

CHIMIE DES PROCESSUS BIOLOGIQUES

Marc FONTECAVE

Membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeur au Collège de France

Mots-clés : chimie, processus biologiques, biotechnologies, catalyse, biocatalyse

La série de cours et séminaires « De la chimie biologique aux biotechnologies, recherche et applications II » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<http://www.college-de-france.fr/site/marc-fontecave/course-2015-2016.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS – DE LA CHIMIE BIOLOGIQUE AUX BIOTECHNOLOGIES, RECHERCHE ET APPLICATIONS (II)

Introduction

Pour reprendre une vision très originale développée par Jean-Marie Lehn, la chimie est marquée à la fois par une grande diversité mais également une faible complexité moléculaire tandis qu'à l'inverse la biologie met en œuvre une grande complexité moléculaire fondée sur une diversité limitée (20 acides aminés, 4 bases nucléiques, etc.). Si l'on veut exploiter la puissance grandissante des concepts et des outils de ces disciplines, qui continuent à s'étendre après la grande révolution scientifique du XX^e siècle, pour inventer de nouveaux procédés de synthèse – qu'on appellera biotechnologiques – plus efficaces, plus respectueux de l'environnement, plus économes en énergie, moins coûteux, il convient de renforcer la recherche à l'interface de la chimie et la biologie. Le cours tente de montrer quelques directions de cette recherche qui consistent à combiner chimie et biologie pour modifier les organismes vivants et transformer les cellules en usines cellulaires pour la production de molécules non naturelles. Cette science nouvelle, qui combine chimie bioinspirée et biologie de synthèse, va conduire à des organismes synthétiques, des biocatalyseurs et des enzymes artificielles puissants à travers le développement de méthodologies

nouvelles : ingénierie métabolique, mutagenèse, évolution dirigée, pour des applications biotechnologiques originales.

Dans cette série de cours on présente comment ces concepts sont utilisés plus spécifiquement dans le domaine des nouvelles technologies de l'énergie. Comment utiliser des enzymes ou des micro-organismes pour développer de nouvelles bioélectrodes, biopiles, biocellules d'électrolyse ? Comment l'ingénierie protéique peut-elle conduire à de nouveaux biopolymères conducteurs biodégradables ? Comment la chimie peut-elle simplifier des processus biologiques complexes ? Comment cette chimie peut-elle être mise en œuvre, y compris dans des contextes cellulaires ? Comment peut-on créer des organismes chimiquement modifiés pour la production de biocarburants ?

Cours 1 – Nanoassemblages hybrides : du prion aux nanofils conducteurs

La nanochimie constitue un domaine d'étude considérable. À la fois car les nanoobjets (nanofils, nanotubes, nanoparticules, nanofibres, nanocouches, etc.) possèdent des propriétés uniques et également en raison des applications très importantes (capteurs, catalyse, mémoire et électronique moléculaires, batteries/piles, etc.) qui découlent de leur étude. Dans ce cours, on illustre cette recherche en discutant de quelques résultats originaux récents concernant des nanofils conducteurs de courant électrique. Plus particulièrement, on s'intéresse à une nouvelle classe de nanofils, assemblages hybrides comportant des éléments biologiques (ADN, protéine, etc.), les supports, sur lesquels on dépose ou on fixe des éléments métalliques, conférant les propriétés de conduction. Par exemple, certaines protéines, dans certaines conditions, possèdent une tendance à s'agréger, grâce à un domaine appelé « prion », de façon organisée pour donner ce qu'on appelle des fibres amyloïdes. Le contrôle de cette agrégation peut conduire à des nanofibres ou des nanofils qu'il est possible de fonctionnaliser par exemple par dépôt de métaux (conducteurs) comme l'or, l'argent ou le platine. Les nanobiofils conducteurs artificiels qui en découlent ne sont pas sans rappeler les fils protéiques naturels utilisés par certaines bactéries pour communiquer entre elles ou pour respirer sur des oxydes métalliques peu abondants. Ces derniers sont des extensions de la membrane externe de la cellule qui comportent en surface un grand nombre de protéines de transfert d'électrons (cytochromes) qui assurent un transfert d'électrons à longue distance.

Inspirés par cette structure inédite de conducteurs biologiques, un consortium grenoblois a mis au point un nanofil protéique conducteur original, obtenu grâce à une ingénierie protéique permettant de combiner au sein de la même protéine un domaine prion et un domaine de type rubrédoxine (*Nature Chemistry*, 2017, vol. 9, p. 157). Le premier est responsable de l'organisation de la protéine chimère en nanofibres/nanofils tandis que le second, réparti tout le long du fil ou de la fibre, assure une conduction électrique efficace grâce à l'atome de fer qu'il contient. D'ores et déjà, ce matériau, le premier fil conducteur de synthèse purement protéique, est utilisé au sein de bioélectrodes, associé à des enzymes (laccase pour la réduction de l'oxygène). Cet exemple est discuté en détail pour illustrer la démarche de la chimie bioinspirée et le potentiel de ces nanoobjets protéiques, biocompatibles et biodégradables.

Cours 2 – Biotechnologies pour le stockage d'énergie : des microbes et des électrodes

Ce cours est d'abord constitué d'une longue introduction discutant des grands enjeux de la question du stockage des énergies. Pour développer les énergies renouvelables, en particulier l'énergie solaire, intermittentes et diluées, et les incorporer dans les réseaux électriques, il faut développer les technologies de stockage d'énergie. Les besoins sont énormes. Même si le stockage électrochimique (batteries) est un élément important de la stratégie générale, ce cours ne discute que de stockage chimique : décomposition de l'eau en oxygène et hydrogène, utilisation de la biomasse (biocarburants), valorisation du CO₂. Ce dernier point est plus particulièrement développé car il s'appuie sur une démarche originale de chimie bioinspirée, la photosynthèse artificielle. Les chimistes de synthèse s'attaquent aujourd'hui à cette question à travers la construction et la mise au point de cellules photoélectrochimiques ou de cellules d'électrolyse couplées à des panneaux voltaïques, convertisseurs d'énergie solaire en énergie chimique. Les quelques exemples de tels dispositifs, certes encore insuffisamment performants, récemment rapportés dans la littérature, sont présentés et discutés. Les composants chimiques clés de ces dispositifs sont d'une part les collecteurs de l'énergie lumineuse (photosensibilisateurs, semiconducteurs) et d'autre part les catalyseurs pour l'oxydation de l'eau (anode) et pour la réduction du CO₂ en molécules riches en énergie (cathode).

