



Fontenay-aux-Roses, le 17 août 2009

NOTE DE PRESSE

Origines de la vie : des chercheurs français font le point sur les enzymes ancestrales dans la revue *Nature*

Depuis 1995, des chercheurs du Laboratoire de Cristallographie et Cristallogenèse des Protéines (Institut de Biologie Structurale CEA/CNRS/UJF, Grenoble) s'intéressent à une classe de protéines capables de métaboliser différents gaz : les métalloenzymes. Leur connaissance peut-elle nous permettre de mieux comprendre l'origine de la vie ? Peut-on développer des applications biotechnologiques s'inspirant du fonctionnement de ces enzymes ? Autant de questions que se posent les chercheurs du monde entier. Juan C. Fontecilla-Camps et son équipe ont notamment participé à faire progresser la compréhension des rapports existant entre structure et fonction chez un nombre important de ces enzymes, ce qui leur a valu une solide réputation internationale concrétisée par la publication de 3 des 11 articles les plus cités dans le domaine. Reconnaisant cette longue expertise, la revue *Nature* a invité ces chercheurs à faire une synthèse des connaissances dans ce domaine pour sa rubrique *Insight*. Sortie en ligne le 12 août cette revue décrit plusieurs enzymes capables de métaboliser des gaz tel que l'hydrogène (H₂), le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de carbone (CO₂), l'azote (N₂) et le méthane (CH₄), et met ces résultats en perspective pour tenter de définir le lien qui unit ces protéines à la chimie des origines de la vie. Un *PodCast* est également accessible sur le site *web* de *Nature*.

Résumé de la revue :

L'hypothèse la plus populaire sur les origines de la vie, dite « autotrophique¹ », postule que le métabolisme primordial s'est développé sur des surfaces minérales composées de fer et de soufre dans des conditions réductrices². Ainsi, des réactions mettant en jeu des sulfures de fer auraient généré de l'hydrogène, qui se serait combiné avec le dioxyde de carbone présent dans l'atmosphère pour former des molécules organiques. Lors du développement de la terre, il y a entre 4,6 et 3,5 milliards d'années, l'atmosphère était probablement riche en gaz tels que l'H₂, le CO et le CO₂, et les océans, très chauds par endroits, étaient relativement riches en ions métalliques tels que le Fe²⁺ et le Ni²⁺. Les organismes photosynthétiques n'apparaissant que vers 2,2 milliards d'années, le biotope de l'époque devait prospérer en absence d'oxygène et indépendamment de l'énergie solaire. On pense actuellement que les premiers organismes utilisaient l'H₂ comme source d'énergie et le CO₂ comme source de carbone.

¹ L'autotrophie caractérise un organisme capable de synthétiser de la matière organique à partir de matière inorganique, contrairement aux hétérotrophes qui doivent absorber de la matière organique préalablement synthétisée.

² Conditions chimiques favorisant le gain d'électrons

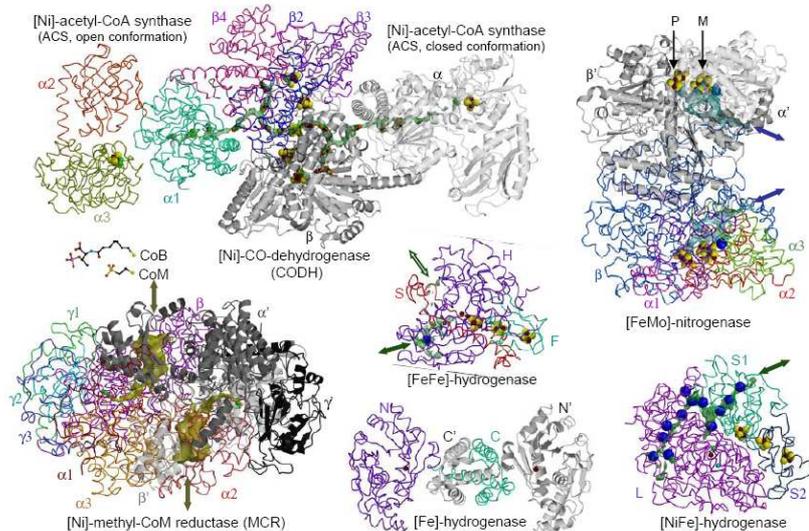
De telles conditions environnementales se retrouvent dans certaines sources thermales, au plus profond des océans, comme dans les fumeurs noirs³, ou dans le système digestif des animaux. Certains organismes actuels sont capables de survivre dans ces conditions, essentiellement grâce à l'énergie obtenue à partir des métalloenzymes. Que sait-on aujourd'hui de la structure, de la complexité et du mécanisme d'action de ces enzymes ? Grâce à l'apport de la spectroscopie, de la cristallographie aux rayons X, des études de modélisations informatiques et chimiques, certains aspects du fonctionnement et de la nature de ces enzymes ont pu être caractérisés. A partir de quelques exemples extensivement étudiés, les points essentiels de ces connaissances sont rappelés et discutés, avec en perspectives une avancée dans la compréhension des origines de la vie et le développement potentiel d'applications biotechnologiques.

