

**Marc Fontecave**

**Chimie des processus biologiques : une introduction**

**Leçon inaugurale prononcée le jeudi 26 février 2009**

**La vie dépend de la capacité des organismes vivants à utiliser efficacement le potentiel chimique de leur environnement : le soleil, pour l'énergie, et un certain nombre de molécules accumulées à la surface de la Terre (eau, oxygène, dioxyde de carbone, azote, etc.). Pour en tirer parti, il faut les activer, et cela nécessite des modifications électroniques profondes que seuls les ions métalliques permettent. Les métallo-enzymes qui réalisent ces activations sont véritablement extraordinaires, et leurs mécanismes d'action d'une très grande subtilité. A l'interface de la chimie et de la biologie, la chimie *bio-inorganique* est aujourd'hui en pleine expansion. Elle est née du constat relativement récent que la vie n'est pas seulement organique mais aussi « minérale » : il n'y a pas de vie sans métaux.**

2Le grand biologiste français François Jacob rapporte, dans son ouvrage *La Souris, la Mouche et l'Homme*<sup>1</sup>, qu'un jour en conseil des ministres le Général de Gaulle avait répondu vertement à un membre du gouvernement : « Il y a trois choses en France auxquelles il ne faut pas toucher : le Collège de France, l'Institut Pasteur et la Tour Eiffel. » Je suis particulièrement heureux, comme vous l'êtes sans doute au moins pour le Collège de France, que les recommandations du Général aient été respectées, et c'est avec beaucoup d'émotion et de fierté que je voudrais vous remercier, Monsieur l'Administrateur et Mesdames et Messieurs les Professeurs, de m'accueillir parmi vous dans cette prestigieuse institution comme titulaire de la chaire de *Chimie des processus biologiques*.

3Au-delà de ces sentiments personnels, je voudrais dire à quel point je ressens ma présence ici comme une marque importante de reconnaissance de cette grande discipline, la chimie, trop souvent et trop injustement décriée par l'opinion et les médias, et systématiquement placée, en particulier dans notre pays, derrière ses grandes sœurs, la biologie et la physique. J'en profite donc pour rappeler que, si dans la science du xx<sup>e</sup> siècle et du siècle qui débute, les disciplines sont devenues essentiellement interdépendantes, la chimie est probablement celle qui a le plus souvent et le plus profondément multiplié ses incursions chez les autres – sciences de la vie et de la santé, sciences physiques et des matériaux, sciences de l'ingénieur, sciences de la Terre et de l'environnement – qui toutes la sollicitent en permanence.

### La chimie : molécules et langage

4Sollicitée, la chimie l'est parce qu'elle est avant tout la science de la création des molécules et des matériaux dont dépend tout le reste. Comme le disait Marcelin Berthelot (1827-1907) en 1860 :

Cette faculté créatrice, semblable à l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques.

5C'est donc elle qui façonne le monde concret dans lequel nous vivons (médicaments, cosmétiques, polymères, plastiques, verres, pour ne citer que quelques composés chimiques de notre univers). Notre

futur prendra forme autour des molécules et des matériaux inventés dans les laboratoires de chimie, et ces mondes possibles sont infiniment nombreux tant le potentiel de transformation chimique de la matière et celui de transformation des sociétés par la chimie sont grands – au fond comme celui de l’art, c’est ce que nous dit Berthelot – et tant les questions fondamentales que pose la chimie, science positive par excellence, sont marquées par leur utilité pratique potentielle. La chimie, c’est donc aussi une industrie qui, en France, second secteur après l’automobile, représente une centaine de milliards d’euros de chiffre d’affaires pour plus d’un milliard d’entreprises et 250 000 salariés, ce qui nous situe au second rang en Europe et au cinquième dans le monde.

### Tableau périodique des éléments

Masse atomique relative, donnée avec deux décimales → M, X ← Symbole de l'élément  
 Nombre atomique → Z

|              |              |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |               |            |            |             |             |
|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 1<br>(Ia)    |              |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 18<br>(VIIIa) |            |            |             |             |
| 1,01<br>H    |              |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 4,00<br>He    |            |            |             |             |
| 2<br>(IIa)   |              |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 2<br>(VIIa)   |            |            |             |             |
| 6,94<br>Li   | 9,01<br>Be   |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 10,81<br>B   | 12,01<br>C    | 14,01<br>N | 16,00<br>O | 19,00<br>F  | 20,18<br>Ne |
| 3            | 4            |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 5            | 6             | 7          | 8          | 9           | 10          |
| 22,99<br>Na  | 24,31<br>Mg  |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 26,98<br>Al  | 28,09<br>Si   | 30,97<br>P | 32,07<br>S | 35,45<br>Cl | 39,95<br>Ar |
| 11           | 12           | 3<br>(IIIb)   | 4<br>(IVb)   | 5<br>(Vb)    | 6<br>(VIb)   | 7<br>(VIIb)  | 8<br>(VIIIb) | 9            | 10           | 11<br>(Ib)   | 12<br>(IIb)  | 13<br>(IIIa) | 14<br>(IVa)  | 15<br>(Va)   | 16<br>(VIa)  | 17<br>(VIIa) | 18            |            |            |             |             |
| 39,10<br>K   | 40,08<br>Ca  | 44,96<br>Sc   | 47,88<br>Ti  | 50,94<br>V   | 52,00<br>Cr  | 54,94<br>Mn  | 55,85<br>Fe  | 58,93<br>Co  | 58,69<br>Ni  | 63,55<br>Cu  | 65,39<br>Zn  | 69,72<br>Ga  | 72,61<br>Ge  | 74,92<br>As  | 78,96<br>Se  | 79,90<br>Br  | 83,80<br>Kr   |            |            |             |             |
| 19           | 20           | 21            | 22           | 23           | 24           | 25           | 26           | 27           | 28           | 29           | 30           | 31           | 32           | 33           | 34           | 35           | 36            |            |            |             |             |
| 85,47<br>Rb  | 87,62<br>Sr  | 88,91<br>Y    | 91,22<br>Zr  | 92,91<br>Nb  | 95,94<br>Mo  | 98,91<br>Tc* | 101,07<br>Ru | 102,91<br>Rh | 106,42<br>Pd | 107,87<br>Ag | 112,41<br>Cd | 114,82<br>In | 118,71<br>Sn | 121,75<br>Sb | 127,60<br>Te | 126,90<br>I  | 131,29<br>Xe  |            |            |             |             |
| 37           | 38           | 39            | 40           | 41           | 42           | 43           | 44           | 45           | 46           | 47           | 48           | 49           | 50           | 51           | 52           | 53           | 54            |            |            |             |             |
| 132,91<br>Cs | 137,33<br>Ba | 57-70<br>La   | 174,97<br>Lu | 178,49<br>Hf | 180,95<br>Ta | 183,85<br>W  | 186,21<br>Re | 190,21<br>Os | 192,22<br>Ir | 195,08<br>Pt | 196,97<br>Au | 200,59<br>Hg | 204,38<br>Tl | 207,21<br>Pb | 208,98<br>Bi | Po*          | At*           | Ra*        |            |             |             |
| 55           | 56           | 71            | 72           | 73           | 74           | 75           | 76           | 77           | 78           | 79           | 80           | 81           | 82           | 83           | 84           | 85           | 86            |            |            |             |             |
| Fr*          | Ra*          | 89-102<br>La* | Le*          | Rf*          | Db*          | Sg*          | Bh*          | Hs*          | Mt*          | Uun*         | Uuu*         | Uub*         |              |              |              |              |               |            |            |             |             |
| 87           | 88           | 103           | 104          | 105          | 106          | 107          | 108          | 109          | 110          | 111          | 112          |              |              |              |              |              |               |            |            |             |             |

|              |              |              |              |     |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
|--------------|--------------|--------------|--------------|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 138,92<br>La | 140,12<br>Ce | 140,91<br>Pr | 144,24<br>Nd | Pm* | 150,36<br>Sm | 151,97<br>Eu | 157,25<br>Gd | 158,93<br>Tb | 162,50<br>Dy | 164,93<br>Ho | 167,26<br>Er | 168,93<br>Tm | 173,04<br>Yb |
| 57           | 58           | 59           | 60           | 61  | 62           | 63           | 64           | 65           | 66           | 67           | 68           | 69           | 70           |
| Ac*          | 232,04<br>Th | 231,04<br>Pa | 238,03<br>U  | Np* | Pu*          | Am*          | Cm*          | Bk*          | Cf*          | Es*          | Fm*          | Md*          | No*          |
| 89           | 90           | 91           | 92           | 93  | 94           | 95           | 96           | 97           | 98           | 99           | 100          | 101          | 102          |

\* : Eléments n'ayant pas de nucléide (isotope) de durée de vie suffisamment longue et n'ayant donc pas une composition terrestre caractéristique.

Figure 1 : La classification périodique de Mendeleïev.

6La chimie a, d’autre part, ceci d’unique qu’elle s’est donnée un langage universel et fraternel, pratiqué et compris à travers la planète, qui permet une lecture lumineuse de la matière dont nous sommes faits, de celle qui nous entoure, de celle enfin qui est possible. Ce langage s’appuie sur un alphabet original, celui de la merveilleuse classification périodique proposée en 1869 par le chimiste russe Mendeleïev (figure 1) ; il s’appuie aussi sur des noms et des représentations d’une incroyable beauté, et nous dit, combinant rigueur scientifique et rêve esthétique, ce que nous sommes et vers où nous pouvons aller. Il unifie les sciences biologiques et les lie aux sciences physiques, et, si le vivant peut être compris en termes rationnels, c’est en grande partie, on l’oublie trop souvent, parce qu’il est exprimé dans le langage de la chimie.

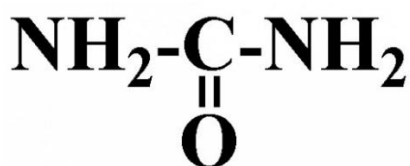


Figure 2 : Structure chimique de l’urée.

