

Chimie des processus biologiques

M. Marc FONTECAVE, professeur

COURS : CHIMIE BIOLOGIQUE RADICALE :
DE L'ORIGINE DE L'ADN AU MÉTABOLISME D'AUJOURD'HUI

Il est généralement admis que les radicaux libres, espèces chimiques très réactives, sont des poisons pour les systèmes vivants qui ont élaboré des mécanismes efficaces pour s'en protéger et s'en débarrasser lorsqu'ils viennent à se former, par accident. Par exemple ce qu'on appelle communément le stress oxydant est une situation caractérisée par une accumulation de radicaux issus de l'oxygène moléculaire, comme le radical superoxyde ou le radical hydroxyle, qui dépasse les capacités anti-oxydantes de l'organisme. Dans des situations extrêmes, cela conduit à des pathologies graves.

Cette idée de l'incompatibilité biologique des radicaux doit être fondamentalement remise en cause à la lumière de toute une série d'observations biochimiques qui démontrent qu'une très grande quantité de réactions métaboliques et biosynthétiques font intervenir des intermédiaires radicalaires, remarquablement bien contrôlés, ouvrant largement le spectre des possibilités chimiques de transformation de la matière vivante. Cette chimie complexe sera illustrée par exemple avec le cas des ribonucléotide réductases, les enzymes responsables de la biosynthèse des désoxyribonucléotides, les précurseurs de l'ADN. D'autres systèmes enzymatiques radicalaires, appartenant à la superfamille des enzymes « Radical-S-Adénosyl-Méthionine », impliquées par exemple dans la biosynthèse de cofacteurs soufrés, de vitamines, d'antibiotiques, dans la modification d'ARN de transfert et de protéines, ou encore dans des processus de réparation de l'ADN seront présentés.

La présentation des ribonucléotide réductases, essentielles à la synthèse de l'ADN, offrira l'opportunité de discuter en détail, notamment grâce à l'intervention de spécialistes, une question majeure de l'évolution chimique de la vie, à savoir la transition entre le « monde à ARN », ancien et aujourd'hui disparu, et le « monde à ADN » actuel. En effet, il est communément admis que la vie a commencé avec l'ARN et les protéines et que l'ADN est un produit tardif de l'évolution. Le rôle d'une ribonucléotide réductase primitive et l'importance des virus dans « l'invention de l'ADN » seront plus particulièrement discutés.

