

# À la frontière de la chimie et de la biologie : biocatalyse et catalyse bio-inspirée

Marc Fontecave est membre de l'Académie des sciences et professeur au Collège de France, où il occupe la chaire de « Chimie des processus biologiques » et dirige le Laboratoire de Chimie des processus biologiques. Ses travaux se situent à l'interface entre la chimie et la biologie, en particulier dans le domaine de la catalyse bio-inspirée, comme nous allons le voir dans ce chapitre.

## 1 L'interface entre la chimie et la biologie

### 1.1. La créativité entre les deux rives...

L'interface chimie/biologie est un vaste domaine scientifique, dont nous n'illustrerons ici que certains aspects. Pour illustrer l'importance du travail à l'interface entre deux domaines scientifiques, on peut mettre en avant cette image du philosophe Michel Serres comparant les deux domaines scientifiques à deux rives d'un fleuve – pour nous, l'une est la chimie et l'autre la biologie –,

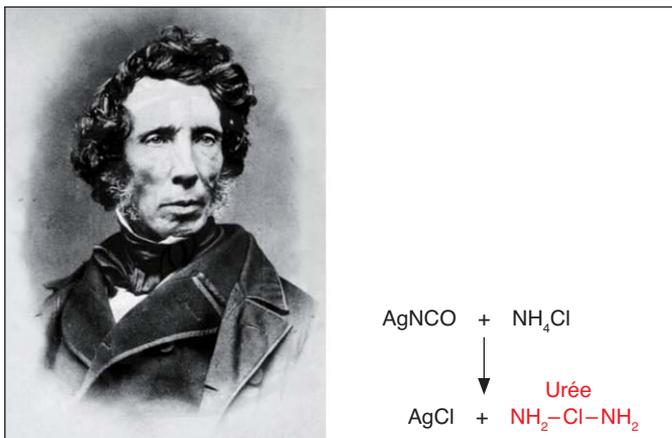
affirmant que le travail utile et gratifiant est celui qui se fait au milieu du fleuve, bien plus que celui qui se fait sur les rives :

*« Le corps qui traverse apprend certes un second monde, celui vers lequel il se dirige, où l'on parle une autre langue, mais s'initie surtout à un troisième, par où il transite », Michel Serres (Le Tiers-Instruit, 1991).*

Cette image fait bien ressortir la difficulté du travail aux interfaces, peuplé de contraintes à la fois culturelles et institutionnelles, mais grâce auquel on peut

Figure 1

Friedrich Wöhler (1800-1882), chimiste allemand qui a réalisé pour la première fois la synthèse de l'urée en 1828, déclarant : « Je dois vous informer que je suis en mesure d'obtenir de l'urée sans recourir à un rein animal ou humain » (1828). Cette découverte a marqué le début de la chimie bio-organique.



atteindre la plus grande créativité.

Dans le domaine qui nous occupe ici, l'interface a donné naissance à cette révolution de la biologie moléculaire, du vivant compris à l'échelle moléculaire, révolution qui est loin d'être terminée...

## 1.2. Une histoire de molécules

L'origine de cette approche, qui a conduit par de nombreuses étapes à la **chimie biologique moléculaire**, peut être reconnue dans le travail de F. Wöhler en 1828, qui a réussi la synthèse de l'urée, un produit naturel, par une

méthode purement chimique (Figure 1), c'est-à-dire sans le recours à un rein, humain ou animal, jusqu'alors considéré comme obligatoire.

Le vivant est moléculaire. Comme le dit G. Whitesides, « *The nature of the cell is an entirely molecular problem* »<sup>1</sup> (Figure 2). Parmi les grandes étapes de cette révolution, on peut en extraire deux. La première a été la découverte par E. Buchner en 1897 des enzymes, une sous-classe des protéines, responsables de la transformation de la matière vivante (Figure 3). La deuxième a été la découverte de la structure moléculaire de l'ADN en double hélice par Watson et Crick en 1953 (Figure 4). Cette découverte illustre la puissance de l'approche moléculaire puisque c'est de cette structure qu'est née la compréhension de la logique du stockage et de la conservation de l'information génétique, cette chimie de la matière informée.

Figure 2

Le chimiste américain George McClelland Whitesides (né en 1939), membre étranger de l'Académie des sciences depuis 2010, énonce la nature moléculaire de la cellule.



1. La nature de la cellule relève entièrement des molécules.



Figure 3

Le chimiste allemand Eduard Buchner (1860-1917) a reçu le prix Nobel de Chimie en 1907 pour ses travaux en biochimie et sa découverte de la fermentation non-cellulaire.

### 1.3. Une histoire de métaux

Mais la matière vivante ne repose pas exclusivement sur les molécules de la chimie organique : les éléments métalliques – alcalins, alcalino-terreux, métaux de transition – y jouent un rôle tout à fait indispensable, même s'ils n'existent qu'en quantités très inférieures aux autres éléments que sont l'hydrogène, l'oxygène, l'azote et le carbone. 40 % des systèmes enzymatiques ne fonctionneraient pas s'il n'y avait pas, fixé en un endroit bien précis de la chaîne polypeptidique, un atome métallique bien choisi pour ses propriétés chimiques.

Le métabolisme de l'oxygène donne quelques exemples de tels cofacteurs<sup>2</sup> métalliques essentiels : la porphyrine de fer, responsable dans l'**hémoglobine** de la fixation de l'oxygène de l'air ou bien, dans la **cytochrome oxydase**, en association avec un atome de cuivre pour as-

2. Les cofacteurs sont de petites molécules permettant le fonctionnement des enzymes. Il s'agit généralement d'ions métalliques ou de vitamines.