- **2** Sreekumar A. *et alii* (2009), « Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prost [...](#) »
- **3** Fontecave M., Mulliez E. et Logan D (2002), « Deoxyribonucleotide synthesis in anaerobic microorgan [...](#) »

7Que cet ensemble très simple de signes sur la figure 2 représente pour l'homme, qu'il soit de Madras, de Shanghai ou de New York, une même réalité concrète, à savoir ici l'urée, n'est-il pas admirable ? Comment ne pas s'émerveiller devant la forme de cette protéine, la petite sous-unité de la ribonucléotide réductase, ce cœur moléculaire absolument essentiel à la vie parce que responsable dans toute cellule vivante de la transformation des ribonucléotides en désoxyribonucléotides, ces 4 briques moléculaires (appelées A, G, C, T) qui se combinent pour donner une chaîne d'ADN et dont la séquence constitue le message génétique (figure 3) ? Ne sont-ils pas romantiques ces deux brins d'ADN qui, une fois formés, s'enlacent en double hélice dans ce baiser moléculaire qui ne cesse de donner naissance à la vie (figure 4) ? Symbolique, cette représentation chimique, mais en même temps si profondément significative dans ce qu'elle nous dit des mécanismes moléculaires de la réplication du patrimoine génétique ? Ne sont ils pas doux à entendre ces noms de molécules naturelles, rébéccamycine, chlorophylle, adénosylcobalamine, et ne sont ils pas si joliment adaptés à ces structures chimiques (figure 5) ? Et cette petite molécule (figure 5), dont un article récemment paru dans la revue *Nature*<sup>2</sup> a révélé l'importance dans le développement du cancer de la prostate<sup>3</sup>, et qui est appelée la sarcosine : n'est ce pas admirablement impertinent ?

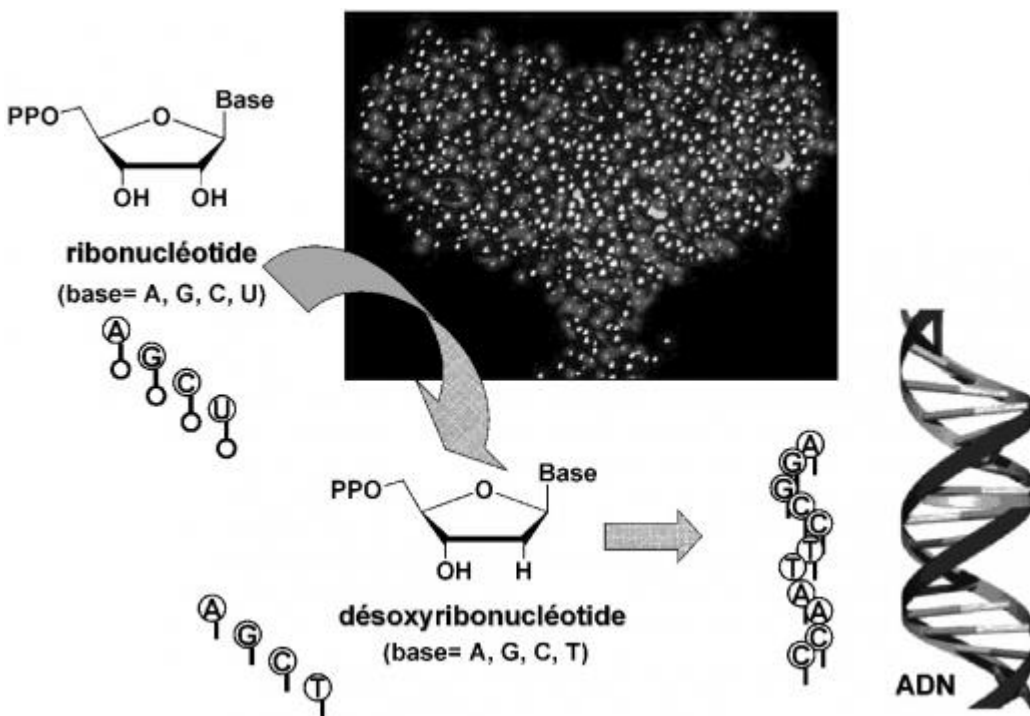


Figure 3 : Un « cœur » moléculaire : la petite sous-unité de la ribonucléotide réductase, l'enzyme qui catalyse la réduction des ribonucléotides en désoxyribonucléotides, les précurseurs de l'ADN. Les ribonucléotides ont un atome d'oxygène de plus que les désoxyribonucléotides, oxygène représenté

par un petit rond. Les bases de l'ADN sont A (adénine), G (guanine), C (cytosine), T (thymine). Celles de l'ARN sont A, G, C, U (uracile). La désoxyuridine (le désoxyribonucléotide portant la base U) n'est pas incorporée dans l'ADN et est transformée, au préalable, en désoxythymidine (le désoxyribonucléotide portant la base T) par une autre enzyme. PPO= pyrophosphate.

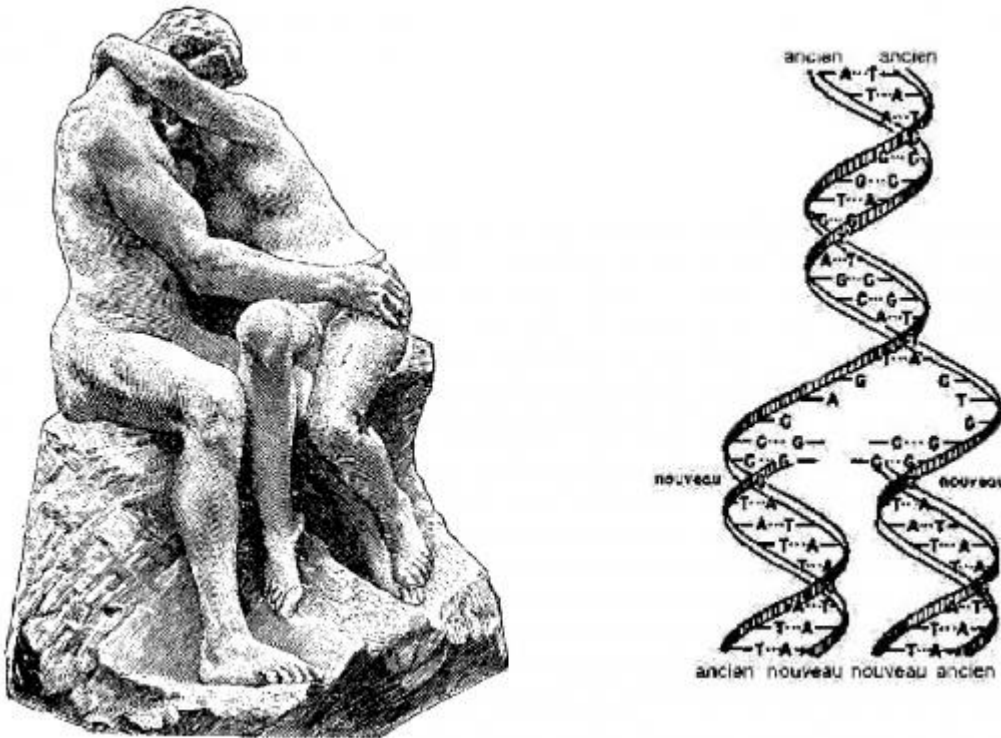


Figure 4 : Le « baiser » moléculaire de la double hélice de l'ADN.

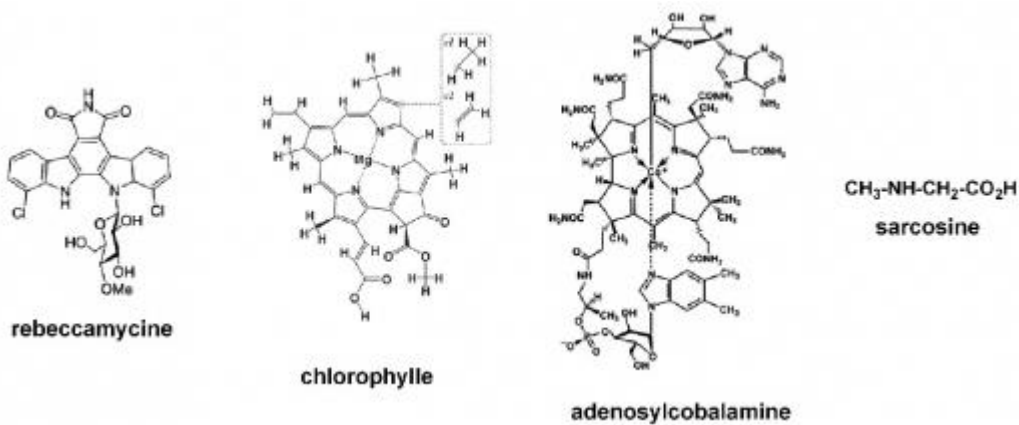


Figure 5 : Structures chimiques de petites molécules naturelles.

**La chimie : l'unité moléculaire du vivant**

8Comme je vais le montrer tout au long de cette leçon, les chimistes se sont depuis toujours intéressés à la nature moléculaire de la vie. Car finalement qu'est ce qu'une cellule vivante, sinon une goutte minuscule, constituée et remplie de milliers de molécules, de tailles et de formes variées, échangeant énergie et matière avec l'extérieur ? Goutte minuscule, certes, mais devenue visible, observable et concrète, comme le devient aussi son contenu moléculaire, grâce aux techniques les plus modernes de la microscopie par exemple. Qu'est ce que la vie, sinon cette matière « informée » que produit la

communication entre ces molécules, à travers des interactions subtiles au sein de réseaux certes complexes, mais néanmoins aisément décrits par les lois de la physique et de la chimie ? Qu'est ce que la vie enfin, sinon cette matière « transformée » par une dynamique fortement interconnectée de milliers de réactions chimiques, certes d'une efficacité cinétique et avec des rendements encore inaccessibles au laboratoire, mais tout de même des réactions chimiques ? C'est bien parce que la chimie est à la fois une science de la matière « informée » et une science de la matière « transformée » que les chimistes ont toute légitimité pour participer à ce grand projet de l'homme : comprendre le monde vivant.

<sup>9</sup>Ce que leurs recherches ont fondamentalement révélé, c'est la formidable unité chimique du vivant. On retrouve en effet les mêmes molécules et macromolécules essentielles, en nombre relativement limité, chez tous les êtres, bactérie, mammifère ou plante, et la diversité du vivant ne résulte pas tant d'une diversité chimique que d'une combinatoire complexe dans l'utilisation de cette collection finie de molécules. C'est justement cette finitude qui permet à la chimie de jouer un rôle majeur dans l'exploration du vivant. À travers le prisme certes réduit mais pertinent de son contenu moléculaire, et en utilisant le langage et les représentations de la chimie, comprendre la vie devient dès lors un objectif accessible.