Du monde à ARN au monde à ADN : les ribonucléotide réductases

Dans cette première leçon ont été discutés les différents arguments sous-tendant l'hypothèse, aujourd'hui largement acceptée, d'un monde à ARN primitif, dans lequel les activités de support de l'information génétique et de catalyse sont portées exclusivement par des molécules d'ARN. Si la capacité des ARN à stocker et transmettre de l'information est évidente, la seconde activité, certes limitée, est également réelle : il existe des ribozymes, enzymes à base d'ARN exclusivement, qui catalysent des réactions biologiques, comme la ribonucléase P ou le ribosome. Cette découverte a valu à T. Cech le prix Nobel en 1989. La seconde indication que l'ARN précède l'ADN réside dans l'observation que chez tous les organismes vivants, les désoxyribonucléotides, précurseurs de l'ADN, sont synthétisés à partir des ribonucléotides correspondants. L'étape suivante est le passage du monde à ARN en monde « ARN-protéine », plus solide en raison des capacités fantastiques de catalyse que confèrent les protéines. Une telle transition n'a été possible qu'avec « l'invention » du ribosome, la machinerie qui permet de traduire les ARN en protéines. Les faits suivants sont bien en accord avec l'hypothèse d'un monde ARN initial se transformant en monde AR/protéine, dont il reste des reliques moléculaires dans le vivant d'aujourd'hui : (i) les ARN sont nécessaires à la synthèse des protéines ; (ii) certains acide-aminés, comme l'histidine, sont synthétisés à partir de ribonucléotides ; (iii) un très grand nombre de cofacteurs enzymatiques, comme la S-Adénosylméthionine, le NADH, l'ATP, le coenzyme A, sont des ribonucléotides ; (iv) certains systèmes clés comme le ribosome sont des complexes ARN/protéine. La dernière étape est le passage au « monde à ADN », dans lequel l'information génétique est stockée sur l'ADN, une molécule plus stable que l'ARN, permettant une réplication plus fidèle et des mécanismes de réparation plus efficaces. Pour que ce monde nouveau apparaisse, il faut que le vivant « invente » un catalyseur qui permette la transformation des ribonucléotides en désoxyribonucléotides. Ce catalyseur existe aujourd'hui : il s'agit de la ribonucléotide réductase, dont la première classe (il y en a plusieurs qui seront discutées dans les cours suivants) a été découverte en 1960 par le biochimiste suédois Peter Reichard. Dès lors, il est tentant de penser que ce passage, étape majeure de l'évolution, de l'ARN à l'ADN, est dû à l'arrivée sur terre d'une ribonucléotide réductase (RNR) particulière et la question qui en découle est la suivante : peut-on dire, à la lumière des différentes RNR connues aujourd'hui, quelle était l'organisation de cette RNR primitive et la chimie mise en œuvre ? Le point de vue du chimiste est que la transformation d'un ribose en désoxyribose est complexe et difficile mais qu'elle peut être réalisée à travers des réactions qui mettent en œuvre des processus radicalaires. C'est avec émerveillement que l'on s'apercevra que toutes les ribonucléotide réductases sont des enzymes radicalaires.

Biosynthèse des précurseurs de l'ADN chez les organismes aérobies : du fer, de l'oxygène et des radicaux libres

Chez les organismes aérobies, de la bactérie *Escherichia coli* à l'homme, les désoxyribonucléotides sont synthétisés à partir des ribonucléotides correspondants dans une réaction catalysée par la RNR (ribonucléotide réductase) de classe I. La même enzyme est responsable de la synthèse des quatre désoxyribonucléotides. Cette enzyme est constituée de deux sous-unités. La sous-unité R1 est le siège de

la réaction. Elle fixe les substrats, les ribonucléotides, qui sont réduits grâce à une paire rédox de cystéines présentes à proximité dans le site actif, et également des désoxyribonucléotides, produits de la réaction, sur des sites éloignés qui sont les acteurs d'une régulation allostérique extrêmement complexe et encore mal caractérisée. Cette régulation est essentielle pour contrôler la production équilibrée des quatre désoxyribonucléotides dans la cellule. La deuxième sous-unité, appelée R2, contient un centre binucléaire de fer et un radical sur une tyrosine, facilement détectable par résonance paramagnétique électronique. Ce radical est absolument essentiel à l'activité enzymatique. Dans ce cours, il est fait un bilan de toutes les études, notamment celles développées par J. Stubbe (MIT, États-Unis) en utilisant des analogues de substrats, des mutants dirigés, des précurseurs radicalaires photochimiques, pour comprendre comment le radical est transféré, par des processus complexes de transfert d'électrons couplés à des transferts de protons, sur une très longue distance (35 Å environ) de R2 jusqu'au site actif de R1 où il peut enfin arracher un atome d'hydrogène sur le ribose substrat, le rendant ainsi réactif pour sa transformation en désoxyribose. Ce système est particulièrement adapté à l'étude des transferts d'électrons et de radicaux à longue distance, si importants en biologie, dont la théorie et les méthodes d'analyse sont discutées. Dans ce cours ont été discutées également : (i) la question de la synthèse post-traductionnelle du radical tyrosinyle de R2 et du rôle essentiel du centre à fer et de l'oxygène dans cette synthèse ; (ii) la question de l'inhibition de cette enzyme puisque celle-ci constitue en effet une cible pour des médicaments anticancéreux, dont le plus connu est la gemcitabine, un analogue de ribonucléoside naturel, utilisé en clinique.