La seconde partie de ce cours essaye de montrer, plus spécifiquement, comment ces technologies peuvent être couplées à l'utilisation de micro-organismes qui sont alors utilisées comme « biocatalyseurs » ou « usines cellulaires ». En effet, ces derniers offrent l'avantage de pouvoir être modifiés génétiquement (ingénierie métabolique, biologie synthétique) pour détourner leur métabolisme carboné vers des molécules d'intérêt. On peut soit déposer alors ces micro-organismes modifiés directement sur des électrodes (formation de biofilms) d'où ils tirent les électrons nécessaires à leur métabolisme (on parle par exemple d'électrocarburants), soit les introduire dans des dispositifs qui produisent des carburants, comme l'hydrogène ou l'acide formique, qu'ils peuvent utiliser comme source d'énergie. Les bactéries les plus étudiées sont des chimioautotrophes qui sont capables de réduction du CO₂ (acétogènes, méthanogènes, organismes aérobies, etc.). Quelques exemples récents de telles réalisations sont discutés : (i) synthèse de butanols ou d'isopropanol par des souches modifiées de *Ralstonia* alimentées par de l'acide formique ou de l'hydrogène formé électrochimiquement (*Science*, 2012 ; *PNAS*, 2015) ; (ii) production d'acide acétique utilisant des biofilms d'acétogènes sur électrodes de carbone (*mBio*, 2010) ; premier système de photoélectrosynthèse microbienne qui utilise une cellule photoélectrochimique fournissant des électrons à un biofilm d'acétogènes pour produire de l'acide acétique, utilisé dans un second temps par une souche génétiquement modifiée d'*E. coli* construite pour produire des molécules à haute valeur ajoutée (carburants, polymères, médicaments, etc.) (*Nanoletters*, 2015).

Cours 3 – Biotechnologies pour le stockage d'énergie : bioélectrodes et dispositifs bioélectrochimiques

Après la discussion de systèmes électrochimiques fondés sur des micro-organismes (cours 2), ce cours s'intéresse aux bioélectrodes et aux biopiles construites à partir de systèmes enzymatiques. Il ne s'agit pas d'un domaine nouveau puisqu'il existe un

grand nombre de biopiles, par exemple de type biopiles à glucose, qui utilisent des enzymes pour convertir de l'énergie chimique (glucose) en électricité. Ce qui est nouveau c'est la nature des enzymes qui peuvent être maintenant exploitées grâce à la maîtrise croissante des conditions de fonctionnement de ces enzymes souvent fragiles ou encore des matériaux d'électrodes (nanostructuration, polymères de protection, etc.) sur lesquels ces enzymes sont déposées, ou enfin des méthodes d'immobilisation des enzymes sur les électrodes. Le très bel exemple qui est discuté en détail dans ce cours, pour bien comprendre les difficultés technologiques de tels dispositifs, est la cellule photoélectrochimique développée par E. Reisner à Cambridge. Elle est constituée du photosystème II (issu de plantes) à la photoanode et d'une hydrogénase bactérienne à la cathode. Grâce à la mise au point d'une telle cellule, on réalise une photosynthèse « semi-biologique » originale, couplant des éléments biologiques de la photosynthèse naturelle et des matériaux d'électrodes synthétiques. Même si les performances sont encore insuffisantes, notamment en matière de densité de courant, ce système fonctionne avec d'excellents rendements.

Cours 4 – Activation des enzymes : quand la chimie remplace la biologie

Les systèmes enzymatiques utilisés dans les applications énergétiques sont des systèmes d'une très grande complexité, élaborés au cours de l'évolution pour assurer des processus complexes de transfert d'électrons et d'activation de petites molécules. En particulier, ils possèdent des sites actifs métalliques très particuliers dont la biosynthèse et l'assemblage dépendent de l'activité d'un système cellulaire de maturation également complexe et encore incomplètement connu. Cela introduit des contraintes considérables pour la production à grande échelle de ces enzymes à des fins d'applications biotechnologiques. Dans ce cours, nous montrons comment la chimie organométallique de synthèse peut remarquablement simplifier la question de la maturation de certaines enzymes, comme l'hydrogénase à fer, très étudiée comme catalyseur pour la production d'hydrogène, notamment dans des systèmes électrochimiques.

Cette enzyme possède plusieurs centres métalliques différents : (i) des clusters fer-soufre pour les transferts d'électrons ; (ii) un centre binucléaire de fer qui assure la catalyse d'interconversion protons/hydrogène. La synthèse de ces cofacteurs est réalisée dans la cellule par des machineries multiprotéiques. Dans le cas de l'hydrogénase, on ne compte pas moins d'une dizaine de protéines impliquées dans ce processus de maturation : chaperonnes, protéines de synthèse, protéines de transfert d'électrons, protéines d'échafaudage, etc. Ce qui est décrit dans ce cours c'est la découverte récente par notre laboratoire (*Nature*, 2013 ; *Nature Chemical Biology*, 2013 ; *Biochem. Biophys. Acta*, 2016) d'une maturation purement chimique de l'hydrogénase. Les centres fer-soufre peuvent être assemblés simplement par traitement de l'apoprotéine avec un mélange d'un sel de fer et d'un sulfure. Dans un deuxième temps, le centre binucléaire de fer peut être introduit à partir d'un complexe organométallique de fer que nous avons conçu et synthétisé par une approche biomimétique. Cette découverte révolutionne la question de la maturation technologique des hydrogénases. Déjà de nombreuses applications de cette méthodologie sont mises en œuvre (marquage sélectif du site actif, découverte de nouvelles hydrogénases, hydrogénases artificielles, etc.) et cette stratégie est explorée pour d'autres systèmes enzymatiques (nitrogénase).

Cours 5 – Chimies biocompatibles : une autre ingénierie métabolique

La biocatalyse a déjà vécu un développement considérable, notamment grâce aux techniques de l'ADN recombinant et plus récemment de l'ingénierie enzymatique (mutagénèse ciblée et aléatoire, évolution dirigée, etc.). Ce qui est discuté dans ce cours c'est la possibilité d'inventer une nouvelle stratégie de synthèse qui combine des étapes biocatalytiques avec des étapes chimiocatalytiques, dans un même processus de synthèse, non seulement *in vitro* mais également *in vivo*. Cela pose évidemment un énorme problème de compatibilité des réactions (par exemple compatibilité de solvants, avec la nécessité de mettre au point des réactions chimiques catalytiques dans l'eau et non dans des solvants organiques ; également compatibilité des catalyseurs pour éviter l'inhibition de l'enzyme par le catalyseur chimique). Cette stratégie est discutée à partir de divers exemples récents. Il peut s'agir de la combinaison d'une réaction pallado-catalysée avec une réaction enzymatique pour la synthèse du rhododendrol utilisé en cosmétique, ou d'une réaction de métathèse catalysée par un complexe du ruthénium avec une réaction d'époxydation catalysée par un cytochrome P450.