<sup>10</sup>Cette capacité du vivant à utiliser un petit nombre de briques chimiques pour construire, de façon extraordinairement économique, un palais, la permanence des solutions chimiques à travers le temps et les organismes, je voudrais l'illustrer avec l'exemple de la ribonucléotide réductase anaérobie, une enzyme que j'ai découverte, avec Peter Reichard, au département de Biochimie de l'Institut Karolinska, à Stockholm, où j'ai vécu en famille un certain temps au cours des années 1980, puis par périodes au début des années 1990. Cette enzyme fascinante a été étudiée ensuite à Grenoble pendant de nombreuses années. Je voudrais profiter de cette tribune pour remercier deux de mes plus importants collaborateurs dans cette aventure unique, Etienne Mulliez, directeur de recherches au CNRS, et Sandrine Ollagnier-de-Choudens qui, au cours d'une thèse exceptionnelle, contribua à dévoiler de nombreux secrets de ce système d'une rare complexité et avec qui j'ai partagé de nombreux projets ensuite, et encore aujourd'hui.

- **4** Fontecave M., Eliasson R. et Reichard P. (1989), « Oxygen-sensitive ribonucleoside triphosphate red (...) »

<sup>11</sup>Il me faut, pour rendre cette histoire audible, rappeler cette réalité biologique profonde, plutôt mal connue, à savoir que la biosynthèse de l'ADN dans nos propres cellules ne peut se produire sans l'oxygène que nous respirons. Ce lien synthèse d'ADN/oxygène s'explique par le fait que la réaction de synthèse des précurseurs de l'ADN, les désoxyribonucléotides que j'ai déjà évoqués (figure 3), implique une oxydation (qu'il est inutile de détailler ici) très spécifique de la ribonucléotide réductase par l'oxygène de l'air, comme l'avait montré Peter Reichard dans les années 1970. En 1987-1988, Peter et moi-même commençâmes à nous interroger sur la question, à cette époque originale et inexplorée, de la synthèse des mêmes désoxyribonucléotides, mais cette fois chez les microorganismes anaérobies,

c'est-à-dire ceux qui prolifèrent en absence totale d'oxygène. Ceci me conduisit à découvrir et isoler une nouvelle ribonucléotide réductase au début des années 1990. En 2009, vingt ans après, il reste encore beaucoup à faire pour élucider le fonctionnement chimique complexe de cette enzyme, qui fonctionne sans oxygène, par formation et transfert de radicaux libres très réactifs mais extraordinairement bien contrôlés<sup>4</sup>.

- **5** Fontecave *et alii* (1989), *op. cit.*

<sup>12</sup>En particulier, il se passe cette chose incroyable que nous essayons de comprendre depuis des années. Cette enzyme, qui comporte des centaines d'acides aminés donc des milliers d'atomes d'hydrogène, n'est fonctionnelle – et donc la synthèse d'ADN n'est effective – que si un seul de ses acides aminés, une glycine enfouie au sein de la protéine, a perdu un atome d'hydrogène par un mécanisme radicalaire sélectif<sup>5</sup>. Ceci illustre la fantastique puissance de la chimie : un événement *a priori* mineur, un battement d'aile de papillon, l'arrachage d'un atome d'hydrogène de la protéine, est à l'origine d'un tsunami biologique, un processus essentiel : la synthèse des précurseurs de l'ADN. À quoi tient la vie ? À un hydrogène de plus ou de moins ! Plus important encore, la chimie que nous avons découverte il y a 20 ans est, en fait, d'une très grande universalité : c'est ce que nous révèlent aujourd'hui les génomes. Jean Weissenbach, dernière médaille d'or du CNRS, me disait récemment que près de 5 000 gènes, trouvés chez tous les organismes vivants et pas seulement les anaérobies, présentent les caractéristiques chimiques de notre ribonucléotide réductase, et l'on voit petit à petit se confirmer que des centaines de voies métaboliques, de réactions de biosynthèse de cofacteurs essentiels, d'antibiotiques et de vitamines, de réactions de modification d'ARNs de transfert et de réparation d'ADN, etc., utilisent le même mécanisme radicalaire. Cette découverte a donc mis à ciel ouvert une mine sans fond de réactions et d'enzymes incroyablement intéressantes, tant sur le plan chimique sur celui des applications potentielles, et nous place idéalement pour les étudier, ce que nous faisons actuellement.

- **6** François Jacob, *La Logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*, Paris, Gallimard, 1970 ; rééd. "T (...)"

<sup>13</sup>Cela illustre la pertinence de l'approche moléculaire que je défendais à l'instant : la découverte et la compréhension d'une nouvelle réaction chimique du vivant peut permettre d'un seul coup d'en comprendre des centaines. François Jacob l'avait superbement évoqué dans son ouvrage *La Logique du vivant*<sup>6</sup>. C'est une logique de type économique qui consiste, lorsqu'une solution chimique bien contrôlée a été trouvée pour une application donnée, à l'exploiter au maximum dans toutes les applications possibles, avant – beaucoup plus difficile – d'en inventer une nouvelle.

<sup>14</sup>Au fond la chimie, c'est ce que nous avons de commun avec tous les êtres de l'univers, c'est ce qui nous rassemble : mêmes gènes, mêmes composants chimiques. C'est elle qui nous empêche de voir dans notre voisin, blanc, jaune ou noir, autre chose que nous-mêmes. Elle nous rattache à la Terre d'où nous venons tous, puisque nous ne sommes que le produit chimique des transformations que subissent les aliments que nous fournit cette Terre, et où nous finissons, lui redonnant pour un autre cycle de vie

tout le carbone et autres éléments chimiques dont nous sommes faits. Dans ce retour, il n'y a plus ni vivant, ni complexité, ni diversité : il y a nos molécules, froides et éternelles, révélant enfin de façon si évidente notre profonde identité chimique, cette âme des choses visibles, immuable et éternelle.

15 La chimie, c'est enfin ce qui nous relie à nos ancêtres, les premiers êtres vivants apparus il y a 3,5 milliards d'années. Si la vie a pu exister, c'est qu'elle a découvert des solutions chimiques pour démarrer la flamme et la maintenir, et beaucoup de ces mécanismes primitifs, certes améliorés peu à peu, ont été, je viens de l'évoquer, étonnamment conservés avec le temps. C'est la chimie qui nous autorise donc à nous poser la question fondamentale : « comment tout a commencé ? » Enfin, c'est l'unité moléculaire du vivant depuis les origines qui nous autorise à nous penser éternels, à voir pour l'homme une destinée chimique et éternelle.

### Vitalisme et réductionnisme

16 L'histoire des relations entre chimistes et vivant, que je voudrais rapidement brosser maintenant, est au fond celle du débat, parfois violent, entre, disons pour simplifier, vitalistes et réductionnistes.

17 Le vitalisme c'est la croyance en l'existence, au sein des organismes vivants, d'une « force vitale », différente, supérieure aux forces physiques, et seule capable d'expliquer l'ordre du vivant, une force donc qui s'oppose à la mort. Comme l'écrivait à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle le physiologiste français Marie François Xavier Bichat (1771-1802) :

La science des corps organisés doit être traitée d'une manière toute différente de celles qui ont les corps inorganiques pour objets. [...] La physique, la chimie se touchent, parce que les mêmes lois président à leurs phénomènes ; mais un immense intervalle les sépare de la science des corps organiques, parce qu'une énorme différence existe entre ces lois et celles de la vie.

18 C'est cette « force vitale » qui permettra, sans effort, d'expliquer, pendant plus d'un siècle, la formation, à partir de substances alimentaires, et la transformation de composés chimiques complexes chez les organismes vivants. Il existe de nos jours des formes plus ou moins subtiles, politiques ou inconscientes, de vitalisme renaissant. C'est, pour une part importante, le retour en force d'intégrismes religieux antiscientifiques, un peu partout dans le monde, y compris dans les pays les plus développés comme les États-Unis mais aussi en Europe. Ce vitalisme, je le vois dans ce que l'écologie militante a de plus extrême et qui conduit à faire croire au citoyen que la vérité est dans la nature seule et le danger, par essence, dans l'homme qui invente. Enfin, il existe aussi dans nos rangs, lorsque l'enthousiasme que soulèvent les approches dites post-génomiques de la biologie se traduit par une foi nouvelle dans les modèles qu'elles produisent à partir d'une masse gigantesque de données, parce que ces modèles sont mathématiques, donc irréfutables, cette biologie dite « des systèmes », à laquelle nul ne saurait échapper aujourd'hui.

19 Parmi les « réductionnistes », qui refusent au contraire de voir dans le vivant autre chose que l'expression des lois de la physique et de la chimie, se côtoient, dès le XIX<sup>e</sup> siècle, Justus von Liebig, Marcelin Berthelot et, plus récemment par exemple, le grand chimiste américain Georges Whitesides

(médaille Priestley 2007), qui écrit simplement : « *The nature of the cell is an entirely molecular problem.* » Je crois moi-même depuis longtemps, vous l'aurez compris, à cette idée d'une nature profondément moléculaire du monde vivant qui justifie qu'on puisse consacrer son existence à l'exploration de cette chimie biologique, complexe et mystérieuse.

20 Ne nous cachons pas que cette approche est d'une exigence intellectuelle et pratique redoutable, car elle demande au chimiste d'être multiculturel. Malheureusement, aujourd'hui en France, en raison d'une vision de plus en plus utilitariste de la science par les politiques, de l'archaïsme de nos enseignements universitaires, de la rigidité des structures de nos organismes de recherche, enfin du conservatisme de nos entreprises, malgré les discours (on n'a jamais autant parlé de l'importance de cette fameuse « interface chimie-biologie »), le fossé qui sépare la chimie et la biologie est, de mon point de vue, loin de se combler. Et pourtant quel bonheur, j'en suis témoin, pour un chimiste que ce questionnement sur le vivant et ce que cela implique de mondes à découvrir. Il ne s'agit plus d'être double ou triple mais multiple et par là universel, car comme le dit le philosophe Michel Serres dans sa magnifique contribution aux questions de l'éducation, *Le Tiers-Instruit* :

- 7 Michel Serres, *Le Tiers-Instruit*, Paris, François Bourin, 1991 ; rééd. "Folio essais".