Biosynthèse des précurseurs de l'ADN chez les organismes anaérobies : du fer, de la S-adénosylméthionine et des radicaux libres

L'importance de l'oxygène pour la ribonucléotide réductase de classe I et donc pour la synthèse de l'ADN nous a conduit en 1988 à nous poser la question, jamais étudiée auparavant, de la biosynthèse des désoxyribonucléotides chez les organismes vivants poussant en conditions strictement anaérobies. Ces travaux ont permis d'isoler une nouvelle ribonucléotide réductase (dite de classe III) qui a pu être caractérisée presque complètement. Ses propriétés structurales et chimiques sont uniques et ont été présentées pendant cette leçon. La ribonucléotide réductase elle-même est un dimère comportant un radical glycinyle, extrêmement sensible à l'oxygène, essentiel à l'activité enzymatique car il permet l'activation radicalaire de la partie ribose du substrat. Ce caractère radicalaire la rapproche de la RNR de classe I. Comme cette dernière également, elle fait l'objet d'une régulation allostérique complexe, impliquant les désoxyribonucléotides et l'ATP. Une deuxième sous-unité, également essentielle car son rôle est de catalyser la formation du radical glycinyle, comporte un *cluster* [4Fe-4S] chélaté par 3 cystéines, dans une séquence CXXXCXXC, et avec un atome de fer complexé par la S-adénosylméthionine (SAM). Il est maintenant bien établi que cette association conduit, en présence d'une source d'électrons, à la décomposition de la SAM en méthionine, d'une part, et radical 5'-désoxyadénosyle, d'autre part, qui utilise son puissant pouvoir oxydant pour arracher un atome d'hydrogène de la glycine de la RNR pour former le radical glycinyle.

Une découverte récente en enzymologie : la famille des métalloenzymes « *Radical-SAM* (S-adenosylméthionine) »

C'est dans la fin des années 1990 que l'on a pu s'apercevoir que la RNR de classe III fonctionnait avec des cofacteurs et des mécanismes chimiques qu'utilisent d'autres systèmes enzymatiques, comme la pyruvate formiate lyase, la lysine aminomutase et la biotine synthase. En fait, la disponibilité d'un nombre croissant de génomes séquencés et l'utilisation de la bioinformatique pour les analyser a conduit à la conclusion de l'existence d'une très grande famille d'enzymes appelée « *Radical-SAM* » à laquelle ces quelques systèmes « historiques » appartiennent. Tous les membres (plusieurs milliers !) de cette famille possèdent un centre [4Fe-4S] fixé par 3 cystéines de la séquence « signature » CXXXCXXC, nécessitent de la SAM pour fonctionner et font intervenir un radical 5'-désoxyadénosyle pour activer un substrat, petite molécule (comme la déthiobiotine ou la lysine) ou macromolécule (protéine comme la RNR, ADN ou ARN de transfert). Toutes ces enzymes ont également des similitudes structurales frappantes. Ce qui est remarquable est que la même chimie est mise en œuvre pour réaliser des transformations chimiques d'une très grande variété, dans des réactions biosynthétiques et métaboliques nombreuses : biosynthèse de cofacteurs, modification de protéines et d'acides nucléiques, synthèse d'antibiotiques, synthèse d'acides aminés et de sucres, etc. Au cours de cette leçon, les propriétés chimiques de certains membres de cette famille, comme la lysine aminomutase ou l'enzyme ThiH impliquée dans la biosynthèse de la thiamine sont discutées en détail.