Plus ambitieux encore, la mise au point de réactions chimiques qui peuvent être introduites dans un processus biocatalytique utilisant des micro-organismes vivants. Il y a plusieurs scénarios possibles pour combiner catalyse chimique et métabolisme cellulaire : (i) modification par une réaction chimique non naturelle de molécules excrétées par des bactéries ; (ii) modification chimique de l'environnement extracellulaire par une réaction chimique (production d'un nutriment qui influence la croissance bactérienne) ; (iii) introduction d'une réaction chimique non naturelle dans un chemin métabolique *in cellulo*. Chacun de ces scénarios est illustré par des exemples récents de la littérature.

Cours 6 – Biotechnologies pour l'énergie : des microbes et des hydrocarbures

La découverte que les hydrocarbures présents dans notre environnement peuvent être d'origine naturelle, et pas seulement dus à des pollutions humaines, est très récente. Il s'avère donc que des micro-organismes (cyanobactéries) sont capables de produire naturellement des quantités considérables d'hydrocarbures (pentadécane, heptadécane, nonadécène, etc., plusieurs centaines de millions de tonnes par an !) tandis que d'autres les utilisent et les dégradent (respiration sur hydrocarbures) dans un cycle biologique vertueux. On commence à comprendre par quelles réactions enzymatiques sont réalisées ces synthèses d'hydrocarbures (*Science*, 2010). Ces alcanes dérivent d'aldéhydes gras qui subissent une réaction de déformylation oxydante catalysée par des monooxygénases à fer non hémique (*JACS*, 2013).

Ces découvertes ont conduit de nombreux laboratoires à utiliser les gènes correspondants et les coupler à d'autres modifications du métabolisme (biologie de synthèse) pour construire des micro-organismes aussi simples qu'*E. coli* capables de produire massivement de petits alcanes, propane ou nonane (*Nature Communications*, 2014 ; *Nature*, 2013). On peut aussi produire des alcènes à chaîne moyenne, comme l'undécène (*PNAS*, 2014). La découverte d'une enzyme spécifique pour la décarboxylation oxydante d'acides gras permet en effet de produire de tels alcènes terminaux. La biologie synthétique a été également très utilisée pour la production d'isoprène, un précurseur très important pour l'industrie (gomme synthétique, lubrifiants, adhésifs, etc.). Ces nouvelles réactions s'ajoutent à celles déjà bien connues du métabolisme des méthanogènes, exploités pour la production de biométhane.

SÉMINAIRES

Séminaire 1 – Les biopiles enzymatiques glucose/O₂ : du concept à l'implantation

Nicolas Mano, directeur de recherche CNRS (Centre de recherche Paul Pascal, Pessac), le 9 mars 2016

La plupart des systèmes médicaux implantés sont limités par la taille de leur source d'énergie (batteries). Cette limitation ralentit le développement de dispositifs (tels que la réalisation de capteurs autonomes sous-cutanés mesurant le taux de glucose chez les patients diabétiques) qui rendraient les patients totalement autonomes, permettant ainsi d'éviter sous-dosages et surdosages de médicaments.

L'objectif de notre travail consiste à fabriquer une alternative aux batteries dites « classiques » (lithium, zinc/air, etc.) : les biopiles enzymatiques glucose/O₂. Ces biopiles miniatures fonctionneraient sous la peau de façon autonome (*in vivo*) en puisant l'énergie chimique du couple oxygène-glucose naturellement présent dans les fluides physiologiques. La sélectivité des réactions enzymatiques permet la construction d'une cellule à un seul compartiment, contenant à la fois le réactif anodique (le glucose) et le réactif cathodique (l'oxygène). Ces biopiles pourraient alors alimenter des dispositifs médicaux autonomes et implantés.

La puissance opérationnelle d'une biopile dépend principalement : (1) de la densité de courant et de la tension, qui sont définis par le choix des enzymes et des polymères (qui connectent électriquement les enzymes à la surface des électrodes) et (2) de la surface spécifique de l'électrode. La mise au point de biopiles requiert donc une approche multidisciplinaire allant de la chimie des matériaux, la biologie moléculaire et cellulaire, l'enzymologie à la chimie des polymères.

Lors de ce séminaire, outre le concept de « biopile », sera présentée une approche multidisciplinaire qui a permis d'intégrer étroitement et de manière contrôlée les éléments biologiques aux électrodes, et permis l'implantation de biopiles dans des souris.

Séminaire 2 – Être connecté : un mode de vie commun pour les micro-organismes ?

Alain Bergel, directeur de recherche CNRS (Laboratoire de génie chimique, Toulouse), le 16 mars 2016

Il y a environ une quinzaine d'années était découverte la capacité de certains micro-organismes de croître à la surface d'une électrode en arrachant des électrons à des composés organiques pour les diriger vers le matériau de l'électrode. Grâce à ces micro-organismes, les électrons issus de l'oxydation d'une grande variété de composés peuvent être injectés dans un circuit électrique. Il suffit de fermer le circuit par une cathode conventionnelle pour obtenir une pile à combustible dite « microbienne ». Une telle pile produit de l'électricité grâce à l'oxydation de combustibles renouvelables, qui se trouvent par exemple en grande quantité dans les effluents domestiques ou les déchets agricoles. C'est une technologie particulièrement séduisante qui émergeait ainsi, mais aussi la mise en évidence d'un lien inattendu entre vie microbienne et électricité.

Les premières études démontrèrent que certaines cellules bactériennes agissent en se connectant directement à la surface de l'électrode grâce une chaîne redox sophistiquée qui assure le transfert des électrons au travers de leur membrane. Ce mécanisme exige toutefois un contact direct entre la cellule bactérienne et l'électrode. Il a ensuite été démontré que les cellules éloignées de la surface de l'électrode peuvent aussi participer aussi au transfert d'électrons suivant deux mécanismes. Certaines synthétisent de petites molécules extracellulaires qu'elles utilisent comme des médiateurs redox. D'autres se connectent par l'intermédiaire de pili, sortes de nanofils qu'elles synthétisent et qui possèdent des propriétés de conducteurs électriques. Les propriétés de conduction électrique des pili ont été le sujet de vifs débats qui seront commentés. *In fine*, la diversité et l'efficacité des stratégies développées pour assurer des échanges électroniques extracellulaires suggèrent que ce puisse être une fonction essentielle à la vie microbienne.