Le corps qui traverse apprend certes un second monde, celui vers lequel il se dirige, où l'on parle une autre langue, mais il s'initie surtout à un troisième, par où il transite<sup>7</sup>.

21 C'est ce monde, à l'interface, à la frontière contrariante et hostile des disciplines, qu'il nous faut investir pour comprendre le vivant, et dans lequel nous voyagerons dans mes prochains cours, puisque, comme le dit Michel Serres, à nouveau :

Aucun apprentissage n'évite le voyage.

### Histoire abrégée de la chimie biologique

22 Cette science, d'où vient-elle ? Quels sont ses concepts et ses méthodes ? Il m'a semblé qu'un bref voyage dans le temps, balayant les tout derniers siècles, pourrait vous donner quelques éléments de réponse à ces questions. Du XVIII<sup>e</sup> siècle jusqu'au début du XIX<sup>e</sup> siècle, l'activité des chimistes se limite à l'analyse et à la caractérisation des différents constituants moléculaires du vivant. On qualifie ces composés carbonés provenant d'organismes, animaux ou végétaux, de « substances organiques » en les distinguant clairement des substances chimiques inorganiques, c'est-à-dire ne contenant pas de carbone, et l'on tient pour impossible à l'époque de les synthétiser en laboratoire, la force vitale permettant seule d'expliquer leur biosynthèse et leurs transformations. Il reviendra à un chimiste allemand du nom de Frederick Wöhler (1800-1882) de remettre en question ce concept, en 1828. Pour obtenir de l'isocyanate d'ammonium, il chauffa un mélange d'isocyanate d'argent et de chlorure d'ammonium, et découvrit que le produit était l'urée, connue depuis 1773 comme un résidu organique des mammifères excrété dans l'urine et dont vous connaissez tous la formule chimique depuis quelques minutes (figure 6A). Wöhler écrivit alors à son maître Berzelius :



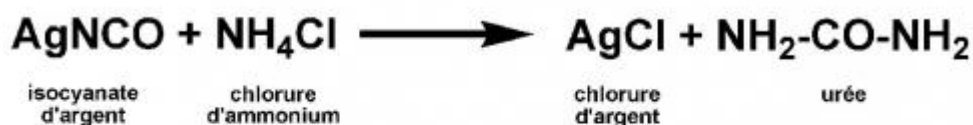
Je dois vous informer que je suis en mesure d'obtenir de l'urée sans recourir à un rein animal ou humain.

23 En 1837 Justus Von Liebig (1803-1873), un chimiste allemand qui a produit des contributions majeures en chimie biologique, écrivait :

L'extraordinaire et inexplicable production d'urée sans l'assistance de fonctions vitales, que nous devons à Wöhler, doit être considérée comme l'une des découvertes avec lesquelles une nouvelle ère de la science commence.

24 C'est le véritable début de la chimie biologique, car ce résultat incita, à partir de la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, de nombreux chercheurs à tenter la synthèse de molécules du vivant et à considérer une unité du monde organique et inorganique, du monde vivant et de celui des choses. On peut dire que c'est Marcelin Berthelot qui, le premier, a conceptualisé cette unité, d'une part en réussissant grâce à une habileté expérimentale exceptionnelle la production au laboratoire de toute une série de composés organiques à partir de précurseurs inorganiques, carbone, hydrogène, oxygène, etc., d'autre part en pourfendant le vitalisme, avec un grand sens de la polémique.

A



B

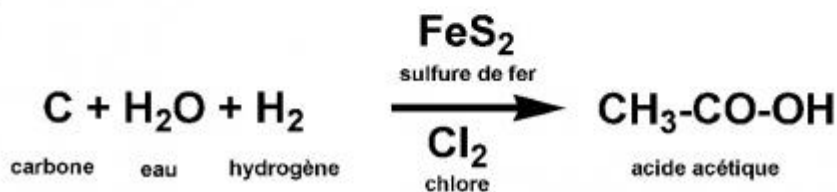


Figure 6 : A : La synthèse de l'urée par F. Wöhler (1828) ; B : La synthèse de l'acide acétique par H. Kolbe (1845).

- 8 Miller S. L. (1953), « Production of amino acids under possible primitive Earth conditions », *Scien (...)*

25 Je voudrais aussi rendre hommage au chimiste allemand Hermann Kolbe (1818-1884) qui réalisa, en 1845, la première synthèse d'un composé organique, impliquant une formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hydrogène, en partant de composés inorganiques. Avec du carbone élémentaire et de l'hydrogène, avec de l'eau comme source d'oxygène, et avec l'assistance d'un peu de sulfure de fer et de chlore, il réussit à produire de l'acide acétique, un produit naturel connu à l'époque comme un composant du vinaigre (figure 6B). Cette magnifique synthèse est une superbe illustration, parmi les toutes premières, de l'hypothèse fondamentale de la chimie dite « prébiotique », à savoir que la vie a pu apparaître suite à l'accumulation de molécules organiques plus ou moins complexes, formées

à partir de composés minéraux et de formes simples de carbone. Beaucoup plus tard, dans un article dans le journal *Science* en 1953<sup>8</sup>, le chimiste américain Stanley Miller (1930-2007) démontrera, dans une expérience historique, qu'en effet dans certaines conditions de température (milieu réactionnel en ébullition) et d'irradiation (déclenchée par des arcs électriques), mimant en quelque sorte les conditions extrêmes de la Terre prébiotique, un mélange d'eau, d'hydrogène, de méthane et d'ammoniac conduit à la formation, en petites quantités, de toute une série de composés « biologiques » : acides, acides aminés, sucres, etc. Même si les conditions utilisées sont objectivement critiquables – notamment parce que l'atmosphère était probablement, à l'origine de la vie, beaucoup plus oxydante – et même si l'hypothèse de Miller d'une soupe prébiotique de laquelle naitrait la première cellule vivante est probablement inadaptée, cette expérience a constitué pour le jeune étudiant que j'étais au milieu des années 1970 un véritable choc et elle ne fut pas pour rien dans ma décision, au moment de choisir un sujet de thèse, d'investir le domaine de la chimie biologique.

26 Avec Pasteur (1822-1895), curieusement, on assiste à un retour en force du vitalisme, qui sera à l'origine de polémiques sérieuses avec Berthelot. L'origine de ce point de vue vitaliste de Pasteur est à chercher à la fois dans sa découverte de la dissymétrie moléculaire et dans la science de la fermentation. Je n'évoquerai ici que la seconde. En étudiant les fermentations, Pasteur démontra que ces processus, connus depuis l'Antiquité, qui transforment des solutions organiques en substances alcoolisées ou acides, comme dans la fabrication de la bière ou du cidre ou dans la transformation du vin en vinaigre, sont l'œuvre d'un microorganisme vivant, le ferment. Pour Pasteur, la fermentation, comme la dissymétrie moléculaire, est donc œuvre de vie et renforce l'hypothèse d'une force d'origine inconnue, qui introduit spécifiquement ces propriétés chimiques dans le vivant.

27 L'opposition vitalisme-réductionnisme, que traduit la polémique Berthelot-Pasteur, se résout dans la première moitié du xx<sup>e</sup> siècle. Cela va passer par deux grandes découvertes. D'une part, celle des enzymes qui va permettre d'expliquer, entre autres, la dissymétrie moléculaire et la fermentation, ouvrant la voie vers la chimie de la matière vivante transformée, et, d'autre part, celle de la double hélice de l'ADN, plus tard, qui va permettre de comprendre les mécanismes de la réplication cellulaire et de l'hérédité, ouvrant la voie de la chimie de la matière vivante informée.

28 La révolution est venue des travaux du chimiste allemand Edouard Büchner (1860-1917), prix Nobel de chimie en 1907. En broyant dans un mortier avec du sable un gâteau de levure séchée, Büchner constate que le jus de levure, débarrassé de toute cellule vivante par filtration, peut encore provoquer la fermentation du glucose en alcool et dioxyde de carbone, disqualifiant la théorie vitaliste de la fermentation. Il conclut :

Cela démontre que le processus de fermentation n'exige pas l'appareillage compliqué que représente la cellule de levure.

29 La conclusion est donc claire. Les êtres vivants possèdent des molécules très particulières, qu'on appelle depuis des « enzymes », qui leur confèrent une formidable puissance de transformation chimique de la matière vivante. Ces enzymes, qui, rappelons le, ne sont rien d'autre que des protéines,

ont la faculté unique d'accélérer formidablement (par des facteurs qui peuvent atteindre parfois la valeur de  $10^{19}$ ) toutes les réactions chimiques de la cellule et de les orienter avec une extrême précision et une étonnante sélectivité. Je reviendrai sur ce point plus concrètement un peu plus loin. Cette propriété, la catalyse enzymatique, constitue bien l'un des grands secrets chimiques de la vie. Avec le dogme « une réaction, une enzyme », un champ fantastique de recherche va alors s'ouvrir pour le chimiste, qui devient biochimiste et qui ne s'intéresse plus seulement à l'identification des molécules du vivant mais aussi à la façon dont elles sont transformées par des réactions catalytiques fascinantes au sein de la cellule.

- **9** Watson J.D. et Crick F.H.C. (1953), « A structure for deoxyribose nucleic acid », *Nature*, 171 (4356 [\(...\)](#))

**30**La seconde grande découverte est celle de la structure de l'ADN. Le 25 avril 1953, un article de la célèbre revue scientifique *Nature* décrit pour la première fois la structure de la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique)**9**. Les auteurs de cette lettre de deux pages sont le biologiste américain Jim Watson (24 ans) et le physicien britannique Francis Crick (36 ans). Leur modèle, je l'ai déjà évoqué, explique merveilleusement comment l'ADN contenu dans les cellules de tous les êtres vivants peut être dupliqué, à l'identique, permettant à une cellule mère de se transformer en deux cellules filles comportant le même contenu en gènes. Cette découverte constitue une formidable illustration de la puissance de la démarche réductionniste qui va, dans ce cas précis, de l'isolement de la molécule biologique d'intérêt, par Friedrich Miescher en 1868, jusqu'à sa caractérisation chimique et structurale, celle-ci donnant ensuite la clé pour comprendre son mécanisme d'action physiologique.