Une chimie radicalaire et des centres fer-soufre pour la biosynthèse de produits naturels soufrés

Le monde vivant contient un très grand nombre de molécules soufrées. À côté de la cystéine et du glutathion, très abondants, on peut avoir des métabolites secondaires, des cofacteurs, comme la biotine ou l'acide lipoïque, et également des nucléotides et des acides modifiés au sein, respectivement, d'acides nucléiques et de protéines. En fait, on ne sait que très peu de choses en ce qui concerne la biosynthèse de ces composés, des acteurs et des mécanismes d'insertion d'atomes de soufre dans leurs précurseurs. Ce thème constitue un sujet de recherche très controversé. Dans cette leçon, la question est abordée à partir de résultats récents obtenus avec les méthylthio-transférases : MiaB et MtaB qui catalysent l'incorporation sélective d'un groupe SCH₃ en position 2 de l'adénosine d'ARNs de transfert, RimO qui catalyse l'incorporation d'un groupe SCH₃ sur la chaîne latérale d'un aspartate d'une protéine ribosomale, à travers la conversion chimiquement difficile d'une liaison C-H en liaison C-S. Cette famille d'enzymes est caractérisée par l'existence de deux *clusters* [4Fe-4S], dont l'un est typique des protéines « *Radical-SAM* », servant à initier les réactions par formation d'un radical 5'-désoxyadénosyle utilisé pour activer les substrats en radicaux. Le rôle du second *cluster* est controversé mais des observations récentes, mécanistiques et structurales, suggèrent que le co-substrat soufré, de type sulfure ou méthyl-sulfure, se fixe sur l'un des atomes de fer de ce *cluster* pour mieux réagir avec les radicaux intermédiaires. Il est également montré qu'un homologue de MtaB est présent chez l'homme. Il s'agit du produit du gène CDKAL1, qui est un gène de susceptibilité au diabète de type 2. La découverte que CDKAL1 est impliqué dans une modification des ARNs de transfert, notamment à travers l'étude d'une souris KO, a permis de comprendre les mécanismes par lesquels les diabétiques possédant une enzyme CDKAL1 inactive souffrent d'un défaut de sécrétion d'insuline.

Du monde à ARN au monde à ADN, quelle ribonucléotide réductase ?

Dans cette dernière leçon est présentée la ribonucléotide réductase (RNR) de classe II. Celle-ci, présente chez les bactéries et les archaebactéries, est caractérisée par l'utilisation de l'adénosylcobalamine comme précurseur de radicaux. Ce cofacteur organométallique produit en effet le radical 5'-désoxyadénosyle par rupture de la liaison cobalt-carbone. Il ressort de cette analyse que la RNR de classe II possède de grandes similitudes avec les autres classes de RNR, notamment le mécanisme enzymatique radicalaire, utilisant le radical 5'-désoxyadénosyle pour créer un radical cystéinyle qui active le ribose substrat, l'organisation structurale et la régulation allostérique. Au terme de ce cours, sur la base de la connaissance des 3 classes de RNR présentes chez les organismes vivants actuels, il est possible de discuter de la RNR primitive et du type de chimie responsables de « l'invention de l'ADN » nécessaire au passage du monde à ARN au monde à ADN. Les grandes ressemblances entre les 3 classes de RNR sont en faveur de l'existence d'un ancêtre commun, d'une RNR initiale qui a évolué ensuite en modifiant essentiellement le mécanisme de création de radicaux, radical tyrosinyle grâce à la combinaison oxygène et centre binucléaire de fer pour la classe I, adénosylcobalamine pour la classe II, radical glycinyle grâce à la combinaison S-adenosylméthionine (SAM) et *cluster* fer-soufre, pour la classe III. Si la classe I est sans aucun doute un produit tardif de l'évolution, notamment en raison de sa dépendance vis-à-vis de l'oxygène de l'air, arrivé sur terre après l'ADN, il est proposé que la RNR primitive soit plutôt proche de la classe III, en raison de son caractère anaérobie, de l'utilisation de cofacteurs simples comme la SAM et un *cluster* fer-soufre et d'un réducteur, présent très tôt à l'origine de la vie, le formiate.