Figure 4

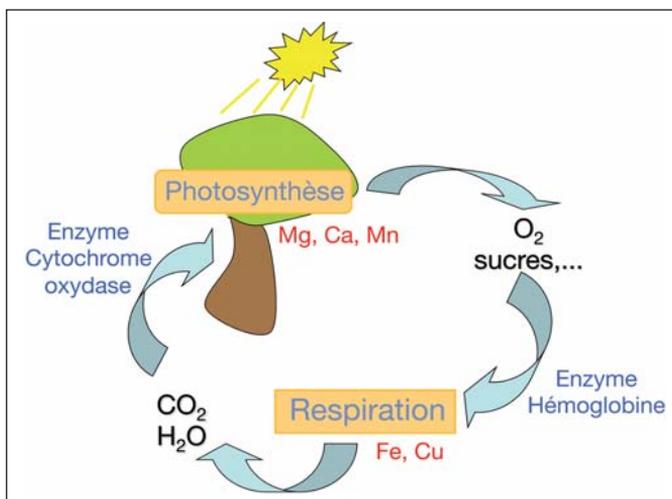
Les biologistes James D. Watson (1928-1963) et Francis H.C. Crick (1916-2004) ont découvert la structure en double hélice de l'ADN, ce qui leur a valu le prix Nobel de Médecine en 1962.

surer la réduction de l'oxygène en eau à la base du mécanisme de la respiration (Figure 5).

Très fondamentalement, l'interdépendance entre les organismes vivants et la nature n'existerait pas sans les

Figure 5

Le cycle d'interdépendance entre organisme vivant et nature, entre respiration et photosynthèse : il n'y a pas de vie sans métaux !



métaux : c'est grâce au magnésium, au calcium, au manganèse, que les plantes convertissent l'eau et le dioxyde de carbone en utilisant l'énergie solaire, par le fascinant mécanisme de la photosynthèse, en biomasse dont nous nous nourrissons, tandis que sans fer ni cuivre nous ne pourrions respirer redonnant l'eau et le dioxyde de carbone qui ferment le cycle.

#### 1.4. Le vivant : un champ de recherche encore vaste pour les chimistes et biologistes

En fait, on ne connaît à l'heure actuelle qu'une toute petite partie du monde vivant à l'échelle moléculaire, une toute petite partie des micro-organismes présents sur Terre, des génomes, des petites molécules naturelles, et des métabolites secondaires (voir aussi les *Chapitres de F. Guéritte et P. Monsan*). Il reste encore pour les chimistes un travail considérable à la recherche de ces petites molécules qui participent au fonctionnement des membranes, des protéines, des acides nucléiques, etc. Les nouvelles protéines dont on comprendra le fonctionnement permettront la mise au point de nouveaux médicaments par l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, de nouveaux assemblages moléculaires, de nouvelles réactions enzymatiques<sup>3</sup>. Les lignes qui suivent

3. Voir aussi *La chimie et la santé, au service de l'homme*, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, R.A. Jacquesy, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2010.

illustreront ces perspectives passionnantes.

## 2 La chimie et les systèmes moléculaires complexes

Les macromolécules de la biologie sont des polymères constitués par l'enchaînement de monomères, qui sont des molécules d'acides aminés pour les protéines (*Encart : « Structures et modélisation des protéines »*), d'acides nucléiques pour l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) et ARN (Acide RiboNucléique), de sucres pour les polysaccharides... Leur fonctionnement peut être décrit par les concepts et méthodes de la chimie moléculaire. Plus intéressant, des systèmes encore plus complexes sont à la portée des chimistes, qu'il s'agisse d'un récepteur membranaire avec son ligand, d'une enzyme avec un substrat macromoléculaire ou encore un supra-complexe protéique pour la biosynthèse d'un cofacteur essentiel. C'est ce que montrent les exemples qui suivent.

### 2.1. Les récepteurs membranaires du système adrénérurgique<sup>4</sup>

Le système adrénérurgique fait intervenir des récepteurs situés sur les membranes de cellules (neurones). Ces récepteurs ont comme fonction de reconnaître une petite

4. Le système adrénérurgique fait intervenir des neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline ou la noradrénaline, impliqués notamment dans la régulation de la fonction cardiaque en réponse à un environnement en évolution.

## STRUCTURES ET MODÉLISATION DES PROTÉINES

Les protéines sont des molécules de grandes tailles jouant des rôles clés dans le fonctionnement des organismes vivants. Elles sont constituées de plusieurs chaînes polypeptidiques, qui sont des polymères d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques (-CO-NH-).

### La structure primaire

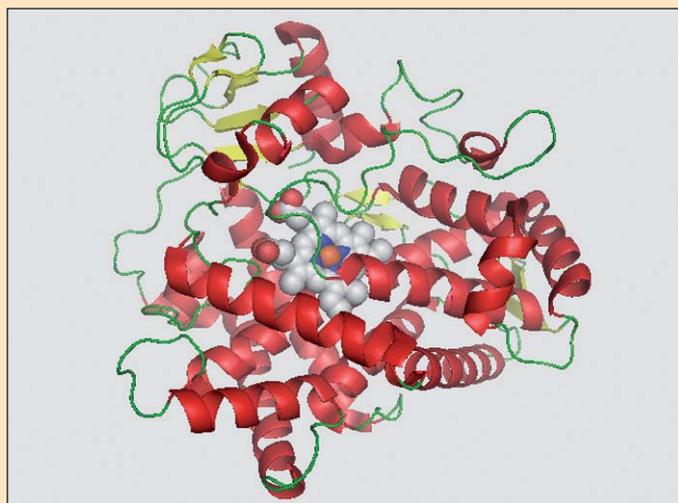
Cet enchaînement dans un ordre précis d'acides aminés, parmi les vingt qui existent dans le monde vivant, forme la **structure primaire** de la protéine, de formule générale :  $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}(\text{R}_1)\text{H}-\text{CO}-\text{NH}\cdots\text{CHR}_2-\text{NH}_2$ . Rappelons que cette structure primaire est issue de la traduction selon le code génétique de l'ARN messager, celui-ci résultant de la transcription d'un gène (molécule d'ADN).

### La structure secondaire

Selon la nature des acides aminés et des interactions qui peuvent s'établir entre eux, des segments de protéines peuvent subir des repliements locaux, pour former des structures telles que des hélices, des feuillettes ou des coudes (**Figure 6**), déterminant ainsi la **structure secondaire** de la protéine.

### La structure tertiaire

L'ensemble adopte une structure tridimensionnelle complexe, constituant la **structure tertiaire**, et qui présente souvent un caractère globulaire (elle forme une sorte de pelote) doté d'un fort degré de rigidité en son centre et de chaînes flexibles à la périphérie (**Figure 6**).