**31**L'ADN, avec deux molécules (les deux brins) qui communiquent de façon hautement spécifique par des interactions faibles non covalentes et qui s'informent mutuellement (figure 3), est également un magnifique exemple biologique de cette chimie dite supramoléculaire, dont les concepts, d'une très grande importance pour la compréhension du vivant en particulier, seront plus tard formalisés par Jean Marie Lehn, prix Nobel de chimie en 1987. L'occasion m'est donnée aujourd'hui, cher Jean Marie, de te rendre hommage et de te remercier pour ta contribution évidemment déterminante, tout comme celle de Jacques Livage que je remercie également, à ma nomination comme professeur au Collège de France. Je redis ma fierté d'être ici, aujourd'hui, votre collègue.

### **La chimie bio-inorganique : vivant...minéral**

**32**Je voudrais terminer cette histoire abrégée de la chimie biologique en la complétant très rapidement par son chapitre minéral, écrit beaucoup plus tard. En effet, l'une des grandes révélations, de mon point de vue, de l'analyse du monde vivant de ces quarante dernières années est l'importance du rôle qu'y jouent les ions métalliques. Longtemps vue comme essentiellement « organique » et donc « bioorganique », la chimie du vivant révèle une face métallique aux reflets multiples et devient, par conséquent, « bio-inorganique » également. C'est ce domaine que j'explore, avec mon laboratoire, de

façon continue et avec passion depuis une trentaine d'années, et je voudrais en quelques mots vous convaincre de l'importance de cette science.

33 On peut faire remonter cette histoire au chimiste allemand Ernst Felix Emmanuel Hoppe-Seyler (1825-1895), à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, quand il démontra la présence de fer dans l'hémoglobine et son rôle dans le transport de l'oxygène de l'air. Le biochimiste français Gabriel Bertrand (1867-1962), qui occupa la chaire de chimie biologique à la Sorbonne en 1905, fut l'un des premiers à proposer que le métal pouvait jouer un rôle catalytique dans une enzyme, en étudiant les réactions d'oxydation catalysées par une enzyme à cuivre, la laccase. C'est entre les années 1920 et 1940, d'abord, avec David Keilin (1887-1963), un chimiste d'origine russe, puis, au milieu des années 1960, avec Helmut Beinert (1913-2007), un physicien allemand émigré aux États-Unis au moment de la Seconde Guerre mondiale et récemment disparu, que l'on a compris que la chimie complexe de la respiration dépend de systèmes métalloenzymatiques, comme la cytochrome oxydase, contenant du fer et du cuivre. C'est ce même Helmut Beinert qui, en 1960, découvrit une nouvelle classe de centres métalliques, des petits « cailloux », appelés « clusters fer-soufre », constitués uniquement d'atomes de fer et de soufre, donc purement inorganiques, qui sont doués de propriétés chimiques uniques et qui, accrochés aux protéines, jouent des rôles majeurs en biologie. Nous avons travaillé pendant de nombreuses années sur ces derniers composés dans mon laboratoire, et nous continuons à le faire aujourd'hui très activement.

34 Il n'y a pas de vie sans métaux. Les synthèses qui ont conduit aux premières molécules élaborées de la vie se sont vraisemblablement produites à la surface réactive de sulfures métalliques solides, fer et nickel. Entre cette genèse, il y a plusieurs milliards d'années, et aujourd'hui, rien n'a changé : presque toutes les grandes fonctions du vivant sont assurées par des métalloprotéines et des métalloenzymes, nécessitant donc la présence d'un ou plusieurs atomes de sodium, de calcium ou encore de zinc, de fer ou de cuivre. Sans doute la plus belle illustration de cette réalité profonde est dans ce cycle chimique, vertueux et écologique – modèle de système durable et solidaire et en même temps système d'une complexité structurale et fonctionnelle fascinantes – qui unit l'homme à la nature et au soleil (figure 7). Sans magnésium, calcium et manganèse, qui constituent des éléments essentiels de la photosynthèse des végétaux et des algues, il n'y a pas l'oxygène et la matière organique qui nous alimentent en énergie, et c'est grâce au fer et au cuivre de nos oxydases que nous savons, par la respiration, utiliser cette ressource pour notre propre compte, tout en redonnant à la nature le dioxyde de carbone qui lui est nécessaire.

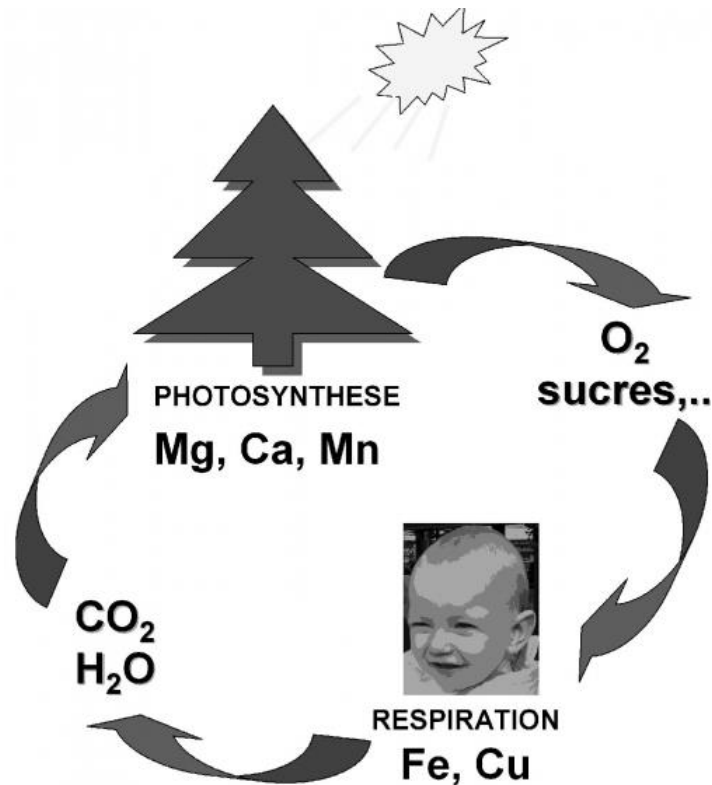


Figure 7 : Le photosystème des plantes contient du magnésium, du manganèse et du calcium, qui permettent l'oxydation de l'eau en oxygène et la récupération de ses électrons pour la réduction du dioxyde de carbone en molécules carbonées (sucres, ...). La cytochrome oxydase, qui participe à la respiration, contient le fer et le cuivre qui permettent de catalyser la réduction à 4 électrons de l'oxygène en eau nécessaire à la « combustion » des aliments. Celle-ci produit l'énergie que nous consommons pour vivre et redonne à la nature l'eau et le dioxyde de carbone dont elle dépend.

35 La raison de tout cela est simple. La vie dépend de la capacité des organismes vivants à utiliser efficacement le potentiel chimique de leur environnement. Ce potentiel, c'est le soleil, pour l'énergie, ainsi qu'un nombre relativement limité de molécules, généralement petites, d'une très grande inertie chimique – des sortes de puits de potentiel chimique – qui se sont accumulées à la surface de la terre : eau, oxygène, dioxyde de carbone, azote, etc. Pour les utiliser, il faut les activer, et cela nécessite des modifications électroniques profondes que seuls les ions métalliques permettent. Les métalloenzymes qui réalisent ces activations – protéases, monooxygénases, hydrogénases, oxydases, photosystème – sont véritablement extraordinaires, et leurs mécanismes d'action d'une très grande subtilité. Certaines d'entre elles sont étudiées dans mon laboratoire depuis des années et ne cessent de nous défier, et puis de nous émerveiller. Cette question centrale de l'activation des petites molécules constituera l'un des angles importants sous lesquels je discuterai de la chimie du vivant dans mes cours au Collège de France.

### [Chimie du vivant : perspectives](#)

#### [Le contexte général](#)

36 Je voudrais consacrer la dernière partie de cette leçon à traiter brièvement de quelques développements prévisibles et souhaitables de la chimie biologique. Scientifique mais aussi citoyen du monde, il m'est impossible de proposer cette réflexion sans tenir compte du contexte général dans lequel cette discipline peut s'épanouir et dont je voudrais préciser au moins deux aspects majeurs. À l'aube du  $xxi^e$  siècle, nous nous trouvons, pour la science en général et la chimie en particulier, au cœur de profondes contradictions. D'un côté, l'état très avancé des connaissances, leur traduction de plus en plus rapide en technologies innovantes et les besoins croissants en nouveaux objets, moins coûteux et plus performants, lient l'activité scientifique au développement économique et social de l'humanité, comme jamais auparavant. De l'autre, l'image déformée et noircie d'une science et de ses applications, qui peuvent contribuer à renforcer les inégalités à l'échelle de la planète et introduire de nouveaux dangers, alimente les angoisses du citoyen, le désintérêt croissant des jeunes pour les métiers de la recherche, le bonheur des Nostradamus en tous genres dont la notoriété est proportionnelle à l'ampleur de la catastrophe annoncée, enfin l'immobilisme des acteurs économiques et politiques aidés par un principe de précaution qui laisse croire que le risque zéro existe. Les scientifiques eux-mêmes se doivent de démystifier la science et de l'interroger avec exigence. Mais si l'on ne veut pas être submergé par tous les conservatismes, il est urgent que nous nous engagions avec encore plus de pédagogie et plus de passion dans nos laboratoires, nos entreprises, nos isoloirs, les journaux et télévisions, les écoles et les lycées, pour dire et redire qu'il n'y a pas de futur sans science, pas de progrès sans recherche fondamentale.

37 La chimie est au cœur de ce débat, dans la mesure où elle introduit de façon continue et avec un certain degré d'irréversibilité, dans notre environnement et dans l'ensemble des organismes vivants – hommes, plantes et bactéries –, de nouvelles molécules et de nouveaux matériaux, qui peuvent non seulement conduire à des processus toxiques mais aussi transformer le vivant lui-même, durablement, comme le montre bien l'exemple des antibiotiques qui, s'ils ont formidablement révolutionné la médecine du  $xx^e$  siècle, ont dans le même temps conduit à transformer des souches bactériennes pathogènes en souches plus résistantes et plus virulentes. Autre exemple, le développement actuel des nanotechnologies se traduit déjà par l'arrivée dans nos maisons, nos voitures et nos lieux de travail d'objets chimiques radicalement nouveaux, nanotubes de carbone ou nanoparticules métalliques. Ces objets peuvent apporter des solutions très intéressantes à des défis technologiques et environnementaux comme la conversion de l'énergie solaire, la médecine, la catalyse industrielle, la purification de l'eau, mais on ne sait encore rien de leur toxicité potentielle.