SÉMINAIRES

Le deuxième âge du monde à ARN et l'origine virale des génomes à ADN

27 avril 2011 : Patrick Forterre, professeur à l'université Paris XI

Les avancées de la biologie moléculaire et de la génomique comparative ces vingt dernières années ont soulevé des problèmes évolutifs qui ne peuvent être abordés que par des approches en partie spéculatives. Il s'agit de produire des scénarios évolutifs plus ou moins crédibles dont l'objectif est de reconstruire une histoire du vivant que l'on espère proche de la réalité historique. Certains scénarios font plus ou moins l'unanimité. Ainsi, il semble bien que les trois types de macromolécules informatives présentes dans le monde vivant soient apparues selon la séquence, ARN–protéines–ADN. Ici est développé l'argument selon lequel la transition du monde à ARN vers le monde actuel a nécessité l'existence de cellules à ARN sophistiquées, capables de synthétiser des protéines complexes (ribonucléotide réductases, transcriptase inverse, thymidylate synthases). Pourquoi ces cellules ont-elles disparu et pourquoi ont-elles été remplacées par des cellules à ADN ? Selon la théorie darwinienne, ce remplacement n'a pu se produire que si une pression de sélection importante a favorisé les premiers organismes contenant de l'ADN (tout d'abord ADN-U, ensuite ADN-T). Selon moi, l'extrême diversité des mécanismes de réplication de l'ADN chez les virus (plasmides) et la répartition atypique des enzymes impliquées dans ces mécanismes le long de l'arbre universel du vivant sont des indices qui permettent de répondre à ces questions

tout en proposant un scénario cohérent et explicatif. L'ADN et les mécanismes de sa réplication seraient apparus tout d'abord au sein d'une virosphère ancienne de virus infectant des cellules à ARN.

De l'ancien au nouveau monde à ARN et inversement

Séminaire du 4 mai 2011 : Marie-Christine Maurel,
professeur à l'université Pierre et Marie Curie, Paris 6

L'étude des origines de la vie sur Terre est confrontée à une question cruciale, celle du passage d'une chimie prébiotique complexe à une biologie simple correspondant aux premiers assemblages doués d'évolution darwinienne. La découverte des voies plausibles capables d'assurer cette transition est devenue un challenge majeur en biochimie évolutive. La biologie moléculaire, en mettant en évidence l'extraordinaire diversité de la molécule d'ARN, en particulier ses propriétés catalytiques sous forme de ribozymes, souligne l'existence probable d'un monde ARN passé, monde biochimique qui aurait précédé le monde ADN-ARN-protéines contemporain. Il est cependant très difficile de synthétiser (c'est-à-dire de fabriquer en laboratoire) de l'ARN dans des conditions dites « prébiotiques ». Des systèmes génétiques alternatifs et robustes qui auraient pu servir de matrice à la synthèse des ARN actuels sont à l'étude. Ces premiers motifs ont pu exercer leurs propriétés, génotypique par simple « synthèse dirigée » et phénotypique en raison d'une grande plasticité, et à l'aide de cofacteurs métalliques ou ribonucléotidiques déjà très répandus sur la Terre primitive. Enfin, la localisation spatiale des premiers processus a pu être favorisée par des processus d'encapsulation, ce qui nous permet d'imaginer et de concevoir à l'échelle expérimentale des modèles intégrés de protocellule.

L'exploration d'une série de motifs d'acides ribonucléiques rencontrés chez certains virus ou dans des viroïdes actuels, capables de s'auto-couper de manière réversible et de façonner ainsi leur propre génome, donne un éclairage nouveau sur ce que furent peut-être les premiers pas de la catalyse biologique. Peut-on considérer ces espèces comme des fossiles d'un ancien monde ARN ? Ces motifs sont-ils capables de résister à des conditions extrêmes de température, de pression, de salinité, conditions qui auraient prévalu aux premiers âges de la vie ?

Nous retracerons au cours de ce séminaire les principales étapes de l'histoire naturelle du vivant, au niveau moléculaire et à la lumière des données les plus récentes de la chimie prébiotique et de la biologie moléculaire et structurale modernes.

