

**LCPB - Laboratoire de chimie des processus biologiques**  
Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. LCPB - Laboratoire de chimie des processus biologiques. 2013, Collège de France, Centre national de la recherche scientifique - CNRS. hceres-02030917

**HAL Id: hceres-02030917**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030917>**

Submitted on 20 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques

LCPB

sous tutelle des

établissements et organismes :

Collège de France

Centre National de la Recherche Scientifique

Université Paris 6 - Pierre et Marie Curie



Octobre 2012



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des Unités  
de recherche

*Le Directeur*

**Pierre Glaudes**



# Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;

Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;

Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;

Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes.

- Notation de l'unité : **Laboratoire de Chimie des processus Biologiques**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A+	NN	A+	A	A+



# Rapport d'évaluation

Nom de l'unité :	Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques
Acronyme de l'unité :	LCPB
Label demandé :	Unité Mixte de Recherche
N° actuel :	FRE 3488
Nom du directeur (2012-2013) :	M. Marc FONTECAVE
Nom du porteur de projet (2014-2018) :	M. Marc FONTECAVE

## Membres du comité d'experts

Président :	M. Bernard MEUNIER, Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Toulouse
Experts :	M. Bruno GUIGLIARELLI, BIP, Marseille M. Jean-Pierre MAHY, ICMM, Orsay M <sup>me</sup> Isabelle SCHALK, BSC, Strasbourg

### Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Philippe KALCK

### Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M<sup>me</sup> Corinne AUBERT, UPMC

M. Paul INDELICATO, UPMC

M. Jacques MADDALUNO, CNRS-INC

M. Clément SANCHEZ, Collège de France



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité :

Le Collège de France (CDF) s'est engagé dans une politique active de recherche à travers la rénovation de ses locaux de recherche et le soutien à l'installation d'unités de recherche sur le site Marcelin Berthelot à Paris. Ceci s'est traduit par la création de deux chaires de chimie, dont celle de Chimie des Processus Biologiques (M. Marc FONTECAVE) en 2009. Les travaux de rénovation dont l'achèvement est prévu pour la fin de l'année 2013 permettront la mise en place de nouveaux laboratoires dont une partie sera mise à la disposition de cette nouvelle unité de recherche.

M. Marc FONTECAVE a présenté en 2011 un projet scientifique à l'administrateur du Collège de France, à la Direction scientifique de l'INC et à la section dédiée du Comité National. Après examen de ce projet, le Collège de France et le CNRS se sont associés pour créer la FRE 3488 au 1er janvier 2012 et, sans attendre la fin des travaux, les personnels du nouveau laboratoire ont été accueillis dès le 1er janvier 2012 au Collège de France, profitant de la mise à disposition d'espaces de laboratoires et de bureaux par d'autres unités du Collège de France.

En parallèle, des discussions ont été menées avec les présidents successifs de l'Université Pierre et Marie Curie et leurs équipes afin d'associer l'UPMC au nouveau laboratoire. Il en résulte la demande, pour le prochain Contrat Quinquennal 2014-2018, de création au Collège de France d'une Unité Mixte de Recherches (Collège de France/CNRS/UPMC), le Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques, sous la responsabilité de M. Marc FONTECAVE, Professeur au Collège de France, sur la base du projet scientifique présenté dans le document transmis à l'AERES.

### Équipe de Direction :

L'équipe étant relativement petite (9 permanents dont 1 enseignant-chercheur CDF, 4 chercheurs CNRS, des ingénieurs et techniciens CNRS et CDF), l'équipe de direction est constituée du directeur, assisté d'une gestionnaire.

### Nomenclature AERES :

Domaine principal: **ST4** Chimie

Domaine secondaire: **SVE1\_LS1** Biologie moléculaire et structurale, biochimie



Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1		1
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	7		6
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>9</b>		<b>7</b>

Taux de producteurs	<b>77,8 %</b>
---------------------	---------------

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	1 (+3)	
Thèses soutenues		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *		
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	



## 2 • Appréciation sur l'unité

### Points forts et possibilités liées au contexte :

L'insertion dans un environnement scientifique exceptionnel avec le soutien très fort des tutelles constitue à n'en pas douter un double point fort pour la création de cette unité.

En effet le laboratoire (FRE 3488) créé il y a 10 mois, est localisé au Collège de France où il bénéficie de la proximité des équipes de quelques-uns des meilleurs scientifiques français en chimie, biologie et physique. En outre, le contexte exceptionnel de la montagne Sainte-Geneviève, avec la proximité des grandes Ecoles (Ecole Normale Supérieure d'Ulm, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de la ville de Paris), de grands Instituts de recherche (Institut de Physiologie et Biologie Cellulaires, Institut Curie...) et l'Université Pierre et Marie Curie constitue un atout supplémentaire tout autant que la possible affiliation aux IDEX PSL (Paris Sciences et Lettres) - dont font partie le Collège de France et l'ENS - et SUPER (Sorbonne Universités pour l'Enseignement et la Recherche) dont fait partie l'UPMC.