38 Le second aspect important du contexte général est la prise de conscience, tardive certes mais réelle, que les sociétés seront confrontées, au cours du siècle à venir, d'une part à une augmentation considérable de la population mondiale qui atteindra 9 à 10 milliards d'habitants en 2050, et donc à une consommation d'énergie sans précédent, et, d'autre part, à la disparition progressive et irréversible des sources d'énergies traditionnelles non renouvelables, pétrole, gaz puis charbon.

39 Pour répondre à la fois aux questions du citoyen sur la science et la technologie et aux évolutions démographiques et énergétiques, un nouvel âge de l'humanité est à inventer dès aujourd'hui. La construction d'une société durable, dans laquelle les hommes satisferont leurs besoins mais enfin sans compromettre l'avenir des générations futures, comme l'a défini Henri Leridon lors de sa leçon inaugurale, constitue un formidable défi scientifique et technologique et les chercheurs vont être sollicités pour trouver des stratégies totalement innovantes, propres, économiques, efficaces et surtout durables pour la production de carburants, d'électricité, de produits chimiques et de matériaux.

### Chimie « verte » : toxicologie, (bio)catalyse, catalyse « bio-inspirée »

40 Il est évident que la chimie va jouer un rôle majeur dans le développement de cette nouvelle science. Une chimie qu'on nomme « verte » est donc à créer. Elle traduira dans des procédés de synthèse nouveaux son souci de la toxicité potentielle des solvants, des produits et des réactifs, de l'utilisation de produits de départ renouvelables, enfin de la limitation des déchets et de la dépense énergétique associée.

41 La chimie du vivant a évidemment sa place dans ce projet. Un premier domaine à développer d'urgence est celui de la *toxicologie* et l'*éco-toxicologie*, pour lequel le besoin de spécialistes et d'une science solide est exprimé avec force par l'ensemble de la société. La compréhension à l'échelle moléculaire de l'impact d'un produit chimique sur un organisme vivant complexe constitue un passionnant défi pour le chimiste, qui doit s'attacher à établir cette relation structure chimique/toxicité qui permettra non seulement d'éviter l'introduction dans notre environnement de substances toxiques mais également de valider, dans les cas favorables, l'exploitation de composés nouveaux, devenue de plus en plus difficile. Il s'agit d'un sujet suffisamment important pour qu'il justifie d'être abordé au cours de leçons et de séminaires donnés dans le cadre de cette chaire de *Chimie des processus biologiques*.

42 Un second domaine est celui de la *catalyse*, qui, par sa capacité, je l'ai dit, à accélérer, orienter et optimiser les réactions chimiques, peut les rendre plus propres et plus économes en matière, en énergie et en déchets.

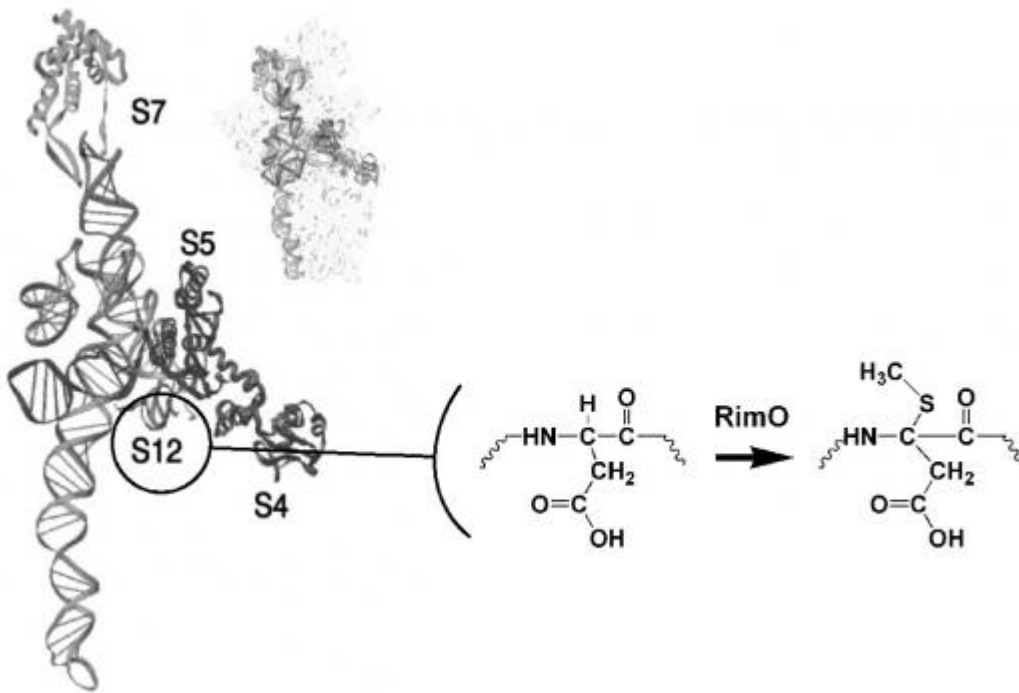


Figure 8 : La métalloprotéine RimO catalyse la thiométhylation sélective d'un acide aspartique au sein de la protéine S12, un des composants du ribosome.

- **10** Fontecave M., Mulliez E. et Atta M. (2008), « New light on methylthiolation reactions », *Chemistry* (...)
- **11** Mathevon C., Pierrel F., Oddou J-L., Garcia-Serres R., Blondin G., Latour J-M., Ménage S., Gambarel (...)

43 Je voudrais, pour montrer l'extrême sélectivité des enzymes, prendre quelques minutes pour partager avec vous les questions fondamentales que nous nous posons, Hamid Atta et moi-même, à propos de deux systèmes particulièrement intéressants, récemment identifiés au laboratoire et que nous appelons RimO et MiaE (figures 8 et 9). Le ribosome, qui est responsable de la synthèse des protéines, est l'une des plus grosses et des plus importantes machineries de la cellule. La protéine S12 de la petite sous unité ribosomale, qui est un véritable fatras de protéines et d'acides nucléiques, contient un acide aminé, un aspartate, qui a subi une transformation remarquable sur le plan chimique (figure 8). Cette transformation est catalysée par la métalloenzyme RimO<sup>10</sup>. Par quel mécanisme magique de reconnaissance RimO est-elle capable d'identifier le point de transformation perdu au sein d'une masse gigantesque d'atomes ? Par quel contrôle subtil son action est-elle maintenue en sommeil aussi longtemps que la cible n'est pas atteinte, évitant ainsi gaspillages et dégradations irréversibles ? Enfin, par quelle réactivité chimique, encore inconnue et sans précédent en chimie synthétique, une liaison C-H est elle transformée en liaison C-S en une seule étape ? Ces questions sur la fantastique sélectivité des enzymes, nous nous les posons également à propos de l'incorporation, catalysée par la métalloenzyme MiaE, d'un unique atome d'oxygène sur un carbone particulier de l'une des bases



nucléiques d'un ARN de transfert, une macromolécule biologique qui possède des centaines d'atomes de carbone susceptibles d'être oxydés<sup>11</sup> (figure 9).

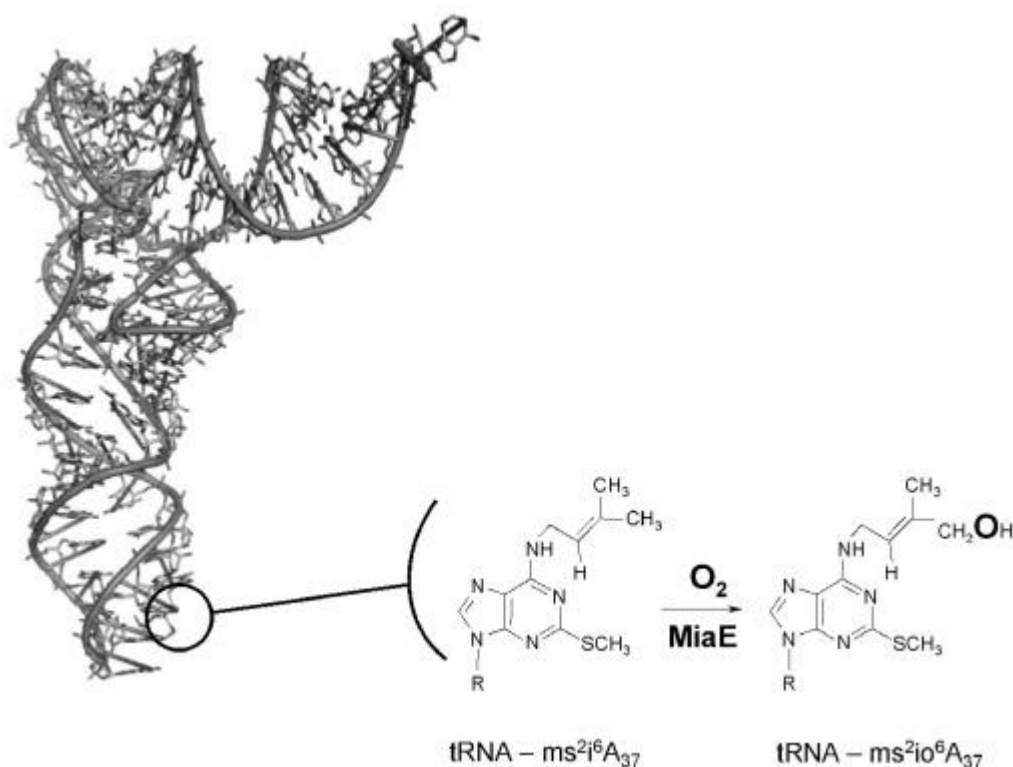


Figure 9 : La métalloprotéine MiaE catalyse l'oxydation sélective d'une base nucléique d'un ARN de transfert.

44 La découverte de nouvelles enzymes et la compréhension de leur fonctionnement nous apporteront donc des solutions originales et pratiques pour la transformation chimique de la matière, par exemple en permettant l'utilisation de microorganismes entiers ou d'enzymes comme catalyseurs dans des procédés industriels et biotechnologiques, pour la valorisation du méthane et des hydrocarbures, pour la dégradation des parois cellulaires végétales et la transformation de la cellulose en biocarburants, pour la récupération et l'utilisation du dioxyde de carbone, ou encore pour la production d'intermédiaires clés à forte valeur ajoutée dans la synthèse d'un médicament... Les procédés biotechnologiques de synthèse représentaient 5% du marché de l'industrie chimique en 2003. Ils devraient concerner environ 30% de la production en 2020 et devenir une technologie dominante dans le futur. Par exemple, la société BASF produit 1 000 tonnes par an de vitamine B2, employée principalement dans l'alimentation animale, par un procédé biotechnologique utilisant un champignon filamenteux. Ce procédé de fabrication en une seule étape a remplacé le procédé chimique, en huit étapes, dégageant une économie de 40% sur les coûts de production, une baisse de 30% des émissions de CO<sub>2</sub> et une réduction de 95% des déchets.