Modification et édition post-transcriptionnelles de l'ARN et ADN : visite guidée

Séminaire du 11 mai 2011 : Henri Grosjean, *directeur de recherche (émérite) à l'université de Paris-Sud ; ex-professeur à l'université de Bruxelles (Belgique)*

Des désoxyribo- et ribo-nucléosides chimiquement modifiés et dérivés de l'adénosine, la guanosine, la cytidine, la thymidine ou l'uridine, sont trouvés dans tous les types d'acides nucléiques. À ce jour, 26 nucléosides modifiés (non canoniques) ont été identifiés dans l'ADN et 107 dans l'ARN. Ils sont particulièrement abondants dans les ARN non codants, tels que les ARN de transfert

et les ARN de ribosomes, notamment des métazoaires. En augmentant la diversité structurale des acides nucléiques, ils jouent un rôle important pour l'expression des gènes et la régulation fine de diverses fonctions des ARN, notamment de la traduction génétique. Ils contribuent aussi à la stabilité thermique et à la protection des acides nucléiques contre l'action des nucléases ainsi que l'agression des virus. Dans une cellule, le nombre et la diversité des enzymes requises pour modifier sélectivement certains nucléosides des ARN ou ADN, ainsi que pour générer la même modification mais en des sites distincts d'un acide nucléique est très élevée. Le problème est de comprendre : i) quand et pourquoi ces nombreuses enzymes ont émergé et évolué depuis que la vie est apparue sur terre ; ii) où elles sont localisées dans les cellules contemporaines (libres ou associées à d'autres composants cellulaires) et comment elles fonctionnent (mécanisme et spécificité).

Nous attirons plus spécialement l'attention sur le type et la fonction des nucléosides modifiés qui sont présents dans l'anticodon des ARN de transfert. Certains de ces nucléosides modifiés (et leurs enzymes de modification correspondantes) sont très anciens, alors que d'autres ont émergé plus tardivement au cours de l'évolution. La nécessité d'une traduction génétique en phase et hautement précise au niveau du complexe ribosome-RNA messenger, l'introduction progressive des 20+2 acides aminés canoniques et la convergence progressive vers un code génétique quasiment universel, permettant des synergies d'évolution combinatoires entre les différentes espèces des trois domaines de vie, sont parmi les contraintes évolutives les plus importantes¹.

Lésion et réparation de l'ADN : la solution « radical »

Séminaire du 18 mai 2010 : Mohamed Atta, directeur de recherches, CEA/Grenoble

Si la distribution des différents photoproduits induits par les rayonnements UVB et UVC est la même dans l'ADN isolé de la plupart des types de cellules, elle est totalement différente dans les spores bactériens. Ceux-ci sont des formes dormantes de certaines bactéries induites par des conditions de stress comme un manque de nutriments, le manque d'humidité ou l'exposition à certains rayonnements. Les spores sont beaucoup plus résistants que les bactéries végétatives, en particulier aux rayonnements UVB et UVC. Ceci s'explique en partie par la formation d'un photoproduit dimérique particulier constitué d'un pontage entre deux thymines par un des groupements méthyles. Cette lésion, la 5-(α -thyminyl)-5,6-dihydrothymine

1. Pour obtenir des informations générales ou détaillées concernant la découverte, les propriétés biochimiques et physiques des enzymes de modification et édition des acides nucléiques (ADN ou ARN) identifiés jusqu'à présent, le lecteur peut se référer à plusieurs chapitres écrit (en anglais) par des spécialistes dans les livres suivants : Grosjean H. (éd), *DNA and RNA modification Enzymes : Structure, Mechanism, Function and Evolution*, Austin (Texas), Landes Bioscience, 2009 (<http://www.landesbioscience.com/curiechapter/4181/>) ; Grosjean H. (éd), *Fine-Tuning of RNA Functions by Modification and Editing*, Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2005 (<http://www.springerlink.com/content/?k=RNA+Modification+Editing>) ; Grosjean H. et Benne R.(éd.), *Modification and Editing of RNA*, Washington-DC, ASM Press, 1998 ; Grosjean H., de Crécy-Lagard V. et Marck C., « Deciphering synonymous codons in the three domains of Life: Co-evolution with specific tRNA modification enzymes », *FEBS Letters, a special issue on tRNA*, 584, 2010, 252-264.