Même si cette équipe n'a, pour l'instant, pas encore de locaux propres au sein du Collège de France, les travaux en cours devraient aboutir à un déménagement dans les locaux définitifs dans le courant de l'été 2013. Cette opération montre le très fort soutien apporté par le Collège de France, qui s'inscrit dans un contexte plus global d'un soutien croissant à la recherche et en particulier à la chimie. En effet, le Collège de France héberge également une autre unité de chimistes (le Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée) et une opération ultérieure devrait amener une troisième unité de chimie à venir s'y installer. Ceci constitue un événement sans précédent au Collège de France, qui jusqu'ici ne comptait que deux chaires de chimie. Ces trois unités devraient créer un dynamisme et un environnement scientifique exceptionnels en chimie dont devrait tirer pleinement profit le laboratoire examiné et auquel il participera tout aussi largement.

Il est important de remarquer que le soutien à la création de la FRE 3488 par le Collège de France s'est également traduit au niveau des ressources humaines et de l'aide à l'aménagement du laboratoire. Deux postes, un d'ingénieur et une secrétaire, ont été attribués à l'unité en 2012 et un autre poste d'ingénieur en cristallogénèse sera créé en 2013. La Fondation du Collège de France a permis un équipement rapide de la FRE 3488 en chimie ainsi qu'en biologie et a attribué deux bourses de thèse et une bourse de post-doctorant. Le CNRS a également soutenu largement cette unité avec la création et le financement d'une structure FRE, qui permet une souplesse administrative, et la création d'un poste d'ingénieur. L'Université Pierre et Marie Curie sera associée à cette unité en 2014 et l'unité pourra accéder aux moyens en personnel ainsi qu'à une dotation de la part de cet établissement.

Un autre point fort réside également dans la stratégie scientifique audacieuse du directeur de cette unité qui n'a pas hésité à couper les ponts avec l'ancienne unité qu'il dirigeait à Grenoble pour élaborer un nouveau projet scientifique superbe, qui se situe clairement à l'interface Chimie-Biologie avec comme axe principal, l'exploration de la structure et du mécanisme de systèmes enzymatiques redox complexes. Il a été capable de recruter différents chercheurs et enseignants-chercheurs émanant de divers horizons aux compétences et au rayonnement certains et il semble parfaitement indiqué pour réaliser le gros travail nécessaire pour souder le groupe et insuffler la dynamique nécessaire à sa bonne marche. D'ailleurs, la convergence des compétences entre les différents membres de l'équipe se met bien en place et a déjà permis l'acquisition de résultats sur un projet qui démarre, ce qui est de bon augure pour la suite. Nul doute que le charisme du directeur devrait permettre d'attirer d'autres scientifiques de haut niveau de toutes provenances et notamment de l'étranger, pour venir étoffer encore l'équipe.

### Points à améliorer et risques liés au contexte :

L'unité regroupe actuellement 8 statutaires, 3 post-doctorants et 4 étudiants en thèse. Ces différentes personnes ont rejoint l'équipe au début de l'année 2012 et proviennent d'horizons très variés. Il est dès lors important que les membres de cette nouvelle unité apprennent à travailler ensemble en créant une dynamique de groupe. Ceci passera par le déménagement le plus rapidement possible de l'unité dans ses propres locaux pour que ses membres puissent travailler ensemble en un même laboratoire au lieu d'être dispersés dans d'autres unités.

L'attribution d'un poste de technicien serait un plus pour le fonctionnement de cette unité ainsi que la création d'un poste d'ingénieur ou de chercheur en électrochimie. En outre, l'apport d'un poste d'enseignant-chercheur serait un signe fort du soutien de l'UPMC à l'opération.





Par ailleurs, le directeur d'unité devra être attentif à ce que les 3 axes de recherche extrêmement ambitieux et vastes qu'il propose soient menés de manière efficace : avec un effectif chercheur encore limité, il faudra en effet veiller à éviter une dispersion des efforts sur les nombreux systèmes enzymatiques envisagés afin de maintenir la cohérence du projet.

### Recommandations :

La très forte prise de risque scientifique sur les différents thèmes abordés va très au-delà de la pratique courante dans les laboratoires français. La réussite sera au rendez-vous dans quelques années si les tutelles autres que le Collège de France, c'est-à-dire l'UPMC et le CNRS, poursuivent leur soutien de manière efficace (l'UPMC n'a pas encore démarré le sien) et en évitant une dilution des efforts sur une période trop longue dans le temps.

