

La saga de l'Hydrocortisone.

Roberto SPAGNOLI^a

^a ex Sanofi, rob.spagnoli@wanadoo.fr

"La levure s'ennuyait: on ne lui demandait, depuis des millénaires, que des tâches de routine, du pain, du vin, de la bière...

*... Quand, un beau jour ensoleillé de l'automne 1991, des biotechnologistes d'HMR, accompagnés d'autres éminents collègues de Strasbourg (Transgène) et du CNRS de Gif-sur-Yvette lui demandèrent de l'aide pour fabriquer des tonnes d'hydrocortisone à un prix défiant toute concurrence, *S. cerevisiae* n'hésita pas un instant : «Je suis prête-dit-elle simplement - les P450, je m'y connais». Ainsi commença l'aventure du projet UCI..."¹*

De nos jours l'hydrocortisone est produite à l'échelle industrielle par un procédé chimique multi-stade précédé par une étape de bioconversion. En 2003 nous avons publié -et breveté- la reconstruction dans la levure de boulangerie de la voie biosynthétique complète qui permet la synthèse de l'hydrocortisone dans les surrénales des mammifères². Depuis, les efforts n'ont pas cessé pour traduire cette avancée scientifique en une réalité industrielle.

Dans cette conférence nous allons présenter brièvement le rationnel, la stratégie, les approches et les moments forts de cette véritable saga à rebondissements qui a représenté pour les équipes impliquées un défi de grande ambition: convertir un humble micro-organisme en une véritable usine biotechnologique.

¹: Dumas B. and Spagnoli R. "Synthèse totale de l'hydrocortisone dans la levure de boulanger" *Médecine/Sciences*, 11(19), 1059-1061, (2003)

²: Ménard Szczebara F., Chandelier C., Villeret C., Masurel A., Bourot S., Duport C., Blanchard S., Groisillier A., Testet E., Costaglioli P., Cauet G., Degryse E., Balbuena D., Winter J., Achstetter T., Spagnoli R., Pompon D. and Dumas B. "Total biosynthesis of hydrocortisone from a simple carbon source in yeast" *Nature Biotechnology*, 21, 143-149, (2003)

Mots Clés : Bioconversions, Levure, Hydrocortisone, Cytochrome P450, Génie métabolique.