La présentation se conclura par une courte revue des nombreuses technologies auxquelles les catalyses électro-microbiennes pourraient donner le jour dans des domaines aussi variés que la production d'électricité, la production d'hydrogène, le traitement d'effluents ou la synthèse de molécules d'intérêt à partir de CO₂.

Séminaire 3 – Des biocatalyseurs au sein de piles à combustible : pourquoi, comment ?

Élisabeth Lojou, directrice de recherche CNRS (Laboratoire de bioénergétique et ingénierie des protéines, Marseille), le 23 mars 2016

Les piles à combustible offrent une alternative aux énergies fossiles pour la production d'électricité. La nécessité d'utilisation de métaux rares, et trop facilement contaminés, pour catalyser les réactions de conversion de l'énergie chimique en énergie électrique, reste néanmoins un frein à un développement à large échelle. Pourquoi alors ne pas rechercher dans la nature des solutions moins coûteuses et plus durables ? Au sein de micro-organismes, des enzymes sont identifiées qui s'avèrent être d'excellents biocatalyseurs de transformation d'un large panel de substrats utilisables comme combustibles et comburants. On définit ainsi une biopile à combustible, où ces enzymes remplacent avantageusement le catalyseur à base de platine à l'anode et à la cathode. Les premières biopiles enzymatiques reposaient sur des enzymes spécifiques de la dégradation et transformation de substrats présents dans les fluides physiologiques, glucose et oxygène en particulier. Les applications visaient l'alimentation électrique de dispositifs médicaux implantés. Ce type de biopiles a aujourd'hui atteint une maturité telle que des essais cliniques sont en cours.

Une nouvelle génération de biopile a très récemment vu le jour, qui utilise l'hydrogénase, enzyme-clé de conversion de l'hydrogène au sein de nombreux micro-organismes et dans des biotopes divers, comme biocatalyseur à l'anode. Ce dispositif est la réplique des piles à combustible chimiques basse température, et profite des propriétés énergétiques de l'hydrogène comparées au glucose. S'il a tardé à se développer à cause de l'extrême sensibilité à l'oxygène de la plupart des hydrogénases connues jusque dans le milieu des années 2000, il connaît aujourd'hui un très fort développement grâce à l'identification d'hydrogénases très efficaces, tolérantes à l'oxygène et, de surcroît, résistantes au CO. Mais remplacer une particule de métal comme le platine par une enzyme n'est cependant pas trivial. La taille de l'objet biologique, la structure protéique complexe mais très organisée, les relais électroniques

multiples, sont autant de facteurs qui contrôlent la catalyse. La connaissance de la structure tridimensionnelle de l'enzyme et des bases moléculaires de sa connexion sur un collecteur de courant sont nécessaires à un transfert d'électron interfacial efficace, et donc à des puissances de piles compatibles avec une application. L'augmentation des densités de courant passe aussi par la nanostructuration de matrices conductrices tridimensionnelles adaptées à l'immobilisation non dénaturante d'un nombre accru d'enzymes. Enfin, la stabilité de la bioélectrode, et à terme de la biopile, impose la recherche dans la biodiversité de nouvelles enzymes ou complexes protéiques actifs.

À partir d'exemples récents de biopiles, nous discuterons des différentes pistes envisagées pour répondre aux contraintes de l'utilisation d'enzymes pour produire de l'électricité. Nous présenterons quelques applications fondées sur ce type de dispositifs, en mettant l'accent sur les recherches interdisciplinaires aujourd'hui nécessaires pour envisager une mise sur le marché.

Séminaire 4 – Immobilisation et connexion électrique d'enzymes : des capteurs à la production d'énergie électrique

Serge Cosnier, directeur de recherche CNRS (département de chimie moléculaire, université Grenoble-Alpes, Grenoble), le 30 mars 2016

Les propriétés de reconnaissance moléculaire des macromolécules biologiques telles que les enzymes, oligonucléotides, anticorps voire les phages, ont été exploitées en immobilisant ces dernières sur des transducteurs optiques, électrochimiques ou massiques afin de développer des biocapteurs capables d'identifier et de quantifier une substance particulière dans un milieu complexe. Les domaines d'applications de ces biocapteurs recouvrent essentiellement l'environnement avec la détermination de polluants aqueux tels que les dérivés phénoliques, les pesticides, les nitrates et nitrites et les métaux lourds et le biomédical avec le dosage de métabolites comme le glucose, lactate, salicylate, oligosaccharides, cholestérol mais également d'anticorps relatifs à différents types de virus et bactéries (choléra, dengue, hépatites, virus du Nil, Ebola, etc.). En particulier, l'immobilisation de biomolécules sur des surfaces d'électrodes sera illustrée *via* l'utilisation de films polymères électrogénérés comme les polypyrroles, d'argiles synthétiques telles que les hydroxydes doubles lamellaires ou de dépôts de nanotubes de carbone mettant en jeu des phénomènes de piégeage physique, de greffage chimique, d'attachement par interactions affines ou de photogreffage.

La nécessité de méthodes propres de production d'électricité a stimulé l'émergence d'une sous-catégorie des piles à combustibles : les biopiles qui convertissent enzymatiquement l'énergie chimique en énergie électrique. L'attractivité des biopiles réside dans les propriétés de la catalyse enzymatique qui sont l'activité à température ambiante et la biospécificité. La haute spécificité des biopiles envers le « carburant » (sucres, alcools ou hydrogène) à l'anode et la réduction des oxydants (O_2 , H_2O_2) à la cathode dans des conditions douces (20-40° C) permet leur utilisation dans des milieux complexes comme les organismes vivants ou les végétaux sans aucune séparation entre les bioanodes et les biocathodes. L'application phare de ces biopiles concerne leur implantation dans le corps humain afin d'alimenter des dispositifs médicaux. L'évolution chronologique des biopiles à glucose implantées dans les insectes, les mollusques, les arthropodes et les mammifères sera brièvement résumée. En outre, le premier exemple d'une biopile implantée dans la cavité

abdominale d'un rat et son application pour alimenter une diode électroluminescente et un thermomètre électronique sera décrit. Des exemples de connexions électriques d'enzymes sur des nanotubes de carbone *via* une immobilisation orientée de l'enzyme ou des compressions nanotubes/enzymes seront décrits.