45 Une autre approche, pour l'invention de nouveaux catalyseurs, est celle de la chimie dite « biomimétique » ou « bio-inspirée », que nous pratiquons dans mon laboratoire, comme elle l'est dans bien d'autres dans le monde. Il s'agit pour le chimiste d'identifier une réaction biologique d'intérêt, de caractériser le plus complètement possible l'enzyme responsable de cette transformation



46 Pour illustrer cette démarche, je voudrais dire quelques mots d'une recherche, récemment démarrée dans mon laboratoire, visant à trouver de nouveaux catalyseurs pour la production et l'utilisation de l'hydrogène, l'un des vecteurs énergétiques de demain. Il s'agit pour moi d'une aventure passionnante, tout d'abord parce qu'elle s'inscrit dans la problématique de l'énergie qui est la grande question de l'humanité du XXI<sup>e</sup> siècle. Parce que l'ère du carbone s'achève lentement et sûrement, et parce qu'il est à notre portée aujourd'hui de transformer l'eau et le soleil, sources inépuisables d'énergie, en carburants, je fais, avec l'économiste Jeremy Rifkin dans son ouvrage *The Hydrogen Economy*<sup>12</sup>, le rêve d'un monde où chaque être humain pourrait être à la fois le producteur et le consommateur de son énergie, de façon décentralisée et autonome. Aventure passionnante aussi parce qu'elle soulève des questions fondamentales de chimie, parce qu'une grande partie des solutions viendront de l'inventivité des chimistes. Enfin, parce que je partage ce projet avec un jeune chercheur du CEA particulièrement brillant et créatif, Vincent Artero. J'en profite pour le remercier pour la qualité de la relation personnelle et professionnelle que nous entretenons depuis quelques années. L'hydrogène est un combustible particulièrement intéressant en raison de la grande quantité d'énergie que sa combustion dégage (presque trois fois plus que le pétrole par unité de masse) et parce que cette combustion ne produit pas de CO<sub>2</sub>, comme le fait celle du pétrole, mais exclusivement de l'eau (figure 10). Évidemment, ce combustible présente un certain nombre d'inconvénients majeurs, sinon il y a bien longtemps que nos voitures fonctionneraient à l'hydrogène. Le premier est que sa combustion, dans ce qu'on appelle les piles à combustible ou piles à hydrogène, nécessite des catalyseurs à base de platine, métal trop cher et en quantités infimes à la surface de la terre. Un autre problème est que l'hydrogène n'existe pas sous la forme utile H<sub>2</sub> et doit être produit, par exemple, à partir d'hydrocarbures ou mieux encore à partir de l'eau, par des processus qui coûtent cher en énergie ou qui nécessitent également des catalyseurs à base de métaux précieux. Le vivant, encore lui, peut nous fournir la solution. Solution chimique particulièrement séduisante et fascinante, puisque des organismes comme des cyanobactéries ou des microalgues ont trouvé comment utiliser du manganèse, du nickel et du fer, au sein d'enzymes extraordinaires, pour produire de l'hydrogène uniquement à partir d'eau et de soleil – ce soleil qui fournit à la Terre, en une seule journée, l'énergie consommée annuellement par la population mondiale et qui continuera à le faire pendant quelques milliards d'années. Comprendre les aspects de cette chimie d'une extrême complexité et s'en inspirer pour inventer les catalyseurs originaux et peu coûteux de demain qui remplaceront le platine constituent déjà, un peu partout dans le monde, des axes majeurs de recherche. Avec Vincent aux manettes, nous avons pu par exemple montrer très récemment, au laboratoire, qu'il était possible de mimer, à l'échelle atomique, le site actif des hydrogénases, ces métalloenzymes qui catalysent la transformation de l'eau en hydrogène (figure 11). Leur site actif contient non pas du platine mais des atomes de nickel et de fer. Les modèles chimiques à base de ces métaux non précieux que nous pouvons inventer, par une approche bio-inspirée, constituent des catalyseurs efficaces pour la production d'hydrogène<sup>13</sup>. L'apport des nanotechnologies peut s'avérer précieux, comme le montrent nos derniers travaux menés en collaboration avec l'équipe de Serge Palacin à Saclay et brevetés depuis

quelques semaines : des complexes de nickel greffés sur des nanotubes de carbone fournissent des matériaux d'électrodes peu coûteux et présentant des propriétés catalytiques remarquables qui se rapprochent de celles du platine<sup>14</sup>. Je ne peux m'empêcher de conclure ce chapitre avec Jules Verne, en 1874, dans *L'île mystérieuse*, visionnaire et profondément optimiste, comme nous devons l'être. À Pencroff qui demande : « Et qu'est ce qu'on brûlera à la place du charbon ? », Cyrus Smith répond :

L'eau ! Oui, mes amis, je crois que l'eau sera un jour employée comme combustible, que l'hydrogène et l'oxygène qui la constituent, utilisés isolément ou simultanément, fourniront une source de chaleur et de lumière inépuisables et d'une intensité que la houille ne saurait avoir... Ainsi donc rien à craindre.

### Les molécules du vivant

<sup>47</sup>Je n'ai pas encore parlé de ce qui va, sans aucun doute, rester l'une des missions de la chimie biologique, à savoir le travail d'identification des molécules du vivant et de leur rôle physiologique, commencé, je l'ai dit, il y a plus de 200 ans. Les moyens pour le faire aujourd'hui, notamment grâce aux centaines de génomes accessibles, sont sans précédent.

<sup>48</sup>Le premier univers chimique largement inexploré est celui des *petites molécules biologiques*. Le vivant, on l'oublie souvent, n'est pas que protéines, acides nucléiques, lipides, polysaccharides, etc. Il dépend aussi de petites molécules d'une très grande complexité architecturale que ne possèdent pas en général les molécules de synthèse préparées par les chimistes et qui sont des acteurs importants de la vie cellulaire : vitamines, neurotransmetteurs, hormones, cofacteurs, etc. Les organismes vivants, en particulier les plantes et les bactéries, constituent des mines moléculaires immenses, et leur exploitation devrait ouvrir de nouveaux horizons, en particulier en matière de médicaments et de thérapies. Entre 1983 et 2005, le tiers du millier environ de nouvelles molécules approuvées par la FDA (Food and Drug Administration) était constitué de produits naturels ou de composés dérivés ou inspirés de produits naturels. Ce chiffre passe à près de 60% quand on considère exclusivement les médicaments anticancéreux.

<sup>49</sup>L'autre répertoire de molécules biologiques à établir est celui des *protéines* – appelons-le le protéome –, en particulier en raison de leur importance comme cibles potentielles de nouveaux médicaments. On peut aujourd'hui théoriquement obtenir le produit protéique de n'importe quel gène, sous une forme abondante et pure, et en déterminer les propriétés structurales et fonctionnelles. Théoriquement seulement car, en réalité, en contradiction avec le dogme « un gène, une protéine », un seul gène, on le sait aujourd'hui, peut coder pour plusieurs protéines différentes à travers des processus variés et contrôlés de traduction des gènes et de modification post-traductionnelle, de sorte que le nombre de protéines à caractériser excède largement le nombre de gènes d'un génome. Par ailleurs, pour des raisons évidentes, ce sont les protéines les plus stables et les plus abondantes qui ont pu être isolées et caractérisées jusqu'à présent, et le travail qui reste à faire concerne maintenant une grande partie des protéines faiblement exprimées, instables, insolubles, difficiles à cloner ou à exprimer de façon recombinante, réfractaires à la cristallisation, comme les protéines membranaires. Enfin, la plupart des protéines ne fonctionnent pas de façon isolée

dans la cellule mais plutôt comme des éléments de complexes multi-protéiques au sein desquels les interactions protéine-protéine et les modifications post-traductionnelles optimisent et modulent l'activité de chacun des composants moléculaires. L'analyse de la structure et de la fonction de ces systèmes complexes et leur répllication *in vitro* dans un tube à essai constituent donc pour le chimiste un nouveau défi, difficile mais enthousiasmant.

50 Les applications évidentes de cette chimie des protéines concernent en tout premier lieu la santé. La biologie et ses applications en médecine ont constitué la grande aventure scientifique de la fin du xx<sup>e</sup> siècle. Le résultat est extraordinaire comme le montre l'accroissement fantastique et continu de l'espérance de vie, en particulier dans les pays développés. La chimie a joué dans ce progrès un rôle majeur. Il ne fait aucun doute que la recherche de nouveaux médicaments restera une activité centrale de la chimie du vivant dans les domaines de l'infectiologie, des grandes maladies neuro-dégénératives ou cardio-vasculaires, et du cancer. Un médicament, c'est le plus souvent une petite molécule, naturelle ou synthétique, capable de se fixer de façon sélective sur une macromolécule biologique (protéine, acide nucléique) et de moduler son activité. La fixation d'une petite molécule à une protéine, grâce à des interactions subtiles – comme on peut le voir dans le cas des rares structures cristallographiques de complexes structurellement caractérisés entre un récepteur membranaire et un ligand, ou dans le cas plus fréquent d'une enzyme en complexe avec un inhibiteur spécifique –, est l'un des processus moléculaires les plus fondamentaux de la biologie. La découverte rationnelle de tels ligands de protéines par le chimiste continue à être un problème fascinant mais néanmoins extrêmement difficile, car nous n'avons toujours pas de « recette » infaillible pour trouver la molécule qui se fixe spécifiquement sur une protéine dont on connaît la séquence et la structure. Cette connaissance reste l'une des grandes missions de la chimie biologique moderne. Pour terminer sur ce sujet, je voudrais dire ma conviction que, malgré les annonces régulières de l'arrivée imminente des thérapies génique et cellulaire, qui constituent des perspectives passionnantes, le médicament sera, encore pour longtemps et très majoritairement, moléculaire – molécule de synthèse ou naturelle, petite molécule ou macromolécule biologique – et les progrès de la médecine et de la santé devront encore beaucoup à la chimie.