**Figure 6**

*Une protéine, véritable pelote d'hélices, de feuillettes et de coudes, constitués d'enchaînements d'acides aminés.*

On détermine usuellement la structure tridimensionnelle des protéines par diffraction des rayons X, ou encore par résonance magnétique nucléaire (RMN : voir le **Chapitre de M. Rohmer**), spectroscopie de masse, ou par simulation numérique. Dans le cas d'une enzyme, la région qui nous intéresse particulièrement est le **site actif**, situé au centre de la molécule, et qui forme une sorte de poche où se logent et se lient de petites molécules qui vont réagir au cours d'une réaction enzymatique, catalysée par l'enzyme.

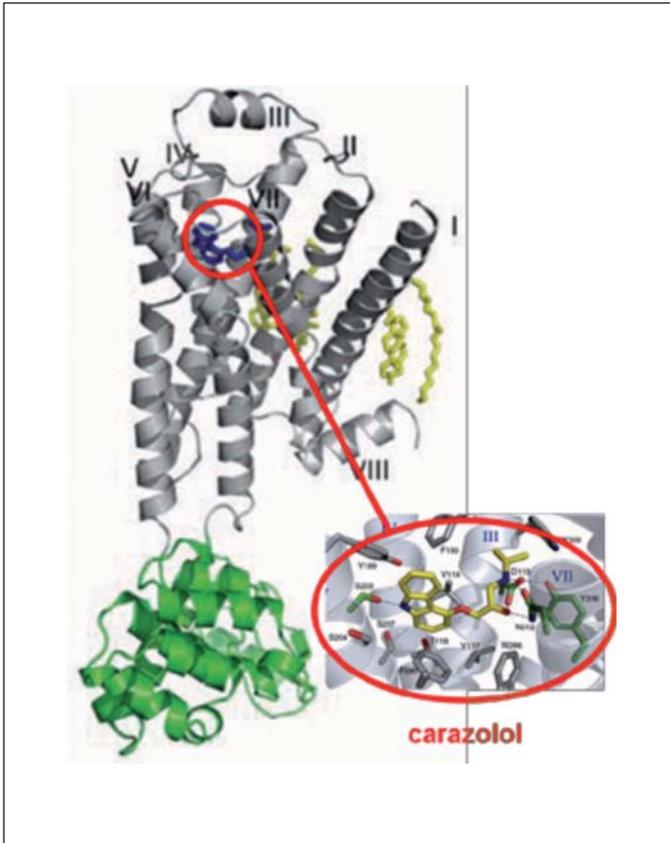


Figure 7

Complexe récepteur-ligand. Le récepteur (en gris) est le récepteur  $\beta 2$ -adrénergique humain, et le ligand (en jaune) est le carazolol. Cette interaction est essentielle au fonctionnement du système adrénérgique.

molécule et de le signaler à la cellule. La **Figure 7** représente l'un de ces récepteurs membranaires, auquel s'est liée une petite molécule, le carazolol, dont la présence est essentielle au fonctionnement. L'analyse structurale a permis d'identifier la position de fixation de ce ligand (le carazolol) sur la protéine et de comprendre à l'échelle atomique les déterminants de cette reconnaissance très spécifique ; c'est l'un des enjeux de la chimie supramoléculaire.

## 2.2. L'interaction entre une enzyme et l'ARN de transfert

La **Figure 8** montre l'association de deux grosses molécules, une enzyme de transformation d'un ARN de transfert (ARNt) avec son substrat ARNt<sup>5</sup>. Les approches de la biologie structurale et de l'enzymologie permettent de déterminer comment fonctionne un système complexe comme celui-là. On est capable de comprendre à l'échelle atomique comment l'ARNt est reconnu sélectivement et comment son interaction avec l'enzyme le positionne pour une réaction efficace et sélective avec une petite molécule, le DMAPP (diméthylallylpyrophosphate, également évoqué dans le **Chapitre de M. Rohmer**), créant ainsi un nouveau nucléoside (**Figure 8**, molécule à droite).

## 2.3. La synthèse de l'ubiquinone

La **Figure 9** illustre la façon dont est réalisée dans un organisme comme la levure la synthèse de l'ubiquinone, une molécule indispensable au mécanisme de la respiration. La molécule de départ est l'hydroxybenzoate, qui subit ensuite des transformations successives : méthylations, hydroxylations, réactions de décarboxylation. En réalité,

5. Les ARN de transfert sont de courts ARN qui interviennent lors de la synthèse des protéines dans la cellule, en apportant l'un après l'autre les acides aminés au ribosome, qui est chargé de traduire l'ADN en ARN messager selon le code génétique, pour aboutir à la synthèse des protéines.

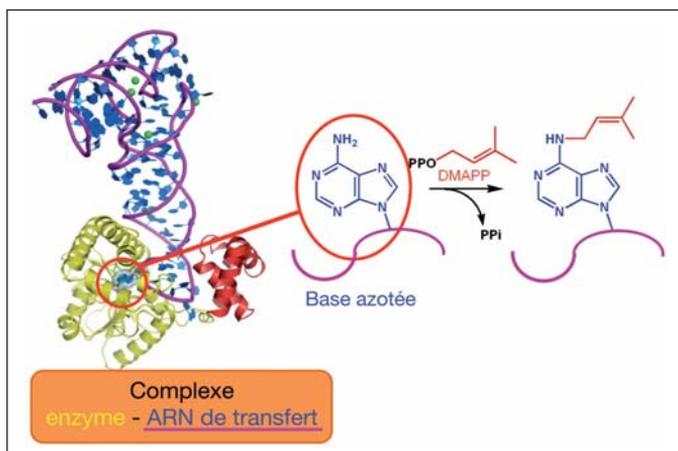


Figure 8

Le complexe formé par une enzyme (en jaune) et l'ARN de transfert (chaîne en violet avec les bases azotées en bleu). Dans le site actif de l'enzyme, une base azotée réagit sélectivement avec le DMAPP.