Séminaire 5 – Détecter les bactéries pathogènes en leurrant leur métabolisme

Boris Vauzeilles, directeur de recherche CNRS, ICMO et ICSN (université Paris-Saclay ; Click4Tag, Zone Luminy Biotech, Marseille), le 6 avril 2016

Avant l'ère des antibiotiques, les infections bactériennes avaient de graves conséquences sanitaires, et certains épisodes épidémiques pouvaient s'avérer dramatiques. Au cours du XX^e siècle, la découverte de ces molécules a modifié considérablement nos conditions de vie. Certaines bactéries restent cependant difficiles à traiter ou à détecter, et l'apparition de souches résistantes, ainsi que leur diffusion rapide au sein de nos sociétés globalisées, ont considérablement réduit notre arsenal antibiotique. Des poussées épidémiques peuvent régulièrement avoir de sévères conséquences sanitaires, mais également économiques. La détection et l'identification rapides de ces bactéries restent donc un défi majeur.

L'approche que nous développons repose sur le marquage métabolique de la surface cellulaire. À titre d'exemple, la paroi externe des bactéries dites « à Gram négatif » est recouverte par une couche compacte de lipopolysaccharides (LPS), qui jouent un rôle dans l'intégrité de la cellule, mais également dans la virulence de certaines souches.

Nos travaux récents ont montré que, lorsqu'elles sont métaboliquement actives, les bactéries à Gram négatif peuvent spécifiquement incorporer au sein de leurs LPS un monosaccharide modifié chimiquement par l'introduction d'un groupe *azoture*. Cette fonction indicatrice bioorthogonale peut ensuite être utilisée pour « révéler » les bactéries marquées, en utilisant une méthode de ligation telle que la « *click chemistry* ». Cette approche permet la détection rapide des bactéries pathogènes vivantes.

Ce séminaire présentera nos principaux résultats dans ce domaine, avec notamment le développement d'une stratégie pour le marquage spécifique de *Legionella pneumophila*, bactérie responsable de la maladie du légionnaire, ou d'une méthode de concentration d'échantillons bactériens.

Séminaire 6 – Global Bioenergies : des carbohydrates aux hydrocarbures

Marc Delcourt, directeur général (Global Bioenergies, Évry), le 6 avril 2016

COURS À L'EXTÉRIEUR (UNIVERSITÉ DE BORDEAUX) : DÉFIS ÉNERGÉTIQUES
DU XXI^e SIÈCLE, VERS UN NOUVEAU MONDE

Cours/séminaire 1 – Chimie et défis énergétiques du XXI^e siècle : une introduction

Dans ce premier cours/séminaire sont présentées, dans leur grande généralité et en guise d'introduction, les questions énergétiques : la fin des énergies fossiles,

l'augmentation des gaz à effet de serre et la nécessité de développer de nouvelles technologies de l'énergie, à partir de sources renouvelables, au premier rang desquelles on trouve le soleil. On discute des différentes façons de transformer ces énergies, en général intermittentes et diluées, en électricité (photovoltaïque), en carburants (biomasse, hydrogène), ce qui constitue dans ce dernier cas une stratégie de stockage de l'énergie. On montre en particulier comment la chimie, électrochimie, photochimie, chimie moléculaire et chimie des matériaux, contribuera au développement harmonieux des nouvelles technologies de l'énergie.

Cours/séminaire 2 – Photosynthèse naturelle, photosynthèse artificielle

Certains organismes vivants, dits « photosynthétiques », ont cette capacité remarquable d'utiliser l'énergie solaire pour transformer l'eau et le dioxyde de carbone en molécules organiques à haute valeur énergétique (biomasse). Dans certaines conditions, l'eau peut être également réduite en hydrogène. Pour réaliser ce processus, dit « de photosynthèse », ces micro-organismes ont élaboré des systèmes enzymatiques incroyablement sophistiqués et efficaces pour collecter les photons lumineux, traduire cette absorption de lumière en énergie chimique et pour catalyser les réactions de transfert d'électrons. Ce qui est remarquable c'est que ces systèmes ont réussi à n'utiliser que des métaux très abondants alors que les dispositifs d'électrolyseurs ou de piles les plus efficaces mis au point par les chimistes et utilisés aujourd'hui nécessitent des métaux nobles comme le platine, très chers et peu abondants dans la croûte terrestre. Ce cours/séminaire tente de faire comprendre la chimie complexe de cette photosynthèse. Ces processus et ces enzymes, si l'on réussit à en comprendre la structure et le fonctionnement, peuvent constituer une source d'inspiration fascinante pour le chimiste qui, en « copiant » le vivant, invente de nouvelles réactions, de nouveaux matériaux photosensibles et catalytiques. Ces derniers sont ensuite combinés au sein de dispositifs technologiques originaux réalisant une photosynthèse artificielle. Les développements récents dans ce domaine sont discutés.

Cours/séminaire 3 – Que faire du CO₂ : de la chimie !

Face à l'augmentation de la concentration du CO₂ dans l'atmosphère, que les théories actuelles identifient comme la source du réchauffement climatique, on pense aux technologies de séquestration de ce gaz, qui sont en cours de développement et d'évaluation. Dans ce cours/séminaire on évoque une autre perspective technologique, qui est celle de la valorisation du CO₂, à travers sa conversion en toute une série de composés carbonés, polymères, carburants, produits chimiques, etc. En effet, le monde dans lequel nous vivons est un monde de carbone, pas seulement pour l'énergie mais aussi pour la très grande majorité des matériaux de notre environnement. Celui de demain aura également besoin de quantités massives de carbone. Saura-t-on exploiter le CO₂ dans cette direction ? C'est cette question qui est posée dans ce cours/séminaire.

RECHERCHE

AXES DE RECHERCHE

Étude des enzymes de modification des ARNs

D. Hamdane, B. Golinelli, M. Fontecave, L. Pecqueur

Il s'agit de comprendre, à travers des études mécanistiques et la détermination de structures tridimensionnelles, comment ces enzymes catalysent des transformations chimiques complexes et sélectives. Par ailleurs, certaines de ces modifications jouent des rôles physiologiques importants et ces projets ont des implications dans le domaine de la santé. Nous étudions plus particulièrement des flavoenzymes, comme TrmFO, une nouvelle classe d'enzymes bactériennes de méthylation des ARNs de transfert [12] [31], ou Dus2, la dihydrouridine synthase humaine, largement surexprimée dans certains cancers [17].