Le "bouquet" très large de projets de recherche devra être restreint en fonction des résultats obtenus lors des deux à trois prochaines années. Il faut faire confiance au directeur sur sa capacité à se focaliser sur les thèmes les plus importants et les plus prometteurs, et sur son talent de chef d'équipe pour assurer le meilleur "recouvrement orbitalaire" entre des chercheurs formés dans différents laboratoires et ayant leur propre dynamique.



### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques :

Comme cette unité vient d'être créée, il est impossible pour le moment d'évaluer sa production scientifique propre. Néanmoins, il est important de noter que l'unité regroupe des scientifiques de qualité. Leur activité scientifique antérieure laisse augurer une production de qualité. Celle du directeur dans le domaine des métalloprotéines est de renommée mondiale avec une très grande qualité de publications (plus de 70 articles au cours des 4 dernières années dans des journaux de haut facteur d'impact (Science, JACS, PNAS, Angew. Chem.). Elle est également très bonne pour d'autres membres du groupe, particulièrement les deux directeurs de recherche.

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques :

En dépit de la création récente de la FRE3488 en janvier 2012, le projet s'appuie déjà sur un nombre élevé de doctorants (4) et post-doctorants (3), ce qui démontre le dynamisme et l'attractivité des chercheurs permanents impliqués. Il existe déjà une dynamique d'attractivité pour cette unité qui devrait s'accroître, notamment pour les étudiants de Master et les doctorants, liée à l'implication des membres de l'équipe, à commencer bien sûr par le titulaire de la chaire du Collège de France dans les programmes d'enseignement de l'UPMC. Par ailleurs, le rayonnement scientifique, non seulement de son directeur, qui est membre de l'Académie des Sciences, mais également de celui de plusieurs membres de l'équipe devrait indéniablement attirer des étudiants et des post-doctorants français et étrangers.

#### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel :

Vu la création récente de cette unité, il est impossible pour le moment d'évaluer son interaction avec l'environnement social, économique et culturel, mais les projets présentés ont pour ambition d'avoir de fortes retombées sociétales dans les domaines concernant la santé et l'énergie.

#### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité :

L'unité, de petite taille, n'est pas organisée en équipes autonomes, mais s'articule autour de trois projets de recherche auxquels participent tous les chercheurs, le directeur d'unité coordonnant directement deux de ces projets et un chercheur le troisième. Le choix d'un laboratoire structuré en "équipe-projets" paraît bien adapté à un effectif encore limité, mais également à une mobilisation de façon optimale des compétences complémentaires des chercheurs en permettant une grande souplesse d'organisation.

Des séminaires du laboratoire sont organisés une fois par mois et des réunions de travail hebdomadaires ont lieu pour les différents projets. La fréquence des séminaires du laboratoire devrait augmenter dans le futur pour devenir hebdomadaire, avec l'inclusion de séminaires dédiés à la bibliographie et de séminaires accueillant des invités externes.

Un conseil de laboratoire a été créé, présidé par le directeur d'unité et composé des membres permanents de l'unité et de deux membres élus représentant les membres non-permanents. Ce conseil de laboratoire se réunit au moins trois fois dans l'année.

Le handicap que rencontre actuellement cette unité est l'absence de locaux propres. En effet, les membres de l'unité sont hébergés dans différentes autres unités du collège de France, ce qui crée une dispersion géographique qui peut rendre difficile les échanges scientifiques. Mais ce problème devrait se résoudre d'ici l'été 2013, où les futurs locaux de l'unité devraient être prêts.

La FRE3488 rassemble des scientifiques d'origine, de culture et de formation différentes (chimistes, biologistes, biophysiciens, bio-informaticiens). Il faudra que ces différentes personnes poursuivent un effort de communication scientifique intense afin de créer un dialogue scientifique permanent, efficace et productif.



### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche :

Cette unité venant d'être créée, il est impossible pour le moment d'évaluer son implication dans la formation par la recherche. Il faut cependant noter une volonté forte d'être impliquée dans la formation par la recherche puisque l'unité émerge dès à présent à deux Ecoles Doctorales de l'Université Pierre et Marie Curie (Chimie Moléculaire (ED406) et Interdisciplinaire pour le vivant (iViv), et accueille 4 doctorants.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet scientifique s'articule autour de trois axes thématiques originaux et innovants choisis pour les défis qu'ils représentent dans la compréhension de mécanismes catalytiques complexes, pour leurs applications potentielles dans les domaines de la santé et de l'énergie, et pour les liens avec les thématiques antérieures et les champs d'expertises des chercheurs constituant l'unité : le premier s'intéresse à la photosynthèse artificielle et à la valorisation du CO<sub>2</sub>, le second à la structure et au mécanisme des enzymes de la biosynthèse de l'ubiquinone et le dernier à la structure et à la réactivité des enzymes de modification des ARNs. Les deux premiers sont nouveaux et ne sont pas dans la continuité de ceux déjà développés par le directeur à Grenoble, le troisième est dans la continuité d'une thématique déjà développée auparavant dans les laboratoires de Grenoble et de Gif-sur-Yvette.