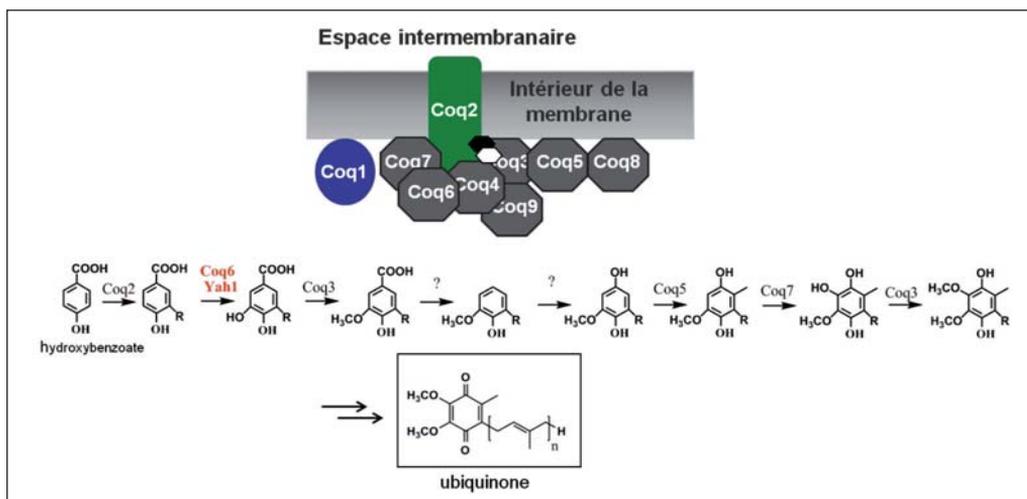


Figure 9

Synthèse de l'ubiquinone à partir de l'hydroxybenzoate par un complexe multi-protéique membranaire utilisant toute une série de coenzymes Q-Ubiquinone (ou Coq).

on sait peu de choses des enzymes catalysant chacune de ces étapes (appelée Coqn). On commence à établir seulement aujourd'hui la fonction de certaines des protéines impliquées, qui semblent fonctionner exclusivement en interdépendance au sein d'un complexe multiprotéique accroché à la membrane. Même si on atteint là sans doute la limite de ce que les chimistes peuvent étudier, ce type de systèmes doit être ciblé par

la chimie moléculaire comme nous le faisons dans notre laboratoire.

Un tel projet ambitieux est prometteur d'applications en médecine par exemple. Depuis quelques années en effet, on a découvert des maladies dues à des défauts génétiques (mutations) qui empêchent la biosynthèse de l'ubiquinone et donc le fonctionnement normal des fonctions respiratoires. Les études au niveau moléculaire ont permis

d'identifier la fonction de l'enzyme déficiente et donc le groupe manquant sur le cycle aromatique. Dans le cas de mutations de l'enzyme Coq6, le groupe manquant est un méthoxyle en position 5. De façon très intéressante, nous avons pu démontrer que l'apport de vanilline, un analogue de l'hydroxybenzoate possédant un groupe méthoxyle en position 5, pouvait au moins partiellement restaurer la biosynthèse de l'ubiquinone. Ces travaux sont à l'heure actuelle conduits sur des levures utilisées comme systèmes modèles. Ces mécanismes moléculaires étant conservés chez tous les êtres vivants, les remèdes devraient se révéler utiles jusque chez l'humain.

Tous ces exemples montrent que des systèmes moléculaires extrêmement complexes, de par la taille et la diversité des structures qu'ils peuvent adopter, restent accessibles aux études des chimistes grâce à la puissance aujourd'hui atteinte par les moyens de la physico-chimie. On comprend ainsi que bon nombre des transformations chimiques sur lesquelles repose le fonctionnement du vivant se déroulent au sein de complexes protéiques, desquels les intermédiaires réactionnels ne sortent parfois jamais, ce qui maximalise l'efficacité et la sélectivité des réactions.

Une digression peut être faite à ce stade sur le nombre finalement relativement limité des molécules et des mécanismes qui sont à l'œuvre dans le monde vivant. Parmi les centaines de milliers de molécules que la chimie permet d'ima-

giner ou même de synthétiser, l'évolution a fait un choix très sélectif, ce qui donne au chimiste d'aujourd'hui un cadre où il peut exercer son art avec efficacité.

### 3 La découverte de la ribonucléotide réductase : mise en lumière sur les mondes aérobie et anaérobie

#### 3.1. Ribonucléotide réductase et biosynthèse de l'ADN : une chimie radicalaire

L'ADN, cette molécule porteuse de l'information génétique, et en tant que telle souvent prise comme symbole de la vie, est constituée d'un assemblage de petites molécules, les désoxyribonucléotides. Ces dernières sont synthétisées au sein des cellules par réduction des ribonucléotides correspondants (la liaison C-OH est transformée en C-H, *Figure 10* en bas à gauche) et se polymérisent ensuite en chaînes d'ADN. Cette réaction est catalysée par une enzyme essentielle à la vie appelée ribonucléotide réductase (RNR). Chez les micro-organismes anaérobies, il existe une RNR particulière, très sensible à l'oxygène. Ce qui est unique ici c'est que la RNR, sous-unité  $\alpha$ , n'est active, c'est-à-dire n'est capable de réduire les ribonucléotides en désoxyribonucléotides, que si une glycine de son site actif est transformée en radical glycinyle par une réaction d'arrachement d'un atome d'hydrogène (*Figure 10* en bas à droite). Ceci est possible grâce à l'intervention d'une deuxième enzyme, la sous-