Étude des enzymes de la biosynthèse de l'ubiquinone

M. Lombard, D. Hamdane, C. Mellot-Drazniek, M. Fontecave, L. Pecqueur, B. Faivre

L'étude de *l'enzymologie de la biosynthèse de l'ubiquinone ou Coenzyme Q* en utilisant le modèle bactérien *Escherichia coli* ainsi qu'un modèle eucaryote, la levure, s'appuie sur une collaboration avec F. Barras (CNRS Marseille), microbiologiste, spécialiste de la génétique d'*E. coli*, et F. Pierrel, CR CNRS à Grenoble, qui développe des approches génétiques sur le modèle levure. Nous nous sommes récemment intéressés à Coq6, une monooxygénase à flavine qui participe à l'hydroxylation en C5 du noyau aromatique de l'ubiquinone. Certaines mutations chez l'homologue humain sont responsables de maladies génétiques. En l'absence de structure cristallographique, l'élaboration d'un modèle moléculaire a permis d'identifier les sites de fixation et le canal d'entrée du substrat [18]. Enfin, nous avons découvert que Coq6 est responsable d'une seconde réaction enzymatique, à savoir la désamination du noyau aromatique quand l'ubiquinone dérive du second précurseur naturel, l'acide para-aminobenzoïque [16].

Photosynthèse artificielle : étude de catalyseurs moléculaires et matériaux catalytiques pour la décomposition de l'eau et la réduction du CO₂

Y. Xu-Li, P. Simon, M. Gomez-Mingot, V. Mougel, M. Fontecave

Le projet porte sur la mise au point de systèmes de stockage des énergies renouvelables (solaire en particulier). Cela passe par le développement de catalyseurs moléculaires ou solides pour la réduction de l'eau ou du CO₂ et de dispositifs de photosynthèse artificielle [9] [10]. Plusieurs directions sont mises en œuvre :

- l'étude de nouvelles hydrogénases artificielles [2] [13] [15] et la mise au point d'hydrogénases artificielles [3] [25] ;
- l'étude des propriétés catalytiques de complexes moléculaires bioinspirés originaux pour l'électroréduction et la photoréduction des protons et du CO₂. Il

s'agit plus particulièrement de complexes dithiolènes du molybdène et du tungstène qui miment le site actif des formiates déshydrogénases [8] [14] [21] [29] ;

– l'étude de complexes de cobalt et de nickel, utilisant des ligands polypyridiniques. Dans le cas du ligand terpyridine, on obtient des complexes qui possèdent des activités catalytiques intéressantes pour l'électroréduction du CO₂. Le contrôle du rapport CO/H₂, une question centrale pour la réduction du CO₂, peut être assuré par des modifications électroniques et stériques du ligand terpyridine [5] [7] ;

– enfin l'étude de matériaux catalytiques solides. Il peut s'agir de complexes moléculaires fixés sur des MOFs (*Metal-organic frameworks*) solides pour la réduction du CO₂ [1] [22] ou sur des polymères poreux pour la réduction des protons [30]. Enfin, des catalyseurs solides peuvent être obtenus par électrodéposition de sels ou complexes métalliques (cuivre, or). De telles électrodes s'avèrent très efficaces et très sélectives pour la transformation du CO₂ en acide formique ou en monoxyde de carbone [6] [20] [26].

PUBLICATIONS

2015

[1] CHAMBERS M.B., WANG X., ELGRISHI N., HENDON C.H., WALSH A., BONNEFOY J., CANIVET J., QUADRELLI E.A., FARRUSSENG D., MELLOTT-DRAZNIKES C. et FONTECAVE M., « Photocatalytic carbon dioxide reduction with rhodium-based catalysts in solution and heterogenized within metal-organic frameworks », *ChemSusChem*, vol. 8, n° 4, 2015, p. 603-608, DOI : 10.1002/cssc.201403345.

[2] ADAMSKA-VENKATESH A., SIMMONS T.R., SIEBEL J.F., ARTERO V., FONTECAVE M., REIJERSE E. et LUBITZ W., « Artificially matured [FeFe] hydrogenase from *Chlamydomonas reinhardtii*: a HYSCORE and ENDOR study of a non-natural H-cluster », *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 17, n° 7, 2015, p. 5421-5430, DOI : 10.1039/c4cp05426a.

[3] CASERTA G., ROY S., ATTA M., ARTERO V. et FONTECAVE M., « Artificial hydrogenases: biohybrid and supramolecular systems for catalytic hydrogen production or uptake », *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 25, 2015, p. 36-47, DOI : 10.1016/j.cbpa.2014.12.018.

[4] TRAN P.D., MOROZAN A., ARCHAMBAULT S., HEIDKAMP J., CHENEVIER P., DAU H., FONTECAVE M., MARTINENT A., JOUSSELME B. et ARTERO V., « A noble metal-free proton-exchange membrane fuel cell based on bio-inspired molecular catalysts », *Chemical Science*, vol. 6, n° 3, 2015, p. 2050-2053, DOI : 10.1039/C4SC03774J.

[5] ELGRISHI N., CHAMBERS M.B. et FONTECAVE M., « Turning it off! Disfavouring hydrogen evolution to enhance selectivity for CO production during homogeneous CO₂ reduction by cobalt-terpyridine complexes », *Chemical Science*, vol. 6, n° 4, 2015, p. 2522-2531, DOI : 10.1039/C4SC03766A.

[6] HUAN T.N., ANDREIADIS E.S., HEIDKAMP J., SIMON P., DERAT E., COBO S., ROYAL G., BERGMANN A., STRASSER P., DAU H., ARTERO V. et FONTECAVE M., « From molecular copper complexes to composite electrocatalytic materials for selective reduction of CO₂ to formic acid », *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 3, n° 7, 2015, p. 3901-3907, DOI : 10.1039/c4ta07022d.

[7] ELGRISHI N., GRIVEAU S., CHAMBERS M.B., BEDIQUI F. et FONTECAVE M., « Versatile functionalization of carbon electrodes with a polypyridine ligand: metallation and electrocatalytic H⁺ and CO₂ reduction », *Chemical Communications*, vol. 51, n° 14, 2015, p. 2995-2998, DOI : 10.1039/c4cc10027a.