Ce projet est basé sur une démarche pluridisciplinaire à l'interface chimie-biologie tout à fait originale, combinant des approches méthodologiques très diversifiées (chimie organique et inorganique, chimie bioinspirée, biochimie, biologie moléculaire, cristallographie, modélisation moléculaire, catalyse, spectroscopies), centrée sur des objectifs bien définis. La richesse en expertises et savoir-faire de l'équipe dans tous ces domaines est un gage de réussite de ces nouveaux projets.

L'un des fils conducteurs communs aux différents axes du projet est l'étude structurale et fonctionnelle de métalloenzymes et de flavoprotéines, systèmes pour lesquels les chercheurs regroupés dans l'unité ont démontré une grande expertise, avérée par une production scientifique importante. En outre, la démarche pluridisciplinaire développée antérieurement avec succès constitue une référence pour le développement de la chimie bioinorganique. Un des aspects importants du projet est le renforcement de l'approche structurale avec la participation de spécialistes de biologie structurale et de modélisation moléculaire, et l'installation d'une plateforme de cristallographie au sein de l'unité.

Par ailleurs, le projet bénéficie d'un important réseau de collaborations nationales et internationales, la plupart actives et bien établies (en électrocatalyse, microbiologie, biologie cellulaire, et matériaux hybrides). Le rayonnement scientifique tant du responsable de l'unité que de certains autres membres de l'équipe devrait indéniablement favoriser l'accroissement de ces collaborations.

L'ensemble de ces éléments laisse bien augurer du succès de ce projet ambitieux qui s'appuie sur une équipe solide, maîtrisant de nombreuses compétences. Les résultats scientifiques escomptés devraient avoir des implications sociétales dans les domaines de la santé, de l'environnement et de l'énergie.

Toutefois, le directeur d'unité devra être attentif à ce que ces 3 projets de recherche extrêmement ambitieux et vastes soient menés de manière efficace par rapport à la petite taille de l'unité. L'unité n'a probablement pas la taille critique pour être compétitive sur tous les axes (au total pas moins de 14 sous-projets) des 3 projets et il conviendra sans doute, le moment venu, de faire des choix.



## 4 • Analyse thème par thème

<b>Thème 1 :</b>	Photosynthèse artificielle - Valorisation du CO <sub>2</sub>
<b>Nom du responsable:</b>	M. Marc FONTECAVE avec M <sup>me</sup> Caroline MELLOTT-DRAZNIKS et M <sup>me</sup> Yun XU-LI

### Avis global sur le thème :

Le thème photosynthèse artificielle et valorisation du CO<sub>2</sub> est un des thèmes totalement originaux qui sera développé dans le prochain contrat. Il vise globalement à élaborer des systèmes moléculaires capables de réaliser la réduction du CO<sub>2</sub>. Deux approches seront envisagées. Une première approche biochimique consistera à catalyser la réduction du CO<sub>2</sub> par photoréduction ou électroréduction à l'aide d'enzymes du cycle du carbone (formiate déshydrogénase, CO-déshydrogénase), qui seront à terme encapsulées dans des matériaux poreux. Une seconde approche biomimétique sera développée selon 3 sous-thèmes : utilisation comme catalyseurs de l'électro- ou de la photoréduction du CO<sub>2</sub> de complexes métalliques moléculaires (Fe, Cu, Co, Ni, Mo, W) (il s'agira notamment de mimer le site actif des formiates et des CO-déshydrogénases), de matériaux "métal-organiques" (MOF) à architecture contrôlée, et développement de cellules photoélectrochimiques pour la réduction de CO<sub>2</sub>. Dans ce dernier cas il faudra élaborer des systèmes capables de catalyser la réduction de CO<sub>2</sub> par H<sub>2</sub>O, réaction hautement défavorisée énergétiquement, ce qui impliquera notamment de mimer le photosystème qui est capable de décomposer l'eau avec production des protons et des électrons qui pourront être utilisés pour la réduction du CO<sub>2</sub>.

Il s'agit à l'évidence d'un thème extrêmement ambitieux et novateur et les différentes approches proposées sont très originales. Ce thème est extrêmement concurrentiel au niveau international, ce qui ne surprendra personne quand on voit les retombées qu'on peut attendre au niveau environnemental (limitation des gaz à effet de serre) et énergétique (nouvelle source de production de carburants). Ce thème a vocation à devenir l'un des thèmes porteurs de l'équipe dans les années à venir.