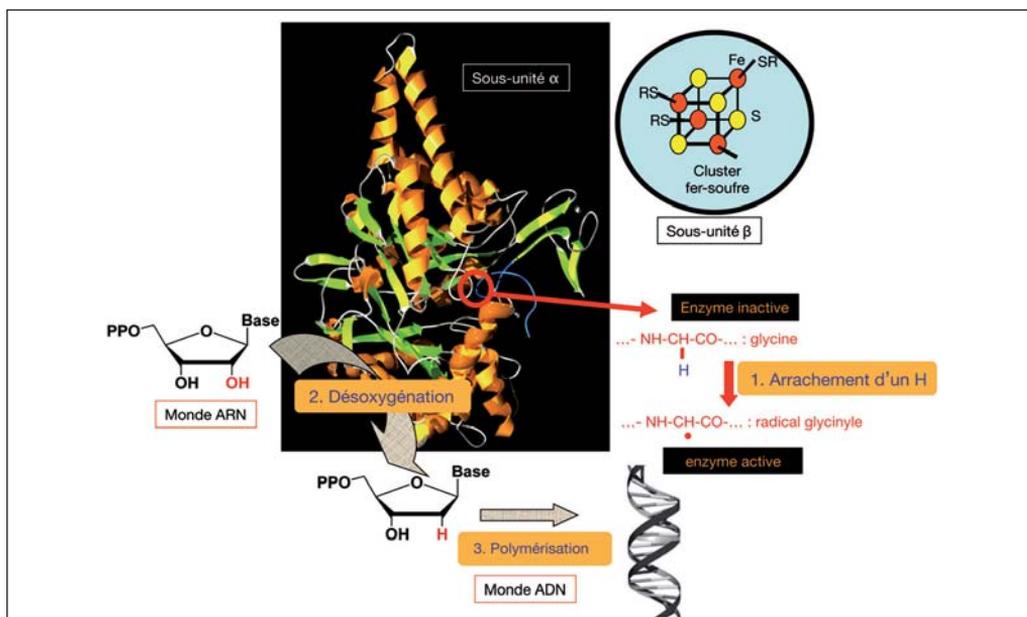


Figure 10

La biosynthèse de l'ADN dépend de l'enzyme ribonucléotide réductase. L'arrachement d'un atome d'hydrogène (H en bleu) à un acide aminé, la glycine, conduit à un radical glycinyle qui permet d'activer l'enzyme, lui permettant ensuite de désoxygéner les ribonucléotides (« monde ARN ») en désoxyribonucléotides (« monde ADN »). La vie d'un organisme aérobic dépend de cet atome d'hydrogène bien précis !

unité  $\beta$ , qui possède un centre fer-soufre (Figure 10, en haut à droite). Il est fascinant de penser que la vie de ces organismes dépend si étroitement d'un atome d'hydrogène ! Par ailleurs on peut penser que c'est grâce à l'apparition de ce mécanisme chimique sur la Terre qu'a été rendu possible le passage d'un monde vivant à ARN à un monde vivant à ADN, le monde actuel.

### 3.2. Une nouvelle classe d'enzymes, les radical-SAM

La ribonucléotide réductase anaérobie est représentative d'une nouvelle et immense classe d'enzymes qui vient d'être découverte, appelée

« Radical-SAM ». Ces métalloenzymes, qui possèdent un centre 4Fe-4S capable de fixer la S-Adénosylméthionine (SAM), partagent les mêmes caractéristiques structurales fondamentales (Figure 11) et fonctionnent avec les mêmes mécanismes chimiques fondamentaux : elles utilisent la SAM comme source de radicaux (Figure 12).

Le séquençage des génomes a mis en évidence plusieurs milliers de protéines appartenant à cette famille et responsables d'une très grande variété de réactions biologiques (Tableau 1), dans des voies de biosynthèse (désoxyribonucléotides mais aussi antibiotiques, vitamines, alcaloïdes,

Figure 11

Structure tridimensionnelle d'un membre représentatif de la famille enzymatique « Radical-SAM », avec son cluster fer-soufre, interagissant avec la S-Adénosylméthionine (SAM) pour former des radicaux en milieu anaérobie.

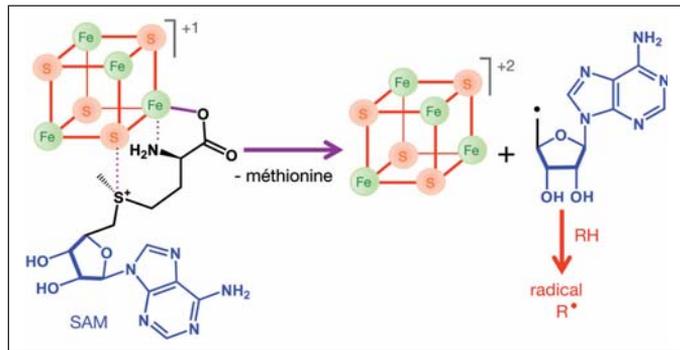
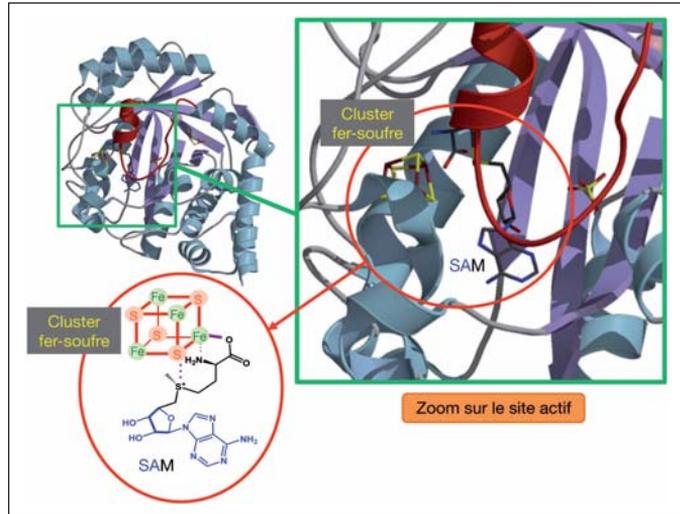


Figure 12

Mécanisme de formation de radicaux par les enzymes de la famille Radical-SAM. Dans cette famille, les enzymes comportent dans leur site actif des clusters contenant du fer et du soufre interagissant avec la S-Adénosylméthionine (SAM) pour générer un radical.