ou « photoproduit des spores » (SP), est la seule retrouvée dans des spores de *Bacillus subtilis* exposés au rayonnement UVC. Cette photochimie unique s'explique en partie par la déshydratation du spore. Cependant, c'est surtout la présence en grandes quantités dans la spore de protéines liées à l'ADN (*small, acid soluble proteins*, SASP) et d'acide dipicolinique (DPA) qui induit cette spécificité. Le lien entre la photorésistance des spores et la formation de SP est sans doute la présence d'une enzyme de réparation très efficace, la *spore photoproduct lyase* (SPL), qui rompt le lien entre les deux thymines au moment de la germination. La SPL est une métalloenzyme de la grande famille des protéines « Radical-SAM » qui utilise un centre [4Fe-4S] particulier et la S-adenosylméthionine pour produire le radical 5'-désoxyadénosyle responsable de la réparation du SP.

Au cours du séminaire, nous précisons d'abord les facteurs qui déterminent l'obtention du photoproduit des spores ainsi que son mécanisme de formation puis voyons pourquoi et comment cette lésion est rapidement réparée tout au début de la germination par la SPL².

Nouvelle chimie pour la modification des protéines et des ARN : des enzymes radicalaires impliquées dans les interactions bactéries/hôte et la résistance aux antibiotiques

Séminaire du 25 mai 2011 : Olivier Berteau, chargé de recherches à l'INRA (UMR 1319 Micalis, Jouy-en-Josas)

Durant les dix dernières années, une nouvelle famille d'enzymes radicalaires appelées « enzymes SAM radical » a émergé comme impliquée dans une multitude de voies métaboliques souvent essentielles telles que la biosynthèse de vitamines ou de co-facteurs. Initialement identifiées chez certaines espèces bactériennes, les développements de la génomique et de la métagénomique ont démontré la très large distribution de ces enzymes depuis les bactéries et virus jusqu'aux organismes supérieurs incluant l'Homme.

Si les bases de la réactivité de ces enzymes ont été bien établies et impliquent un centre fer-soufre inhabituel ainsi qu'un co-facteur essentiel, la S-adenosyl-L-méthionine (SAM), le nombre de réactions dans lesquelles sont impliquées ces enzymes ne cesse de croître.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux enzymes « SAM radical » catalysant de nouvelles modifications post-traductionnelles ou la modification de l'ARN ribosomal. Nous avons caractérisé ces enzymes d'un point de vue mécanistique mais également du point de vue fonctionnel.

Durant ce séminaire, nos travaux récents sont abordés depuis l'étude du mécanisme de ces nouvelles enzymes jusqu'à leurs rôles dans les interactions entre les bactéries commensales et pathogènes et l'Homme.

2. Références : Chandor A., Berteau O., Douki T., Gasparutto D., Sanakis Y., Ollagnier-De-Choudens S., Atta M. et Fontecave M., *J. Biol. Chem.*, 281(37), 2006, 26922-26931 ; Chandor-Proust A., Berteau O., Douki T., Gasparutto D., Ollagnier-De-Choudens S., Fontecave M. et Atta M., *J. Biol. Chem.*, 283(52), 2008, 36361-36368 ; Mantel C., Chandor A., Gasparutto D., Douki T., Atta M., Fontecave M., Bayle P.A., Mouesca J.M. et Bardet M., *J. Am. Chem. Soc.*, 130(50), 2008, 16978-16984 ; Lin G.J. et Li L., « *Angewandte Chemie-International Edition* », 49(51), 2010, 9926-9929.