### Points forts et possibilités liées au contexte :

Le premier point fort tient dans l'étendue, l'excellence et la complémentarité des compétences apportées en interne par les différents membres de l'équipe participant à cet axe tant en catalyse, chimie bioinorganique et biomimétique, qu'en chimie organique, ainsi qu'en propriétés et structures des Metal Organic Frameworks (MOFs). Bien sûr ces compétences pourront être complétées ponctuellement par celles des autres membres du laboratoire notamment sur la structure et réactivité des enzymes.

Dans le contexte exceptionnel du Collège de France, ces compétences seront amplifiées par certaines des compétences présentes localement. En particulier, l'élaboration de matériaux poreux pour encapsuler des enzymes ou pour élaborer des cellules photoélectrochimiques pour la réduction de CO<sub>2</sub>, sera effectuée en collaboration avec l'un des meilleurs spécialistes mondiaux de ce domaine, qui dirige le second laboratoire de chimie du CdF.

Enfin, de nombreuses collaborations avec des groupes de grande renommée nationale et internationale viennent apporter les compétences et/ou les matériaux ou enzymes nécessaires à la réalisation du projet : les formiate-déshydrogénases (Corée, Allemagne) ; les solides hybrides poreux (MOFs à Lyon) ; la fonctionnalisation de surface (au Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives, CEA Saclay) ; l'électrochimie (CEA Grenoble).



### Points à améliorer et risques liés au contexte :

Le thème 1 est extrêmement large, faisant appel à des concepts et des savoir-faire très variés en chimie, synthèse organique, chimie des MOFs, chimie des matériaux, chimie des surfaces, électrochimie, photochimie, catalyse chimique et enzymatique, réactivité des enzymes... Même si certaines des compétences sont apportées de l'extérieur par des collaborations, le potentiel humain actuel ne semble pas suffisant pour développer les 4 sous-thèmes prévus. Il conviendra donc, soit de ne pas trop disperser les forces en présence, soit d'augmenter les ressources humaines attachées à cet axe. Dans cette optique, il sera particulièrement important d'engager au plus vite un point d'appui en électrochimie, soit un enseignant-chercheur (support de l'UPMC) soit un ingénieur.

Un point particulier est à relever : le positionnement de l'un des chercheurs, spécialisé auparavant dans la chimie des analogues d'ADN, dans le thème 1 plutôt que dans le thème 3, peut apparaître surprenant. Il sera nécessaire de faciliter son intégration dans un domaine nouveau pour lui.

### Recommandations :

Il conviendra de ne pas hésiter, le moment venu, à focaliser les efforts sur les actions les plus prometteuses afin de soutenir au mieux une compétition qui sera très forte sur le plan international. L'expérience passée ne conduit pas à une inquiétude particulière.



**Thème 2:** Enzymes de la biosynthèse de l'ubiquinone

**Nom du responsable:** M. Marc FONTECAVE

avec M<sup>me</sup> Murielle LOMBARD, M. Djemel HAMDANE, M<sup>me</sup> Beatrice GOLINELLI et M<sup>me</sup> Caroline MELLOTT-DRAZNIKES

### Avis global sur le thème :

Le thème "Structure et mécanisme des enzymes de la biosynthèse de l'ubiquinone" est le second thème totalement original qui sera développé dans le prochain contrat.

La voie de biosynthèse de l'ubiquinone ou Coenzyme Q reste peu connue, aussi bien chez les bactéries que chez les eucaryotes. Elle implique une dizaine de gènes qui produisent des enzymes parfois membranaires, qui agissent au sein d'un complexe multiprotéique pour réaliser des réactions d'hydroxylation, de méthylation, de décarboxylation et de désamination sur le même noyau aromatique des précurseurs de l'ubiquinone, 4-hydroxy- ou 4-aminobenzoate. Les métalloenzymes et flavoprotéines impliquées dans les différentes étapes redox ont été très rarement isolées et étudiées, sur le plan fonctionnel, mécanistique et structural et certaines étapes sont encore orphelines (le gène et l'enzyme correspondante sont inconnus).

Le projet consistera donc pour les années à venir : à découvrir les gènes des étapes orphelines, à isoler et caractériser certaines enzymes, notamment dans les systèmes rédox, importantes pour la biosynthèse de l'ubiquinone chez E. coli (et chez la levure également) et à caractériser les complexes protéiques au sein desquels ces enzymes fonctionnent. Parmi la dizaine d'enzymes impliquées dans le cycle de production de l'ubiquinone, le projet se concentre en particulier sur des mono-oxygénases à flavines, impliquées dans les hydroxylation en C1, C5 et C7, pour lesquelles le laboratoire possède une grande expertise. Les décarboxylases en C1 seront également étudiées. Ces différents systèmes seront explorés à la fois chez les procaryotes (E. coli) et les eucaryotes (levures), en collaboration avec des spécialistes français de ces deux types d'organismes.