51 Bien d'autres questions de la chimie biologique d'aujourd'hui et de demain auraient pu être discutées au cours de cette leçon. Je pense à la puissance de la chimie de synthèse pour la mise au point, par exemple, d'agents de vectorisation de médicaments, permettant de convoier des molécules actives à travers le dédale des tissus et des cellules pour les déposer sélectivement sur la bonne cible thérapeutique, ou de nouveaux outils d'imagerie du vivant et de diagnostic, traceurs radioactifs ou fluorescents, sondes et marqueurs moléculaires. Je pense également à cette question fascinante de la chimie du cerveau : si la pensée est affaire de molécules, saura-t-on un jour comment ces molécules, médiateurs neuronaux et récepteurs protéiques, ont interagi pour produire *My funny Valentine* dans le cerveau passablement perturbé de Chet Baker ? Enfin, il ne fait aucun doute que le plus grand rêve du chimiste est la production artificielle de matière vivante, capable de se reproduire. En dépit des questions d'éthique importantes que ces recherches soulèvent, les chimistes doivent continuer dans

la voie ouverte en 1953 par Stanley Miller pour une compréhension plus claire du scénario moléculaire de l'apparition de la vie sur la Terre. Le temps me manque pour parler de tout cela aujourd'hui. Ce temps, j'ai la formidable chance de l'avoir devant moi, ces années de réflexion, de recherche et d'enseignement qui me sont offertes, par vous, Monsieur l'Administrateur, Mesdames et Messieurs les Professeurs.

## Conclusion

52 Me voici donc arrivé au terme de cette première leçon. Il me faut conclure. L'important, je l'ai dit, c'est le voyage. Le mien, ce fut la chance d'avoir, au début de ma vie professionnelle, rencontré deux scientifiques exceptionnels qui m'ont enrichi et aidé de près, puis de loin. L'un, le chimiste français Daniel Mansuy, membre de l'Académie des sciences, l'un des pionniers de cette chimie bio-inorganique que j'ai discutée longuement. Il fut mon directeur de thèse et il sut, à l'époque, éteindre en moi les sirènes assourdissantes du rugby, de la musique et de la politique, suffisamment en tout cas pour me permettre d'entendre mieux celles de la science. Cher Daniel, permets moi en public de te remercier pour ton enseignement, ton accompagnement ensuite, et ton amitié. L'autre, le biologiste suédois, Peter Reichard, professeur à l'Institut Karolinska à Stockholm, aujourd'hui à la retraite, formidablement ouvert au langage et à la démarche de la chimie, avec qui j'ai partagé les émotions inoubliables associées à l'observation d'une activité ribonucléotide réductase non dépendante de l'oxygène au cours de l'été 1988. Chance aussi d'avoir fait le voyage avec des collaborateurs enthousiastes, généreux, intelligents. J'en ai cité quelques uns ; je ne peux pas les citer tous, mais je souhaiterais ajouter à la liste : Stéphane Ménage, qui reprend le flambeau en me succédant à la direction du Laboratoire de chimie et biologie des métaux, fruit de mes 20 ans de recherche et de politique scientifiques à Grenoble ; Hamid Atta, avec qui je continue de partager ma passion des protéines fer-soufre et du Maroc ; et Vincent Nivière, pour les années de flavine réductase et de superoxyde réductase que nous avons passées ensemble. Chance enfin d'avoir été recruté très jeune comme professeur dans l'une des meilleures universités de France, l'université Joseph Fourier, d'y avoir été soutenu dès le premier jour par le CNRS, et enfin d'avoir vogué depuis une dizaine d'années au sein du CEA, un organisme de recherche remarquable et méconnu.

53 Il n'y a pas de voyage possible sans un voilier qui résiste à toutes les tempêtes. Ce voilier je l'ai depuis 30 ans, ce sont ma femme Sylvie et mes enfants, Julie, Claire et Thomas et depuis peu mon petit-fils Antoine. Je les remercie de leur patience et de leur soutien sans faille. Je pense enfin à mes parents, toujours attentifs et fiers mais qui n'ont toujours pas compris ce que je faisais. Ne leur dites pas que je suis chimiste, ils croient que je suis biologiste, ou bien c'est l'inverse. Je les invite, comme vous tous bien sûr, à poursuivre cet échange ici au Collège de France.

## ANNEXES

Leçon inaugurale de Marc Fontecave au Collège de France, 2009 : <https://archive.org/details/CdfLiFontecave>

## NOTES

- [1](#) François Jacob, *La Souris, la Mouche et l'Homme*, Paris, Odile Jacob, 1997.
- [2](#) Sreekumar A. *et alii* (2009), « Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression », *Nature* 457, 910.
- [3](#) Fontecave M., Mulliez E. et Logan D (2002), « Deoxyribonucleotide synthesis in anaerobic microorganisms : the class III ribonucleotide reductase », *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* 72, 95-127.
- [4](#) Fontecave M., Eliasson R. et Reichard P. (1989), « Oxygen-sensitive ribonucleoside triphosphate reductase in anaerobic E. coli », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 2147-2151. – Fontecave *et alii* (2002), *op. cit.*
- [5](#) Fontecave *et alii* (1989), *op. cit.*
- [6](#) François Jacob, *La Logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*, Paris, Gallimard, 1970 ; rééd. "Tel".
- [7](#) Michel Serres, *Le Tiers-Instuit*, Paris, François Bourin, 1991 ; rééd. "Folio essais".
- [8](#) Miller S. L. (1953), « Production of amino acids under possible primitive Earth conditions », *Science* 117, 528.
- [9](#) Watson J.D. et Crick F.H.C. (1953), « A structure for deoxyribose nucleic acid », *Nature*, 171 (4356), p. 737-738.
- [10](#) Fontecave M., Mulliez E. et Atta M. (2008), « New light on methylthiolation reactions », *Chemistry and Biology* 15, 209-210.
- [11](#) Mathevon C., Pierrel F., Oddou J-L., Garcia-Serres R., Blondin G., Latour J-M., Ménage S., Gambarelli S., Fontecave M. et Atta M. (2007), « tRNA-modifying MiaE protein from *Salmonella typhimurium* is a non heme diiron monooxygenase », *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 13 295-13 300.
- [12](#) Jeremy Rifkin, *The Hydrogen Economy. The Creation of the World-Wide Energy Web and the Redistribution of Power on Earth*, Jeremy P. Tarcher, 2002 ; traduction française : *L'Économie hydrogène : après la fin du pétrole, la nouvelle révolution économique*, Paris, La Découverte, 2002.
- [13](#) Canaguier S., Artero et Fontecave M. (2008) « Mimicking NiFe hydrogenases : Nickel-based electrocatalysts for hydrogen production », *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 315-325.

[14](#) Le Goff A., Artero V., Tran Dinh P., Guillet N., Metayé R., Fihri A., Palacin S. et Fontecave M. (2009), « From hydrogenase mimicks to noble-metal free electrocatalytic nanomaterials for hydrogen production and uptake », *Science*, sous presse.

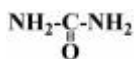
#### TABLE DES ILLUSTRATIONS



Légende Figure 1 : La classification périodique de Mendeleïev.

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-1.jpg>

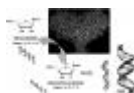
Fichier image/jpeg, 264k



Légende Figure 2 : Structure chimique de l'urée.

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-2.jpg>

Fichier image/jpeg, 28k



Légende Figure 3 : Un « cœur » moléculaire : la petite sous-unité de la ribonucléotide réductase, l'enzyme qui catalyse la réduction des ribonucléotides en déoxyribonucléotides, les précurseurs de l'ADN. Les ribonucléotides ont un atome d'oxygène de plus que les déoxyribonucléotides, oxygène représenté par un petit rond. Les bases de l'ADN sont A (adénine), G (guanine), C (cytosine), T (thymine). Celles de l'ARN sont A, G, C, U (uracile). La désoxyuridine (le déoxyribonucléotide portant la base U) n'est pas incorporée dans l'ADN et est transformée, au préalable, en désoxythymidine (le déoxyribonucléotide portant la base T) par une autre enzyme. PPO= pyrophosphate.

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-3.jpg>



---

Fichier image/jpeg, 164k

---



Légende Figure 4 : Le « baiser » moléculaire de la double hélice de l'ADN.

---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-4.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 348k

---



Légende Figure 5 : Structures chimiques de petites molécules naturelles.

---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-5.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 80k

---



Légende Figure 6 : A : La synthèse de l'urée par F. Whöler (1828) ; B : La synthèse de l'acide acétique par H. Kolbe (1845).

---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-6.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 72k

---



Légende Figure 7 : Le photosystème des plantes contient du magnésium, du manganèse et du calcium, qui permettent l'oxydation de l'eau en oxygène et la récupération de ses électrons pour la réduction du dioxyde de carbone en molécules carbonées (sucres, ...). La cytochrome oxydase, qui participe à la respiration, contient le fer et le cuivre qui permettent de catalyser la réduction à 4 électrons de l'oxygène en eau nécessaire à la « combustion »

---

---

des aliments. Celle-ci produit l'énergie que nous consommons pour vivre et redonne à la nature l'eau et le dioxyde de carbone dont elle dépend.

---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-7.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 112k



Légende Figure 8 : La métalloprotéine RimO catalyse la thiométhylation sélective d'un acide aspartique au sein de la protéine S12, un des composants du ribosome.

---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-8.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 96k



Légende Figure 9 : La métalloprotéine MiaE catalyse l'oxydation sélective d'une base nucléique d'un ARN de transfert.

---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-9.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 120k



Légende Figure 10 : La combustion de l'hydrogène produit de l'énergie et de l'eau.

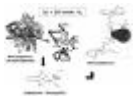
---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-10.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 36k

---



Légende Figure 11 : Un exemple de chimie « bio-inspirée ». La préparation de complexes métalliques mimant le site actif, à base de nickel et de fer, des hydrogénases et leur couplage à des matériaux nano-structurés conduit à des catalyseurs originaux et peu coûteux pour la production d'hydrogène.

---

URL <http://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/205/img-11.jpg>

---

Fichier image/jpeg, 136k

#### AUTEUR

*Marc Fontecave*

Professeur au Collège de France