Structurée autour de 6 parties, la revue aborde sous différents angles les connaissances sur la structure et la synthèse de ces enzymes :

Les sites actifs : Le site actif d'une enzyme est le lieu où se déroule la réaction qu'elle catalyse⁴. Les caractéristiques des sites actifs des différentes métalloenzymes sont désormais assez bien connus. Cette partie fait le bilan des connaissances sur leur structure en soulignant leurs points communs et leurs différences.

La catalyse : A partir de données expérimentales et de modélisations théoriques, combinant résultats et hypothèses, cette partie aborde les mécanismes possibles de la catalyse de chacune des sept métalloprotéines présentées dans la revue.

Structure et tunnels : Cette partie rassemble les données sur la structure des enzymes. Leur analyse révèle qu'elles sont plus ou moins complexes, allant de structures monomériques, c'est-à-dire constituées d'une seule unité de base ou chaîne polypeptidique, à des assemblages multimériques composés de plusieurs monomères différents. Ces enzymes possèdent dans leur structure des tunnels qui permettent l'accès et/ou la sortie des gaz au niveau du site actif. Cette partie aborde les connaissances actuelles sur les mécanismes et la vitesse de diffusion des gaz à l'intérieur des tunnels, ainsi que sur leur régulation par des changements de structure des protéines.



Structures tridimensionnelles des enzymes abordées en détail dans la revue

³ Fumeurs noirs : sorte de geysers sous-marins localisés sur les dorsales océaniques, par lesquels l'eau du manteau terrestre est transférée aux eaux océaniques. L'aspect noir de ces eaux provient de la couleur noire des sels de fer et de manganèse qu'elles contiennent.

⁴ La catalyse est l'action d'une substance qui augmente la vitesse d'une réaction chimique.

Biosynthèse des sites actifs : Les modalités de synthèse et d'assemblage du site actif à l'intérieur de la protéine peuvent également varier selon les enzymes. Comprendre les différentes étapes de cette biosynthèse peut à la fois permettre de mieux comprendre l'évolution et de développer des applications biotechnologiques potentielles.

Synthèse de petites molécules analogues⁵ : Cette partie détaille les recherches visant à synthétiser des composés s'inspirant des sites actifs de ces métallo-enzymes, avec à la clé le développement d'applications biotechnologiques potentielles. Par exemple, la mise au point d'hydrogénases utilisant le nickel ou le fer à la place du platine, rare et cher, serait d'un intérêt majeur pour améliorer la production industrielle d'hydrogène et ainsi faire face à la demande croissante de la société.

Les perspectives : Maintenant que la plupart des sites actifs de ces enzymes ont été caractérisés, les nouveaux challenges vont consister en la caractérisation de la structure des intermédiaires des réactions afin d'affiner le mécanisme d'action des enzymes et de comprendre comment se fait la biosynthèse du site actif. Chacune de ces avancées nous rapproche de la compréhension des origines de la vie.

Institut de Biologie Structurale Jean Pierre Ebel (IBS) :

A la fois centre de recherche, plateau technique et site d'accueil et de formation scientifique, l'**Institut de Biologie Structurale Jean Pierre Ebel (IBS)** a pour vocation le développement de recherches en biologie structurale, un champ de recherche capital pour la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux. Dans son étude structurale et fonctionnelle des macromolécules biologiques (notamment des protéines), l'IBS propose une approche multi-disciplinaire (aux frontières de la biologie, de la physique et de la chimie) alliant recherche fondamentale et développement de techniques innovantes. L'institut se focalise particulièrement sur trois thématiques biologiques en cohérence avec une demande sociétale croissante dans les domaines de la santé et de l'environnement : la division cellulaire, l'immunité et les interactions hôte-pathogènes et les limites du vivant.

Créé conjointement par le CEA et le CNRS en 1992, l'institut est devenu unité mixte de recherche CEA-CNRS-Université Joseph Fourier en 1999. Depuis 2002, l'IBS s'intègre dans un ensemble plus vaste, le Partenariat pour la Biologie Structurale (**PSB**), dont le premier objectif est l'étude des protéines d'intérêt biomédical. Ce partenariat crée sur le polygone scientifique de Grenoble un pôle d'excellence offrant une palette de techniques en biologie structurale unique en Europe.

Référence :

Structure-function relationships of anaerobic gas-processing metalloenzymes. Juan C. Fontecilla-Camps, Patricia Amara, Christine Cavazza, Yvain Nicolet & Anne Volbeda, (2009) *Nature*, **460**, 13 August 2009, doi:10.1038/nature08299

Contact presse :

Damien Larroque – 01 64 50 20 97 – damien.larroque@cea.fr

Contact chercheur :

Juan C. Fontecilla-Camps – 04 38 78 59 20 – juan-carlos.fontecilla@ibs.fr

⁵ Analogue : molécule ayant les mêmes propriétés structurales ou fonctionnelles que la molécule d'intérêt.