Il faut noter que les études fonctionnelles et mécanistiques seront complétées par une approche structurale, qui pourra être développée grâce à la mise en place d'une plate-forme de cristallographie des protéines au Collège de France et que l'équipe tentera de mettre en œuvre.

Ce second thème est lui aussi très ambitieux et original. Il s'appuie sur une démarche combinant des aspects mécanistiques, fonctionnels et structuraux. Il s'agit également d'un thème dont des retombées importantes peuvent être espérées au niveau de la santé, dans la mesure où des résultats très récents ont montré que des pathologies humaines (maladies génétiques) étaient associées à des mutations dans certains des gènes de la biosynthèse de l'ubiquinone.

Il s'agit d'un thème très fédérateur qui constituera une priorité pour le laboratoire dans le contrat à venir.

### Points forts et possibilités liées au contexte :

Là-aussi les compétences complémentaires apportées par les membres constituant l'équipe sont un atout extrêmement fort pour la bonne marche de l'axe 2. L'expertise internationalement reconnue dans l'étude des enzymes impliquées dans les réactions d'oxydation, mono-oxygénases à fer et, plus particulièrement mono-oxygénases à flavines, complétée par l'expertise de savoir en flavoenzymes constitue un point fort et primordial pour le développement des études fonctionnelles et mécanistiques des enzymes impliquées dans la cascade de synthèse de l'ubiquinone. L'extension à des études de relations structure-activité pourra s'effectuer grâce à l'apport combiné de la biologie structurale couplée à la modélisation qui permettront de déterminer les structures des enzymes encore non-connues. Il est clair que la mise en œuvre d'une plate-forme de cristallisation au sein du laboratoire au collège de France constitue un point fort additionnel pour cet axe.



D'autre part, les collaborations avec des microbiologistes spécialistes de la génétique d'E. coli, à Marseille et Grenoble, qui développent des approches génétiques sur le même thème mais sur le modèle levure, offriront la possibilité de réaliser des aller-retour entre les études in vitro et in vivo. Ceci est d'autant plus important qu'il y a une très grande conservation de la biosynthèse du coenzyme Q entre la levure et l'homme, et partiellement avec E. coli.

#### Points à améliorer et risques liés au contexte :

Encore plus que dans les autres axes, il faudra veiller au sein de cet axe qui se veut fédérateur pour l'équipe, à bien harmoniser le travail entre des chercheurs de provenances différentes, qui ne se connaissent pas encore parfaitement bien, et surtout à optimiser la mise en oeuvre de la complémentarité de leurs compétences.

La plate-forme de cristallisation des protéines devra être optimisée au plus vite. Ceci se fera par l'acquisition d'un robot permettant la répartition dans les plaques de 96 puits des tampons de base avant cristallisation, de boîtes à gants permettant d'effectuer la purification des protéines et la cristallogenèse en absence d'oxygène, et par le recrutement d'un ingénieur en cristallographie.

Le potentiel de calcul pourra également être renforcé, d'une part en ayant accès à des moyens de calcul plus performants des instituts environnants et d'autre part par le recrutement d'une seconde personne dans ce domaine.

Globalement, le positionnement de la plate-forme cristallographie-modélisation par rapport à l'environnement est sans doute perfectible. Dans un sens, des interactions pourraient être initiées avec les spécialistes de modélisation moléculaire présents sur la Montagne Sainte-Geneviève, de même que pour la cristallographie des relations plus importantes pourraient exister avec les spécialistes de l'IBPC. En sens inverse, une ouverture partielle de cette plate-forme aux biologistes de l'environnement proche devrait pouvoir s'envisager et serait un moyen de renforcer les interactions avec le tissu scientifique local.

#### Recommandations :

Mener ce projet ambitieux avec un effectif limité sera un défi important. On peut penser que ce thème puisse être renforcé par la venue de chercheurs venant d'autres laboratoires de la région parisienne (ou d'autres régions) afin de créer une masse critique sur ce thème.



**Thème 3:** Enzymes de modification des ARNs

**Nom du responsable:** M<sup>me</sup> Béatrice GOLINELLI

avec D. Djemel HAMDANE et M. Marc FONTECAVE

#### Avis global sur le thème :

Le thème 3 « Structure et réactivité des enzymes de modification des ARNs » est présenté comme un thème historique pour le laboratoire grâce à la convergence de chercheurs de Gif-sur-Yvette et de Grenoble, qui ont étudié depuis plusieurs années un certain nombre d'enzymes de modification d'ARNs. Il constitue donc un point de convergence fort de la nouvelle unité dans la mesure où certains de ces projets en cours sont poursuivis au sein du laboratoire en création au Collège de France.

