



INSTITUT DE FRANCE  
**Académie des sciences**

---

*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 19 juin 2007  
Discours sous la Coupole de Membres élus en 2005*

**La Chimie bioinorganique ou la face métallique du vivant  
Marc Fontecave**

Je voudrais vous remercier de l'opportunité que vous m'offrez pour dire ma profonde conviction, heureusement partagée avec Arthur Kornberg, Prix Nobel de Médecine en 1959, et Georges Whitesides, Médaille Priestley 2007, qu'un organisme vivant, l'homme y compris, sa structure, son comportement et son rapport à l'environnement, sont déterminés essentiellement par des réactions chimiques et des interactions moléculaires. Très tôt j'ai compris que la puissance de la chimie était à même de me faire comprendre en termes rationnels les mystères du vivant. Cette quête est néanmoins d'une exigence redoutable car elle nécessite une culture au moins double, chimie et biologie, en perpétuel enrichissement mutuel, dont l'acquisition fut et reste le défi que je me suis fixé. C'est sans doute cette exigence, mais plus profondément l'archaïsme de nos enseignements universitaires, la rigidité des structures de nos organismes de recherche, le conservatisme de certaines de nos entreprises, qui expliquent que, malgré les discours, le fossé qui sépare la chimie et la biologie dans notre culture scientifique est, de mon point de vue, loin de se combler. Il reste sérieux, généralement sous estimé et évidemment contre productif.

Longtemps cette interface entre chimie et biologie a été vue comme essentiellement bioorganique. Pourtant, plus récemment, il a bien fallu admettre que les ions métalliques, fer, cuivre, zinc, sodium, calcium et d'autres encore, jouent des rôles d'une importance majeure, encore peu explorés, au sein de la machinerie cellulaire. La chimie du vivant révèle alors une face métallique aux reflets multiples et devient, par conséquent, bioinorganique également. C'est ce domaine que j'explore de façon continue et avec passion depuis une trentaine d'années.

Si je suis sur ce chemin, c'est d'une certaine façon par chance. Chance d'avoir, au début de ma vie professionnelle, rencontré deux très grands scientifiques travaillant sur ce qu'on appelle des métalloenzymes et qui m'ont conforté dans mon projet initial puis aidé dans sa réalisation. L'un, chimiste, français, Daniel Mansuy, Membre de cette Académie, et pionnier en France, avec quelques uns, de cette chimie bioinorganique. Il fut mon directeur de thèse et je le remercie à nouveau pour avoir su éteindre en moi les sirènes assourdissantes à l'époque, du rugby, de la musique et de la politique, suffisamment pour me permettre d'entendre mieux celles de la science. Je le remercie pour son enseignement, son accompagnement ensuite et son amitié. L'autre, 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. Ce fut notamment en collaboration avec lui que je découvris une métalloenzyme fascinante, la ribonucléotide réductase des organismes anaérobies, responsable de la biosynthèse des désoxyribonucléotides, les précurseurs de l'ADN. Cette enzyme contient dans son site actif un assemblage d'atomes de fer et de soufre aux propriétés chimiques et physicochimiques uniques. Peut être ce système nous révèle-t-il la chimie qui s'est produite il y a quelques milliards d'années, lorsqu'une protéine, « phagocytant » en quelque sorte un morceau de pyrite, fusionnant l'organique et le minéral, a permis la transformation, proprement révolutionnaire, du monde à ARN aujourd'hui disparu en notre monde à ADN actuel. Nous savons également depuis peu que cette chimie, primitive certes mais tout de même complexe, à base de transferts de radicaux libres très réactifs mais finement contrôlés, chimie que nous avons décortiquée au cours des quinze dernières années, a été maintenue au cours de l'évolution et est utilisée par des milliers de réactions métaboliques et biosynthétiques des organismes vivants actuels : biosynthèse de cofacteurs essentiels, biosynthèse et réparation de l'ADN, modifications des ARNs de transfert, biosynthèse d'antibiotiques, etc. Cette découverte a mis à ciel ouvert une mine sans fond de réactions et d'enzymes incroyablement intéressantes sur le plan chimique et sur le plan des applications potentielles qui vont nous occuper encore quelques temps.

Plus récemment maintenant, avec de jeunes collaborateurs de mon équipe et avec le soutien du CEA, j'ai souhaité m'attaquer, modestement certes mais avec détermination, à ce qui devrait être l'un des domaines majeurs de la science moderne du 21<sup>ème</sup> siècle, l'énergie. Je crois que la chimie bioinorganique peut contribuer à trouver des solutions originales à la production et la mise au point de combustibles propres. En effet, la formidable capacité de certains systèmes vivants à utiliser l'énergie du soleil pour transformer l'eau en hydrogène et en oxygène ou pour récupérer les électrons de l'hydrogène, processus multiélectroniques complexes, est due spécifiquement à des biocatalyseurs à base de métaux, manganèse d'une part, nickel et fer d'autre part. Comprendre cette chimie et s'en inspirer pour inventer des catalyseurs originaux et peu coûteux vont constituer pour moi et mon équipe des sujets prioritaires de réflexion et d'expérience dans les années à venir.

Pour terminer, je ne peux m'empêcher de dire une chose qui me tient à cœur. Dans ce pays qui a de façon si permanente méprisé les universités et tout fait pour les contourner, lui refusant les meilleurs de nos bacheliers et lui opposant un nombre croissant d'organismes de recherche, je me sens profondément universitaire et je remercie l'Université Joseph Fourier d'avoir su prendre le risque, à la fin des années 80, de miser sur le jeune Professeur de 32 ans que j'étais. Universitaire surtout parce que je continue à ne pas comprendre qu'on puisse faire une carrière de chercheur sans enseigner, sans se confronter à la jeunesse qui apprend et qui questionne. A l'inverse, je suis convaincu que l'on a « massacré » des générations de Maîtres de conférences, avec des charges d'enseignement proprement incompatibles avec la recherche. Ceci est sans aucun doute l'un des plus grand gâchis de l'intelligence française. Voilà quelques sujets parmi bien d'autres que ne devrait pas manquer de traiter le nouveau gouvernement.

Avant de terminer je voudrais rendre hommage à Charles Mioskowski, grand chimiste français, disparu trop tôt et dont j'appréciais l'originalité et l'amitié.