheur IFP, Energies nouvelles

La bioéconomie est une nouvelle stratégie de développement (Global Bioeconomy Summit, Berlin, 2015), qui englobe l'ensemble des activités de production et de transformation de la biomasse, qu'elle soit forestière, agricole et aquacole, à des fins de production alimentaire, d'alimentation animale, de molécules biosourcées et d'énergie, en respectant les limites de la planète.

Avec les produits biosourcés, la bioéconomie répond à deux challenges majeurs : la réduction des émissions de gaz à effet de serre et le développement d'une chimie verte. Le corollaire pour un pays agricole comme la France est le gain de valeur ajoutée par la commercialisation de produits transformés, aux dépens de l'exportation de matières agricoles ou forestières brutes, et l'industrialisation de territoires anciennement à dominante agricole.

Les domaines de la chimie biosourcée et de l'énergie sont l'objet de ruptures technologiques avec de nouvelles voies de transformation de biomasses. Enfin le développement de procédés originaux est aussi une source de profits, quand ils sont exportables et diffusables.

L'arrivée de la biologie moderne, à haut débit, précise, raisonnée, permet d'aborder cet ensemble de défis de manière renouvelée.

L'objectif de la thèse de Rémi HOCQ répond à cette problématique en se focalisant sur le métabolisme de *Clostridium beijerinckii* DSM 6423 en vue de la production d'isopropanol. Cette bactérie est très connue dans l'industrie pour la production du mélange A/IBE (Acétone/Isopropanol-Butanol-Ethanol).

Le premier chapitre contient une revue de littérature très large sur les bactéries *Clostridies* solvantogènes, leur métabolisme et la régulation des processus métaboliques associés, ainsi que sur les outils de l'édition des génomes disponibles pour ces microorganismes. On peut suivre l'historique de l'évolution des outils disponibles, en particulier les approches à haut débit « omiques », et l'utilisation des *Clostridies* solvantogènes pour le développement des procédés industriels de fermentation.

La logique de recherche mise en œuvre relève de l'ingénierie métabolique dans les chapitres I à IV. Elle est au croisement de plusieurs disciplines, la microbiologie, la biochimie métabolique et la génétique, avec l'élucidation de mécanismes moléculaires. Ce travail s'inscrit pleinement dans le domaine de la Section 6 « Sciences de la vie » de l'AAF.

---

<sup>1</sup>Thèse de doctorat, préparée à l'Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (AgroParisTech) pour obtenir le grade de Docteur de l'Institut agronomique vétérinaire et forestier de France, Spécialité : Biotechnologies, École doctorale n°581 Agriculture, alimentation, biologie, environnement et santé (ABIES), soutenue le 16 décembre 2019

<sup>2</sup>Membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France, section 6, « Sciences de la vie ».

Le génome de la bactérie *Clostridium Beijerinckii* est considéré comme le support modifiable d'un programme d'usine cellulaire. Les modifications raisonnées, précises et rapides du génome mettent en évidence la pertinence de ces méthodes de génie génétique. Ce travail et ses conclusions démontrent que les conclusions de l'AAF (avis du 8 janvier 2020) « Réécriture du génome, éthique et confiance » peuvent être étendues au domaine microbien au-delà des trois premiers secteurs identifiés, les plantes cultivées, la forêt et les animaux d'élevage.

Les méthodes mises en œuvre sont modernes et révèlent toute leur puissance sur une bactérie industrielle jusqu'ici mal caractérisée. Les outils très originaux portent sur la méthode « Capp-switch sequencing » (Partie I), l'identification des sites d'initiation de la transcription « TSS mapping/dRNAseq » (Partie III) et l'évaluation de l'importance de la transcription antisens (Partie II). Cette démarche a été étendue aussi à *C. acetobutylicum*.

Je tiens à souligner le recours à l'outil d'édition du génome CRISPR-Cas 9, mis à l'honneur avec le prix Nobel 2020 en Chimie, dont les lauréates sont Emmanuelle Charpentier et l'Américaine Jennifer Doudna.

Bien au-delà des travaux qui montrent l'impact d'un gène, ou son absence, ce travail aborde les régulations transcriptionnelles et post-transcriptionnelles et conduit à une meilleure compréhension des « switches » métaboliques et de leurs régulations (Partie IV).

Cette usine cellulaire améliorée fonctionne avec du glucose obtenu par dépolymérisation d'amidon. C'est un substrat d'origine agricole, dont les sources industrielles sont les céréales et les tubercules, aussi bien issus de cultures de pays tempérés que de pays tropicaux. Dans un avenir proche, du glucose issu de la dépolymérisation de cellulose et d'hémicelluloses pourra se substituer à tout ou partie de ces sources alimentaires. En parallèle, le saccharose et la mélasse de betterave ont aussi été testés. Ce panel de substrats rend le futur procédé adaptable à un large éventail de pays où ces ressources sont disponibles.

Le produit de la fermentation, l'isopropanol, entre dans la chimie verte des produits biosourcés. Son premier usage agit comme solvant. L'isopropanol pourra être transformé en propène (propylène) par une réaction de catalyse hétérogène, puis donner du polypropylène ou accéder à d'autres molécules : acroléine, acide acrylique, dérivés allyliques, propan-2-ol, cumène, 1,2-époxypropane. C'est représentatif des molécules plateformes ou synthons. Cet isopropanol illustre alors pleinement l'usage de Carbone renouvelable et la réduction concomitante du besoin en Carbone fossile.

La discussion générale replace ce travail dans le cadre plus général de l'IFPEN (Institut Français du Pétrole Energies Nouvelles) pour la mise au point d'un bioprocédé de la production des solvants en utilisant la souche *C. beijerinckii* DSM 6423. Fort heureusement, la discussion générale aborde les perspectives directes du travail réalisé avec les analyses et les expériences à effectuer en priorité.

Ce travail original répond en même temps à des objectifs de recherche cognitive et à une ambition de développements industriels. Les trois brevets déposés et les cinq publications acceptées en sont la concrétisation. Cette thèse a reçu le prix Yves Chauvin en 2019.

La démarche et les résultats de cette thèse illustrent comment l'usage des biotechnologies industrielles facilite la transition vers la bioéconomie.

L'ensemble de ce travail, rapporté dans ce document d'analyse, mérite qu'il figure sur le site de l'Académie d'agriculture de France, à titre de valorisation.

**Laboratoire d'accueil**

*IFP Energies nouvelles, Département de Biotechnologie, Rueil-Malmaison*

**Après la thèse**

Séjour post-doctoral en cours à l'*Université de BOKU (Vienne - Autriche)* dans le département de *Biotechnologie*.

Fonction de chef de projet sur la production de biocarburant à partir de glycérol avec une nouvelle bactérie *Clostridia*.