

Eléments de Chimie des Processus Biologiques et de Chimie Bioinorganique

La cellule est une usine chimique fascinante. Sans vouloir la réduire à cette nature moléculaire profonde, il est tentant de dire avec G. Whitesides, Médaille Priestley 2007 : « The nature of the cell is an entirely molecular problem ». Approvisionnée de réactifs élémentaires présents dans son environnement, elle produit en permanence des molécules d'une très grande complexité avec une efficacité cinétique et des rendements qui émerveillent les chimistes de synthèse. Ces molécules sont ensuite utilisées en interne pour structurer les différents compartiments cellulaires, réagir aux agressions extérieures, reconstituer et réparer les machineries de synthèse et de communication,....D'autres sont exportées et participent à la mise en cohérence des populations cellulaires, qu'il s'agisse d'organismes unicellulaires comme les bactéries ou d'organismes pluricellulaires plus complexes. La connaissance de cette richesse moléculaire qui découle d'une fantastique capacité de transformation de la matière, encore si peu comprise et maîtrisée (« The big unanswered questions concern the chemistry of life processes », R. Zare, Stanford, Nature 2006) et si imparfaitement « copiée », constitue un défi majeur pour le chercheur, chimiste, biochimiste, biologiste, du 21^{ème} siècle. Les applications de cette « biologie de la transformation » sont considérables car celle-ci peut fournir des solutions originales, par exemple pour la mise au point de nouveaux catalyseurs enzymatiques ou bioinspirés de réactions chimiques sélectives utiles pour l'industrie de la synthèse chimique, ou bien en ce qui concerne l'utilisation de microorganismes et la mise au point de procédés biotechnologiques pour la production de molécules complexes à forte valeur ajoutée (médicaments, vaccins, biomatériaux,...) ou encore pour la biodégradation de toxiques environnementaux et la dépollution de sites contaminés ou enfin de l'exploitation de substances naturelles dans le domaine de la santé...

Même si le fantastique développement de la biologie de ces quarante dernières années a permis l'exploration des génomes (plus de 300 génomes sont décryptés) puis des transcriptomes et aujourd'hui des protéomes, il reste encore beaucoup à faire du point de vue de l'étude des macromolécules du vivant, en particulier des enzymes, ces protéines douées de propriétés catalytiques

exceptionnelles et qui constituent les acteurs centraux de la transformation chimique du vivant. L'état de nos connaissances est encore plus rudimentaire en ce qui concerne les petites molécules (métabolome). La richesse moléculaire des microorganismes est largement sous estimée si l'on tient compte du fait que plus de 99% des microbes ne sont pas, à l'heure actuelle, cultivables et que de nombreux gènes, présents chez les centaines de microbes dont le génome est séquencé, ne sont pas exprimés dans les conditions habituelles de culture. Ceci permet de penser que la diversité chimique que nous connaissons ne représente que moins de 0.1% de la diversité totale qu'il reste à découvrir.

L'une des révélations les plus inattendues et les plus fascinantes de l'analyse du monde vivant de ces vingt dernières années est l'importance du rôle que jouent les ions métalliques (métallome) dans la machinerie cellulaire de production et de transformation des molécules naturelles. Longtemps vue comme essentiellement « organique » et donc « bioorganique », la chimie du vivant révèle une face métallique aux reflets multiples et devient, par conséquent, « bioinorganique » également.

Nous leur devons beaucoup à ces métaux tant il paraît évident que, dès l'origine de la vie, des « réacteurs » métalliques, par exemple les sulfures solides de nickel et de fer produits à haute température sur les cratères des fumeurs noirs au fond des océans, ont été essentiels pour l'optimisation des premières réactions « biologiques ». Plusieurs milliards d'années plus tard, près de la moitié des protéines et des enzymes d'un organisme vivant du monde actuel, de la bactérie à l'homme, nécessitent la fixation d'un ou plusieurs atomes de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium ou encore de zinc, de fer, de cuivre, par exemple. Sans ces éléments, ces protéines ne pourraient pas assurer correctement leur fonction. On les appelle des métallo-protéines et des métallo-enzymes.

Les ions métalliques ont des propriétés uniques liées à leur charge électrique, leur taille, la présence dans certains cas d'électrons célibataires qui confèrent aux molécules qui les portent de la couleur, du magnétisme et de la réactivité. C'est cette réactivité qui est utilisée, si fréquemment, pour mettre en œuvre cette « biologie de la transformation » évoquée plus haut. Ce sont exclusivement des métalloenzymes, aux structures étonnantes qui assurent des fonctions aussi essentielles que, par exemple, la respiration (qui implique la fixation d'un gaz, l'oxygène, par du fer puis sa réduction en eau, couplée à la

production du carburant cellulaire, grâce à des transferts d'électrons au travers d'assemblages contenant du fer et du cuivre), la photosynthèse (qui, grâce à l'énergie solaire captée par la chlorophylle contenant du magnésium, réalise la réaction inverse, l'oxydation de l'eau en oxygène catalysée par du manganèse et du calcium, et tire partie des électrons produits pour fixer le dioxyde de carbone et le réduire en matière organique), la biosynthèse et la réparation de l'ADN (qui impliquent la formation transitoire d'espèces chimiques très réactives contrôlées chez certains organismes par des sites métalliques polynucléaires, assemblages d'atomes de fer et de soufre, et, chez d'autres organismes, par un cofacteur contenant du cobalt, dérivé de la vitamine B12). La liste n'est évidemment pas exhaustive et l'on pourrait citer des milliers de voies métaboliques et de réactions cellulaires de biosynthèse, conduisant à la diversité chimique du vivant discutée plus haut, qui sont catalysées par des métalloenzymes. On comprend dans ces conditions que des carences en métaux dans l'alimentation puissent conduire à des dysfonctionnements et des états pathologiques. La malnutrition d'une majorité de la population mondiale, en particulier le manque de viande rouge, se traduit par une carence en fer et un état d'anémie chronique pouvant avoir des conséquences graves.