- [8] GOMEZ-MINGOT M., PORCHER J.-P., TODOROVA T.K., FOGERON T., MELLOTT-DRAZNIKS C., XU-LI Y. et FONTECAVE M., « Bioinspired tungsten dithiolene catalysts for hydrogen evolution: A combined electrochemical, photochemical, and computational study », *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 119, n° 43, 2015, p. 13524-13533, DOI : 10.1021/acs.jpcc.5b01615.
- [9] FONTECAVE M., « Editorial: Sustainable chemistry for energizing the planet », *Angewandte Chemie-International Edition*, vol. 54, n° 24, 2015, p. 6946-6947, DOI : 10.1002/anie.201502134.
- [10] KAEFFER N., QUEYRIAUX N., CHAVAROT-KERLIDOU M., FONTECAVE M. et ARTERO V., « Les carburants solaires : photosynthèse artificielle et procédés électrochimiques », *L'actualité chimique*, n° 397-398, juillet 2015, p. 63-68.
- [11] GIRARDI M., BLANCHARD S., GRIVEAU S., SIMON P., FONTECAVE M., BEDIQUI F. et PROUST A., « Electro-assisted reduction of CO₂ to CO and formaldehyde by (TOA)₆[α -SiW₁₁O₃₉Co()] polyoxometalate », *European Journal of Inorganic Chemistry*, n° 22, 2015, p. 3642-3648, DOI : 10.1002/ejic.201500389.
- [12] HAMDANE D., BOU-NADER C., CORNU D., HUI-BON-HOA G. et FONTECAVE M., « Flavin-protein complexes: Aromatic stacking assisted by a hydrogen bond », *Biochemistry*, vol. 54, n° 28, 2015, p. 4354-4364, DOI : 10.1021/acs.biochem.5b00501.
- [13] ADAMSKA-VENKATESH A., ROY S., SIEBEL J.F., SIMMONS T.R., FONTECAVE M., ARTERO V., REIJERSE E. et LUBITZ W., « Spectroscopic characterization of the bridging amine in the active site of [FeFe] hydrogenase using isotopologues of the H-cluster », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 137, n° 40, 2015, p. 12744-12747, DOI : 10.1021/jacs.5b06240.
- [14] PORCHER J.-P., FOGERON T., GOMEZ-MINGOT M., DERAT E., CHAMOREAU L.-M., LI Y. et FONTECAVE M., « A bioinspired molybdenum complex as a catalyst for the photo- and electroreduction of protons », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 54, n° 47, 2015, p. 14090-14093, DOI : 10.1002/anie.201505607.
- [15] ARTERO V., BERGGREN G., ATTA M., CASERTA G., ROY S., PECQUEUR L. et FONTECAVE M., « From enzyme maturation to synthetic chemistry: The case of hydrogenases », *Accounts of Chemical Research*, vol. 48, n° 8, 2015, p. 2380-2387, DOI : 10.1021/acs.accounts.5b00157.
- [16] OZEIR M., PELOSI L., ISMAIL A., MELLOTT-DRAZNIKS C., FONTECAVE M. et PIERREL F., « Coq6 is responsible for the C4-deamination reaction in coenzyme Q biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae* », *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 290, n° 40, 2015, p. 24140-24151, DOI : 10.1074/jbc.M115.675744.
- [17] BOU-NADER C., PECQUEUR L., BREGEON D., KAMAH A., GUÉRINEAU V., GOLINELLI-PIMPANEAU B., GUIMARÃES B.G., FONTECAVE M. et HAMDANE D., « An extended dsRBD is required for post-transcriptional modification in human tRNAs », *Nucleic Acids Research*, vol. 43, n° 19, p. 9446-9456, 2015, DOI : 10.1093/nar/gkv989.

2016

- [18] ISMAIL A., LEROUX V., SMAJA M., GONZALEZ L., LOMBARD M., PIERREL F., MELLOTT-DRAZNIKS C. et FONTECAVE M., « Coenzyme Q biosynthesis: Evidence for a substrate access channel in the FAD-dependent monooxygenase Coq6 », *PLoS Computational Biology*, vol. 12, n° 1, 2016, e1004690, DOI : 10.1371/journal.pcbi.1004690.
- [19] GOUDY V., MAYNADIÉ J., GOFF X.L., MEYER D. et FONTECAVE M., « Synthesis, electrochemical and spectroscopic properties of ruthenium(II) complexes containing 2,6-di(1*H*-imidazo[4,5-*f*][1,10]phenanthrolin-2-yl)aryl ligands », *New Journal of Chemistry*, vol. 40, n° 2, 2015, p. 1704-1714, DOI : 10.1039/C5NJ02280K.

- [20] HUAN T.N., SIMON P., BENAYAD A., GUETAZ L., ARTERO V. et FONTECAVE M., « Cu/Cu₂O electrodes and CO₂ reduction to formic acid: Effects of organic additives on surface morphology and activity », *Chemistry*, vol. 22, n° 39, 2016, p. 14029-14035, DOI : 10.1002/chem.201602618.
- [21] PORCHER J.-P., FOGERON T., GOMEZ-MINGOT M., CHAMOREAU L.-M., LI Y. et FONTECAVE M., « Synthesis and reactivity of a bio-inspired dithiolene ligand and its Mo Oxo complex », *Chemistry. A European Journal*, vol. 22, n° 13, 2016, p. 4447-4453, DOI : 10.1002/chem.201504373.
- [22] HENDON C.H., BONNEFOY J., QUADRELLI E.A., CANIVET J., CHAMBERS M.B., ROUSSE G., WALSH A., FONTECAVE M. et MELLOT-DRAZNIKS C., « A simple and non-destructive method for assessing the incorporation of bipyridine dicarboxylates as linkers within metal-organic frameworks », *Chemistry. A European Journal*, vol. 22, n° 11, 2016, p. 3713-3718, DOI : 10.1002/chem.201600143.
- [23] FONTECAVE M. et GOMEZ-MINGOT M., « Chimie bioinspirée pour l'énergie: transformer le soleil en carburants » (« Bioinspired chemistry for energy means: Conversion of sun into fuels »), *L'actualité chimique*, n° 408-409, août 2016, p. 46-50.
- [24] PAILLE G., FONTECAVE M. et MELLOT-DRAZNIKS C., « Réduction du CO₂ dans des matériaux à charpentes hybrides : contrôle de l'absorption de lumière et incorporation de catalyseurs moléculaires », *L'actualité chimique*, n° 408-409, août 2016, p. 64-67.
- [25] BACCHI M., VEINBERG E., FIELD M.J., NIKLAS J., MATSUI T., TIEDE D.M., POLUEKTOV O.G., IKEDA-SAITO M., FONTECAVE M. et ARTERO V., « Artificial hydrogenases based on cobaloximes and heme oxygenase », *ChemPlusChem*, vol. 81, n° 10, 2016, p. 1083-1089, DOI : 10.1002/cplu.201600218.
- [26] HUAN T.N., PRAKASH P., SIMON P., ROUSSE G., XU X., ARTERO V., GRAVEL E., DORIS E. et FONTECAVE M., « CO₂ reduction to CO in water: carbon nanotube-gold nanohybrid as a selective and efficient electrocatalyst », *ChemSusChem*, vol. 9, n° 17, 2016, p. 2317-2320, DOI : 10.1002/cssc.201600597.
- [27] CASERTA G., ADAMSKA-VEKATESH A., PECQUEUR L., ATTA M., VINCENT A., ROY S., REIJERSE E., LUBITZ W. et FONTECAVE M., « Chemical assembly of multiple metal cofactors: The heterologously expressed multidomain [FeFe]-hydrogenase from *Megasphaera elsdenii* », *Biochimica Et Biophysica Acta*, vol. 1857, n° 11, 2016, p. 1734-1740, DOI : 10.1016/j.bbabi.2016.07.002.
- [28] HAMDANE D., VELOURS C., CORNU D., NICAISE M., LOMBARD M. et FONTECAVE M., « A chemical chaperone induces inhomogeneous conformational changes in flexible proteins », *Physical chemistry chemical physics: PCCP*, vol. 18, n° 30, 2016, p. 20410-20421, DOI : 10.1039/c6cp03635j.
- [29] FOGERON T., PORCHER J.-P., GOMEZ-MINGOT M., TODOROVA T.K., CHAMOREAU L.-M., MELLOT-DRAZNIKS C., LI Y. et FONTECAVE M., « A cobalt complex with a bioinspired molybdopterin-like ligand: a catalyst for hydrogen evolution », *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003)*, vol. 45, n° 37, 2016, p. 14754-14763, DOI : 10.1039/c6dt01824f.
- [30] HAIKAL R.R., WANG X., HASSAN Y.S., PARIDA M.R., MURALI B., MOHAMMED O.F., PELLECHIA P.J., FONTECAVE M. et ALKORDI M.H., « Porous-hybrid polymers as platforms for heterogeneous photochemical catalysis », *ACS applied materials & interfaces*, vol. 8, n° 31, 2016, p. 19994-20002, DOI : 10.1021/acsami.6b05031.
- [31] HAMDANE D., GROSJEAN H. et FONTECAVE M., « Flavin-dependent methylation of RNAs: complex chemistry for a simple modification », *Journal of Molecular Biology*, vol. 428, n° 24 Pt B, 2016, p. 4867-4881, DOI : 10.1016/j.jmb.2016.10.031.