Tableau 1

Une même chimie pour des milliers de réactions biologiques.

| Biosynthèse de :   | Métabolisme de :                       | Réparation |
|--|--|------------|
| Cofacteurs (lipoate, PQQ, molybdoptérine, ...)           | Sucres                                 | ADN        |
| Antibiotiques (desosamine, mitomycine, fosfomycine, ...) | Acides aminés                          |            |
| Vitamines (biotine, thiamine, ...)                       | Hydrocarbures                          |            |
| Alcaloïdes   | Modification de                        |            |
| Chlorophylle   | ARN de transfert                       |            |
| Désoxynucléotides  | Enzymes (hydrogénase, nitrogénase,...) |            |

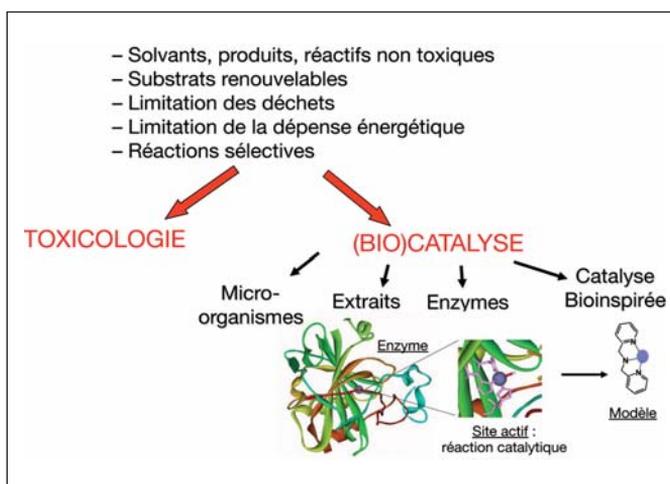
chlorophylle, cofacteurs, et dans des processus métaboliques (sucres, acides aminés, hydrocarbures, ...) et de transformation de grosses molécules (ARN, ADN, etc.). Certaines de ces réactions jouent un rôle important dans des processus pathologiques comme l'ont montré récemment nos travaux sur le gène CDKAL1, un gène de susceptibilité au diabète de type 2, et dont nous avons montré que la protéine codée correspondante est une enzyme « radical-SAM » impliquée dans une transformation d'ARNt essentielle à la biosynthèse de l'insuline.

## 4 Chimie verte, toxicologie et catalyse bio-inspirée

### 4.1. L'émergence de la chimie verte

Les réactions chimiques à l'œuvre dans le monde vivant sont innombrables et sont menées par des méthodes extraordinairement efficaces et perfectionnées depuis l'émergence de la vie par l'évolution des espèces. Il n'est donc pas surprenant que celles développées par les activités humaines aient beaucoup d'enseignement à tirer de l'étude de la chimie du vivant.

Aujourd'hui, l'industrie chimique s'efforce de devenir « verte », ainsi que l'on désigne l'ensemble des objectifs qui visent à économiser les ressources et l'énergie, et à respecter l'environnement et le bien-être des consommateurs (Figure 13).



### 4.2. Les nouveaux besoins en toxicologie

Cet objectif général pose des questions scientifiques qui sollicitent le domaine de la chimie « pour le vivant »<sup>6</sup>. La toxicologie en est un exemple, qui cherche à prévoir l'effet de petites molécules sur la santé. Au niveau moléculaire, il s'agit de comprendre comment de petites molécules interagissent avec les macromolécules des cellules en particulier (protéines, acides nucléiques, ...) et en affectent le fonctionnement. Cette connaissance devrait permettre de prévoir les effets toxiques potentiels de toute nouvelle molécule. Il est clair qu'aujourd'hui, la toxicologie moléculaire est une discipline qui mérite d'être beaucoup plus développée.

6. Voir *La chimie et la santé, au service de l'homme*, chapitre de D. Mansuy « La chimie du et pour le vivant », coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, R.A. Jacquesy, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2010.

Figure 13

La chimie « verte » développe de nouvelles synthèses chimiques en favorisant la catalyse et en s'inspirant des processus naturels pouvant aider à optimiser les ressources et l'énergie, et en accompagnant les développements d'études toxicologiques.

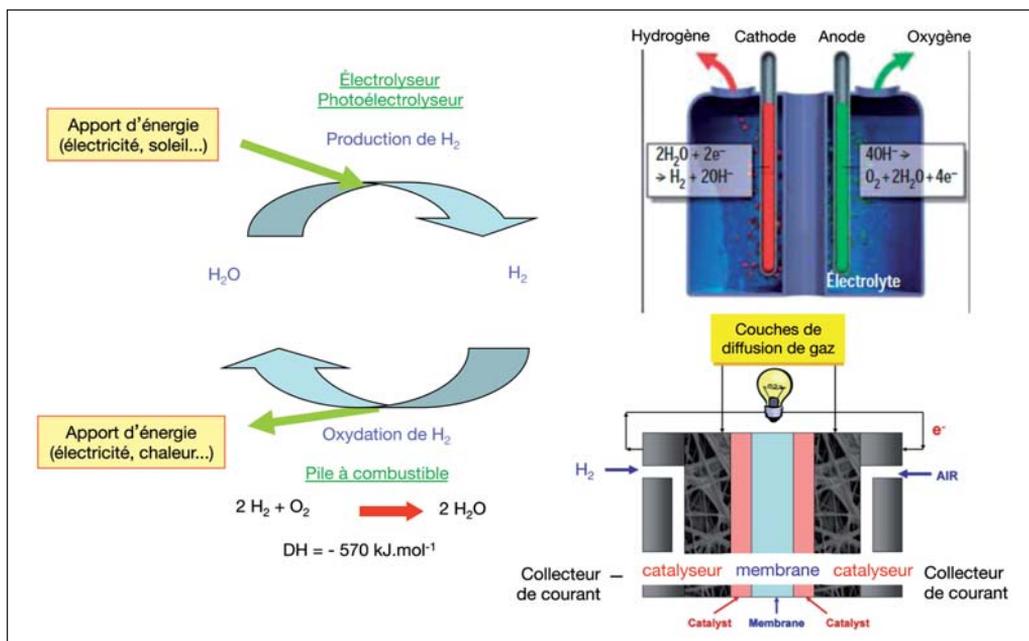


Figure 14

Les catalyseurs utilisés aujourd'hui pour la synthèse d'hydrogène par électrolyse de l'eau reposent sur l'emploi de métaux précieux.