Il s'agit de comprendre, à l'aide d'études mécanistiques et de la détermination de structures tridimensionnelles enzyme-ARNt comment ces systèmes catalysent avec une très grande sélectivité des réactions très particulières impliquées dans la maturation des ARNt. L'étude de plusieurs de ces systèmes est envisagée :

- deux métalloenzymes impliquées dans la modification des ARNt, TtcA (enzyme à cluster fer-soufre) et MiaE (enzyme à centre binucléaire à fer non-héminique), capables d'activer respectivement le soufre et l'oxygène moléculaire, pour catalyser des réactions de sulfuration et d'hydroxylation ;
- la RNase Y, une endonucléase agissant sur l'ARNm chez *B. subtilis* dont l'étude structurale a été initiée en collaboration avec l'IBPC de Paris dans le cadre d'un contrat ANR obtenu en 2011 ;
- plusieurs systèmes flavoenzymatiques de modification d'ARNt agissant sur des uridines : des enzymes à FMN, les dihydrouridinesynthases (DUS) catalysant la formation de la dihydrouridine sur divers sites d'un ARNt ; des enzymes à FAD, une nouvelle classe d'enzymes de méthylation d'ARNt utilisant le méthylène-tétrahydrofolate comme donneur de méthylène incluant TrmFO et GidA, et une nouvelle enzyme MnmC qui utilise la S-adénosylméthionine comme donneur de méthyle.

Ce thème n'est pas aussi nouveau que les deux précédents, et se situe dans la continuité de projets développés précédemment à Grenoble et Gif-sur-Yvette. Néanmoins il s'intéresse à des mécanismes extrêmement originaux mettant en jeu des réactions de transfert de soufre, d'oxygène ou de groupements méthyle, induisant des modifications des ARN qui jouent des rôles physiologiques importants. En conséquence les résultats issus de ce thème auront des implications dans le domaine de la santé.

#### Points forts et possibilités liées au contexte :

L'expertise bien établie dans le domaine des enzymes de modification de l'ARN des membres du thème constitue un point très fort, tout autant que les nombreux résultats antérieurs qu'ils ont déjà publiés sur les études déjà en cours et les collaborations déjà établies au préalable entre les chercheurs qui ont déjà donné lieu à des publications communes soumises.

La collaboration avec l'IBPC est également un point fort pour ce thème.

Enfin la mise en oeuvre de la plateforme de cristallographie constitue un apport considérable pour le thème tout autant que le couplage entre la modélisation moléculaire et la biologie structurale pour l'étude des complexes ADN-Enzyme.

#### Points à améliorer et risques liés au contexte :

L'intégration des chercheurs au service du thème doit être optimisée, le thème apparaissant actuellement comme une juxtaposition de plusieurs projets, dont plusieurs semblent développés de manière indépendante par chacun, il faudra travailler à une collaboration plus intense de chacun pour l'étude des multiples enzymes proposées.





Le nombre d'enzymes à étudier paraît d'ailleurs trop important pour les ressources humaines en présence actuellement sur ce thème. Il faudra mettre en adéquation les ressources humaines avec le nombre de projets étudiés. A court/moyen terme il sera nécessaire de sélectionner les systèmes enzymatiques explorés afin de faire émerger un fil conducteur plus structurant pour cet axe thématique.

#### Recommandations :

Comme indiqué pour le thème précédent, un renforcement rapide du potentiel humain pourrait se faire en faisant appel à des transferts de chercheurs ou ITA venant de laboratoires extérieurs au Collège de France. Il sera également important dans les deux années qui viennent de restreindre le nombre d'enzymes à étudier. Ceci devra être guidé par les résultats eux-mêmes, en veillant à la cohérence de l'ensemble du projet.



## 5 • Déroulement de la visite

Dates de la visite :

Début : Mercredi 24 octobre 2012 à 9 heures.

Fin : Mercredi 24 octobre 2012 à 18 heures.