L'étude de ces systèmes est au cœur de la chimie bioinorganique, une discipline aujourd'hui en pleine expansion. Celle-ci a pour but de découvrir de nouvelles métalloenzymes et de nouveaux sites métalliques. Elle cherche également à mieux comprendre les mécanismes de transport des ions métalliques à travers les membranes ainsi qu'à l'intérieur de la cellule, les mécanismes d'assemblage de ces ions dans des sites protéiques spécifiques et la structure de ces derniers, les mécanismes chimiques des réactions catalysées par ces centres métalliques et les nombreux mécanismes de régulation dépendant d'ions métalliques. Des résultats particulièrement intéressants ont été obtenus ces dernières années en ce qui concerne, par exemple, l'une des grandes classes de centres métalliques biologiques, appelés « clusters fer-soufre ». Ces petits « cailloux », constitués uniquement d'atomes de fer et de soufre dans des proportions contrôlées et donc purement inorganiques, peuvent être considérés comme des vestiges moléculaires des sulfures de fer solides, catalyseurs prébiotiques. Fixés à des protéines, passant du monde minéral au monde organique et les reliant, ils leur confèrent des propriétés uniques, révélées depuis peu. En effet, longtemps considérées comme de simples transféreurs d'électrons pour la bioénergétique cellulaire, ces protéines, dites « fer-soufre », sont aujourd'hui découvertes dans des processus biologiques aussi variés que la

régulation de la transcription des gènes et de la traduction des ARNs messagers, la modification des ARNs de transfert, la réparation de l'ADN, la biosynthèse d'antibiotiques, de vitamines et de cofacteurs. Ces découvertes confirment à nouveau la formidable capacité du vivant à produire une diversité chimique considérable à partir d'un nombre de briques limité, par une exploitation poussée à l'extrême de chacune de ces briques. Dans le cas de la chimie inorganique, ce sont des milliers de réactions qui sont catalysées par seulement une dizaine de métaux disponibles. La compréhension des solutions trouvées par le Vivant pour utiliser un élément métallique donné dans des centaines d'applications différentes ouvrira de nouvelles perspectives pour la chimie.

La chimie bioinorganique utilise également le formidable potentiel de synthèse de la chimie pour reproduire, au sein de nouveaux objets moléculaires, la structure et la réactivité de ces centres métalliques (chimie biomimétique ou bioinspirée). Cela nécessite, en raison même de la nature chimique unique des atomes métalliques, une approche pluridisciplinaire spécifique impliquant l'intervention de spécialistes de la chimie organique de synthèse, de la chimie de coordination, de la chimie organométallique et de la catalyse, de physiciens et physico-chimistes (pour les analyses spectroscopiques et l'imagerie en particulier) aux côtés des biologistes (cellulaires et moléculaires). De façon très générale, ces recherches peuvent apporter des solutions originales dans le domaine de la catalyse et peuvent être exploitées pour mettre au point des réactions chimiques nouvelles et sélectives. Pour illustrer avec un exemple récent cette démarche, on peut mentionner le cas des hydrogénases, ces métalloenzymes fascinantes qui catalysent l'interconversion de l'eau et de l'hydrogène chez les microorganismes photosynthétiques et certaines bactéries. La découverte que leur activité dépendait de centres métalliques uniques à base de nickel et de fer, complexés par des molécules de monoxyde de carbone et de cyanure, a ouvert une nouvelle voie de recherche de catalyseurs organométalliques de production ou d'oxydation de l'hydrogène moléculaire, pour une utilisation potentielle dans des électrolyseurs ou des piles à combustible, en place des catalyseurs à base de platine, trop coûteux pour l'émergence et un développement harmonieux de « l'économie à base d'hydrogène ».

Enfin, il est maintenant bien établi que de nombreuses situations pathologiques (cancer, inflammation, maladies neuro-dégénératives comme la maladie de Wilson ou la maladie de Menkes,...) font intervenir des

dérégulations au niveau du métabolisme des métaux, dont les concentrations cellulaires doivent être en permanence très finement contrôlées. Certaines maladies génétiques comme l'hémochromatose conduisent par exemple à des accumulations de métal aux conséquences très graves. Des réponses thérapeutiques nouvelles et ciblées sont alors nécessaires, par exemple à base de complexants métalliques sélectifs. A l'inverse, les complexes métalliques de synthèse constituent d'ores et déjà une nouvelle classe de médicaments, comme par exemple le cis-Platine, l'un des médicaments anticancéreux les plus utilisés en chimiothérapie, ainsi que des outils originaux pour le diagnostic et l'imagerie (IRM, par exemple). Ces domaines sont aujourd'hui en pleine expansion. Enfin, notre environnement est pollué par une grande variété de métaux toxiques, comme le cadmium, le mercure ou le plomb, dont l'interaction avec les composants cellulaires, source de cette toxicité, est encore peu étudiée. La compréhension des mécanismes de résistance peut conduire à de nouvelles stratégies de bioremédiation et de nouvelles approches thérapeutiques.

La chimie trouve dans le vivant des espaces infinis à défricher et la biologie dans la chimie un outil de lecture sans équivalent. On le sait depuis longtemps mais jamais comme aujourd'hui, sans parler de demain, cet enrichissement mutuel ne fut si productif. Cela justifie amplement que cette chimie des processus biologiques, ses recherches et son développement soient enseignés en ces lieux.

Marc Fontecave