### 4.3. La catalyse bio-inspirée : exemple de la production d'hydrogène

La biocatalyse est une autre branche scientifique qui peut et doit être mise à profit par l'industrie. Il peut s'agir d'utiliser les micro-organismes, comme c'est déjà largement le cas, ou des extraits d'enzymes qui y sont actives, pour adapter aux grandes échelles voulues par l'industrie les réactions à l'œuvre dans le vivant (voir aussi le [Chapitre de P. Monsan](#)). Il peut par ailleurs aussi s'agir de « copier » la nature en développant des catalyseurs moléculaires qui reproduisent les sites actifs d'enzymes, mais en les adaptant à des objectifs industriels : c'est ce qu'on appelle la catalyse « bio-inspirée »<sup>7</sup>,

7. Au sujet de la chimie bio-inspirée, voir le [Chapitre de C. Sanchez](#) de cet ouvrage.

dont nous allons donner un exemple, celui des catalyseurs de production d'oxydation de l'hydrogène.

Il s'agit d'un problème de grande envergure du fait des perspectives d'épuisement des ressources énergétiques fossiles (pétrole, gaz). L'idée est de tirer partie de l'énergie dégagée par la réaction entre l'hydrogène et l'oxygène qui conduit à l'eau, réaction qui est très exothermique. Un « monde hydrogène » pourrait alors être envisagé ([Figure 14](#)). Ceci suppose que l'on soit capable de produire l'hydrogène dans des conditions économiquement bien meilleures que ce que l'on sait faire aujourd'hui. Les catalyseurs utilisés aujourd'hui reposent sur l'emploi de métaux précieux et ce seul fait interdit une exploitation industrielle des procédés.

Or, on trouve dans le monde vivant des catalyseurs merveilleux pour la synthèse et l'oxydation de l'hydrogène : ce sont les enzymes dénommées hydrogénases, qui convertissent l'eau en hydrogène ou inversement, et le font à de très grandes vitesses (une dizaine de milliers de cycles par seconde).

Les hydrogénases sont des enzymes très riches en métaux, fer et nickel. Ces métaux sont organisés en clusters (Figure 15). Plus précisément, dans la première classe d'hydrogénases (Figures 15A et 15B), le site actif comporte deux atomes, un de fer et un de nickel, dont l'entourage est constitué de quatre atomes de soufre et, chose étonnante, le fer est coordonné par des molécules de monoxyde de carbone (CO) et de cyanure (CN). L'étonnement vient du fait de trouver à cet endroit des groupes chimiques connus pour leur extrême toxicité. La vérité est que les systèmes biologiques peuvent vouloir utiliser ces composés chimiques et ont mis en œuvre des mécanismes chimiques pour les

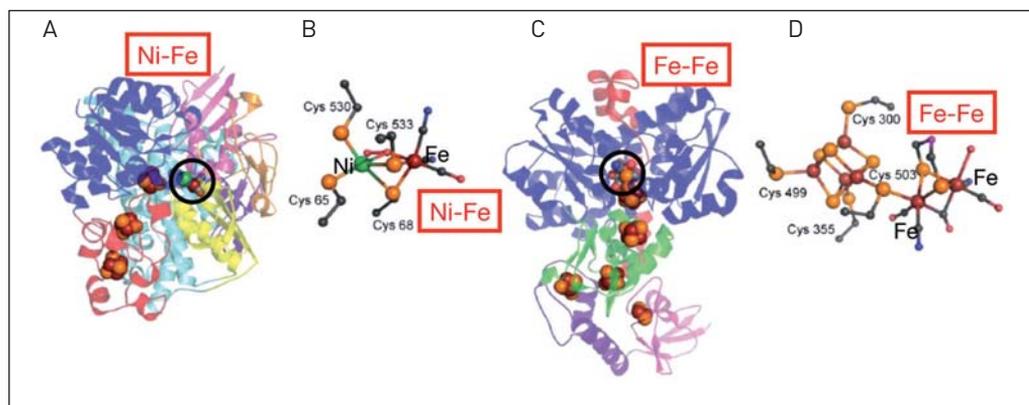
produire et s'en protéger, une problématique passionnante.

Dans la deuxième classe (Figure 15C et 15D), le site actif est constitué de deux atomes de fer, et le monoxyde de carbone comme le cyanure sont encore présents comme ligands. On note également la présence d'un atome d'azote au sein d'une dithiométhylamine, ligand pontant, l'atome d'azote jouant un rôle est très important pour le transfert de protons. Autre caractéristique : dans tous ces systèmes, le site actif est profondément enfoui au sein de la protéine et connecté à l'extérieur par une chaîne de clusters fer-soufre, favorisant la circulation des charges électriques (électrons).

L'acte catalytique primaire se produit au niveau des atomes métalliques, tandis que le reste de la protéine est là pour assurer la disponibilité et le positionnement du catalyseur, afin d'assurer le transport du gaz, des protons et des électrons, mais sans jouer de rôle direct sur la réaction catalytique. Le chimiste qui veut s'inspirer du système naturel s'attache

Figure 15

Les hydrogénases, enzymes contenant du fer et du nickel.



avant tout à reproduire les éléments catalytiques indispensables, c'est-à-dire le site actif, en utilisant de préférence les mêmes métaux et des ligands, qui sont de petites molécules accessibles par synthèse chimique (Figure 16). Les catalyseurs bio-inspirés les plus actifs, à base de nickel et de cobalt, possèdent, comme l'enzyme, un hétéroatome (azote ou oxygène) qui facilite les transferts de protons.

En dernier lieu, il est apparu comme nécessaire de greffer

le meilleur catalyseur bio-inspiré sur une structure conductrice, comme un nanotube de carbone, qui mime en quelque sorte le rôle conducteur des chaînes fer-soufre des protéines (Figure 17). Le système de pile bio-inspirée qui vient d'être décrit a été réalisé dans notre laboratoire du CEA ; le fonctionnement tient toutes ses promesses, mais pour être utile, il faut réussir à ce qu'il produise un courant plus élevé. Les travaux d'amélioration sont en cours.