Lieu(x) de la visite : Salle de conférence D2, Bâtiment D, 3ème étage

Institution : Collège de France

Adresse : 11, Place Marcelin-Berthelot, 75231, Paris cedex 05

Déroulement ou programme de visite : séance publique

- 9h Accueil au Collège de France et début de la séance publique
- 9h15 Introduction par M. Marc FONTECAVE
- 9h45 Exposé M<sup>me</sup> Murielle LOMBARD. Projet 1 : « Biosynthèse de l'ubiquinone »
- 10h15 Exposé M<sup>me</sup> Béatrice GOLINELLI. Projet 2 : « Modification des ARNs »
- 10h45 Pause
- 11h Exposé M. Marc FONTECAVE. Projet 3 : « Photosynthèse artificielle et activation de CO<sub>2</sub> »
- 11h30 Exposé M<sup>me</sup> Caroline MELLOTT-DRAZNIK. « Modélisation moléculaire des matériaux aux enzymes »
- 12h Fin de séance publique

Séances en comité restreint

- 12h Rencontre du comité avec les représentants des tutelles
- 13h Déjeuner
- 14h30 Rencontre du comité avec les personnels permanents
- 15h Rencontre du comité avec le directeur
- 16h Réunion du comité à huis clos
- 18h Echanges avec les personnels de l'équipe, fin de la réunion



## 6 • Statistiques par domaine : ST au 10/06/2013

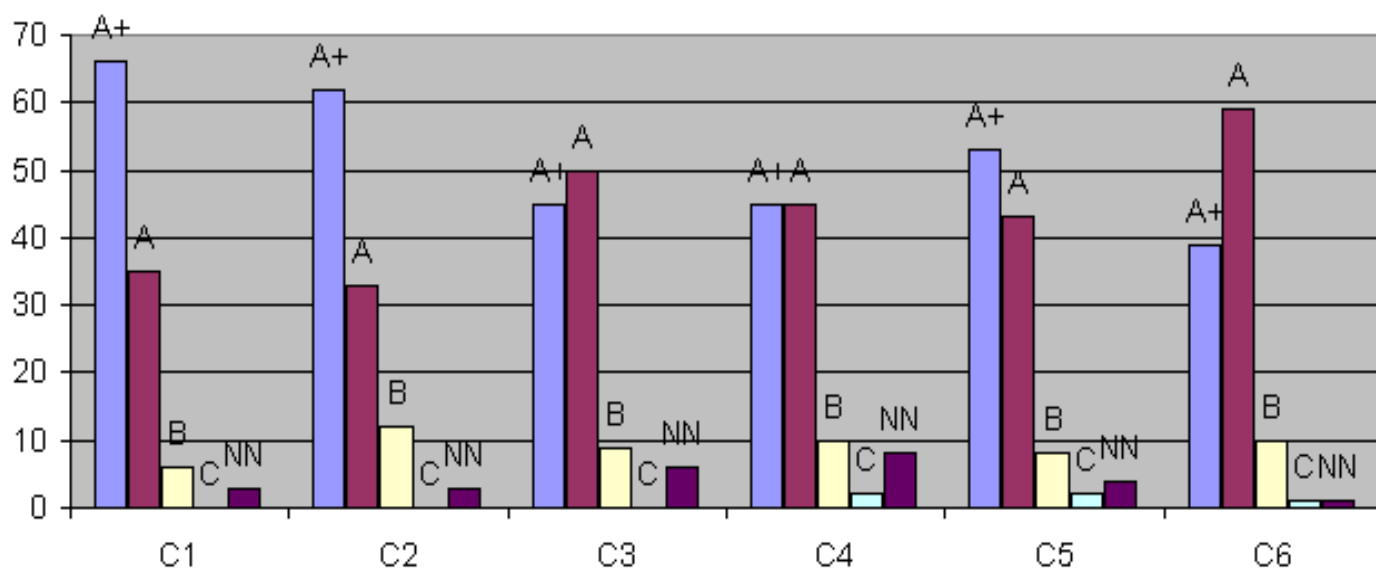
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	66	62	45	45	53	39
A	35	33	50	45	43	59
B	6	12	9	10	8	10
C	0	0	0	2	2	1
Non Noté	3	3	6	8	4	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	60%	56%	41%	41%	48%	35%
A	32%	30%	45%	41%	39%	54%
B	5%	11%	8%	9%	7%	9%
C	0%	0%	0%	2%	2%	1%
Non Noté	3%	3%	5%	7%	4%	1%

Domaine ST - Répartition des notes par critère





## 7 • Observations générales des tutelles



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Paris, le 3 avril 2013

L'administrateur du Collège de France

à

Monsieur le Président de l'Agence d'évaluation  
de la recherche et de l'enseignement supérieur,  
Mesdames et messieurs les Membres du panel  
de notation

SH/MMdeR/RR n°13-25

**Référence** : rapport d'évaluation – S2PUR140005946 – Laboratoire de Chimie des processus  
Biologiques – 0753480A

Après concertation avec le Centre national de la recherche scientifique, le Collège de France,  
tutelle « dépositaire » pour l'unité Laboratoire de Chimie des processus Biologiques, ne souhaite  
déposer aucune observation concernant le rapport sus-référencé.



Serge Haroche