Figure 16

Exemples d'hydrogénases, des catalyseurs bio-inspirés.

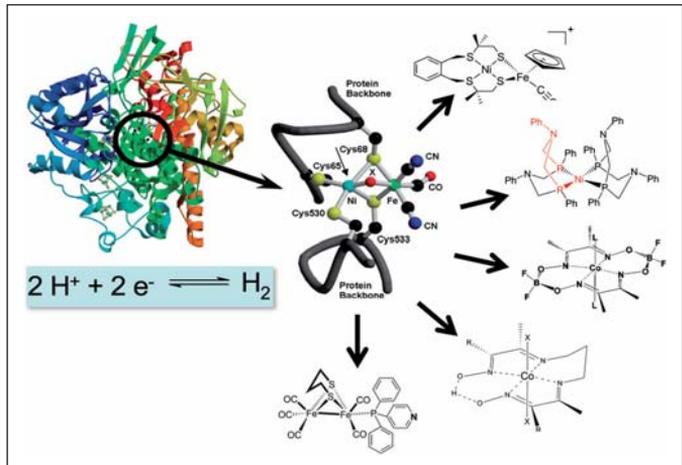
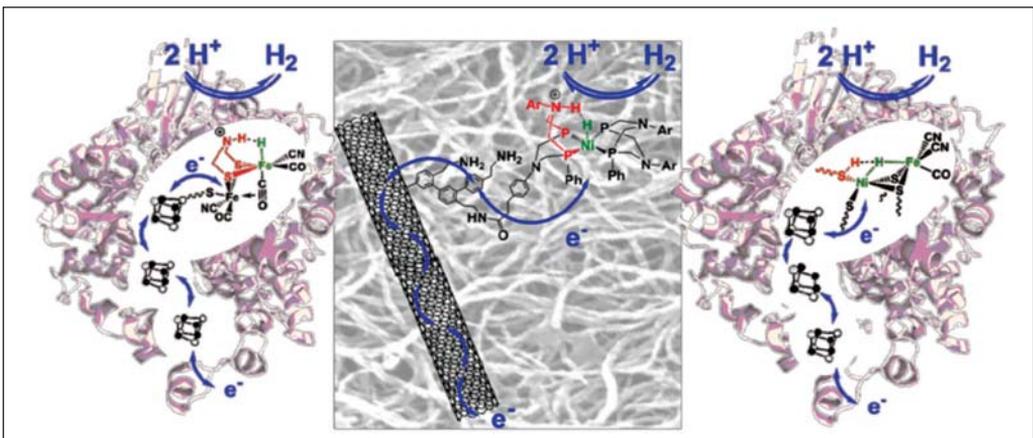


Figure 17

Des enzymes aux nanocatalyseurs bio-inspirés.



## Travailler aux frontières et au-delà des frontières : vers de nouvelles compréhensions de la vie

Les frontières de la chimie et de la biologie, on le voit, emmènent le scientifique vers des chemins divers, plus encore qu'on a pu le faire sentir ici. On pourrait, de façon encore plus ambitieuse, s'intéresser aux origines chimiques de la vie ou encore à la chimie moléculaire du cerveau comme nous y appelle la dernière phrase de l'ouvrage « La Souris, la mouche et l'homme » du biologiste français François Jacob, prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1965 :

*« Nous somme un redoutable mélange d'acides nucléiques et de souvenirs, de désirs et de protéines. Le siècle qui se termine s'est beaucoup intéressé aux acides nucléiques et aux protéines, le suivant va se concentrer sur les souvenirs et les désirs. Saura-t-il résoudre de telles questions ? »*

Le chimiste doit contribuer aussi à la compréhension des mécanismes à l'origine des souvenirs et des désirs, car, à n'en pas douter, il s'agira aussi d'une histoire de molécules.

# Crédits photographiques

Fig. 7 : Cherezov V., Rosenbaum D.M., Hanson, M.A., Rasmussen S.G.F., Thian F.S., Kobilka T.S., Choi H.-J., Kuhn P., Weis W.I., Kobilka B.K., Stevens R.C. (2007). High-Resolution Crystal Structure of an Engineered Human  $\beta$ 2-Adrenergic G Protein-Coupled Receptor, *Science*, **318** : 1258-1265.

Fig. 8 : reprinted (adapted) with permission from Mulliez A., Fontecave M. *et coll.*, *Biochemistry*, 2009. Chinnarok S., Forouhar F., Sakai J., Yao M., Tron C.M., Atta M., Fontecave M., Hunt J.F., Tanaka I. (2009). Snapshots of Dynamics in Synthesizing N<sup>6</sup>-Isopentenyladenosine at the tRNA Anticodon, *Biochemistry*, **48** : 5057-5065. Copyright (2012) American Chemical Society.

Fig. 9 : d'après : Ozeir M., Mühlenhoff U., Lill R., Fontecave M., Pierrel F. (2011). Coenzyme Q Biosynthesis: Coq6 Is Required for the C5-Hydroxylation Reaction and Substrate Analogs Rescue Coq6 Deficiency, *Chemistry and Biology*, **18** : 1134-1142.

Fig. 10 : Fontecave M., Mulliez E., Logan D. (2002). Deoxyribonucleotide synthesis in anaerobic microorganisms: The class III ribonucleotide reductase, *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, **72** : 95-127.

Fig. 11 : Nicolet T., Rubach J.K., Posewitz M.C., Amara P., Mathevon C., Atta M., Fontecave M., Fontecilla-Camps J.C. (2008). *J. Biol. Chem.*, 283 : 18861-18872.

Fig. 15: McGlynn S.E., Mulder D.W., Shepard E.M., Broderick J.B., Peters J.W. (2009). Hydrogenase cluster biosynthesis: organo-metallic chemistry nature's way, *Dalton Trans.*, **22** : 4274-4285.

Fig. 17 : Le Goff A., Artero V., Jusselme B., Dinh Tran P., Nicolas Guillet, Métayé R., Fihri A., S. Palacin, Fontecave M. (2009). From Hydrogenases to Noble Metal-Free Catalytic Nanomaterials for H<sub>2</sub> Production and Uptake, *Science*, **326** : 1384-1387.