COLLABORATEURS

Djemel Hamdane

[32] AHMAD S., PECQUEUR L., DREIER B., HAMDANE D., AUMONT-NICAISE M., PLÜCKTHUN A., KNOSSOW M. et GIGANT B., « Destabilizing an interacting motif strengthens the association of a designed ankyrin repeat protein with tubulin », *Scientific Reports*, vol. 6, n° 1, 2016, p. 28922, DOI : 10.1038/srep28922.

Maria Gomez-Mingot

[33] BROWNSON D.A.C., FIGUEIREDO-FILHO L.C.S., RIEHL B.L., RIEHL B.D., GÓMEZ-MINGOT M., INIESTA J., FATIBELLO-FILHO O. et BANKS C.E., « High temperature low vacuum synthesis of a freestanding three-dimensional graphene nano-ribbon foam electrode », *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 4, n° 7, 2016, p. 2617-2629, DOI : 10.1039/C5TA08561F.

[34] BOUDEN S., GÓMEZ-MINGOT M., RANDRIAMAHAZAKA H. et GHILANE J., « Surface initiated immobilization of molecules contained in an ionic liquid framework », *Analytical Chemistry*, vol. 88, n° 1, 2016, p. 1017-1021, DOI : 10.1021/acs.analchem.5b03922.

[35] VIDAL-IGLESIAS F.J., GÓMEZ-MINGOT M. et SOLLA-GULLÓN J., « Surface treatment strategies on catalytic metal nanoparticles », in M. ALIOFKHAZRAEI (dir.), *Handbook of Nanoparticles*, Cham, Springer International Publishing, 2015, p. 1-21, DOI : 10.1007/978-3-319-13188-7_50-1.

Ludovic Pecqueur

[36] RAJASEKAR K.V., ZDANOWSKI K., YAN J., HOPPER J.T.S., FRANCIS M.-L.R., SEEPERSAD C., SHARP C., PECQUEUR L., WERNER J.M., ROBINSON C.V., MOHAMMED S., POTTS J.R. et KLEANTHOS C., « The anti-sigma factor RsrA responds to oxidative stress by reburying its hydrophobic core », *Nature Communications*, vol. 7, n° 12194, 2016, DOI : 10.1038/ncomms12194.

Caroline Mellot-Draznieks

[37] WHARMBY M.T., HENKE S., BENNETT T.D., BAIPE S.R., SCHWEDLER I., THOMPSON S.P., GOZZO F., SIMONCIC P., MELLOTT-DRAZNIKES C., TAO H., YUE Y. et CHEETHAM A.K., « Extreme flexibility in a zeolitic imidazolate framework: Porous to dense phase transition in desolvated ZIF-4 », *Angewandte Chemie-International Edition*, vol. 54, n° 22, 2015, p. 6447-6451, DOI : 10.1002/anie.201410167.

[38] BENNETT T.D., TODOROVA T.K., BAXTER E.F., REID D.G., GERVAIS C., BUEKEN B., VAN DE VOORDE B., DE VOS D., KEEN D.A. et MELLOTT-DRAZNIKES C., « Connecting defects and amorphization in UiO-66 and MIL-140 metal-organic frameworks: a combined experimental and computational study », *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 18, n° 3, 2016, p. 2192-2201, DOI : 10.1039/C5CP06798G [arXiv:1510.08220].

[39] TODOROVA T.K., ROZANSKA X., GERVAIS C., LEGRAND A., HO L.N., BERRUYER P., LESAGE A., EMSLEY L., FARRUSSENG D., CANIVET J. et MELLOTT-DRAZNIKES C., « Molecular level characterization of the structure and interactions in peptide-functionalized metal-organic frameworks », *Chemistry. A European Journal*, vol. 22, n° 46, 2016, p. 16531-16538, DOI : 10.1002/chem.201603255.

Victor Mougel

[40] MOUGEL V., CHAN K.-W., SIDDIQI G., KAWAKITA K., NAGAE H., TSURUGI H., MASHIMA K., SAFONOVA O. et COPÉRET C., « Low temperature activation of supported metathesis catalysts by organosilicon reducing agents », *ACS Central Science*, vol. 2, n° 8, 2016, p. 569-576, DOI : 10.1021/acscentsci.6b00176.

[41] SIDDIQI G., MOUGEL V. et COPÉRET C., « Highly active subnanometer au particles supported on TiO₂ for photocatalytic hydrogen evolution from a well-defined organogold precursor, [Au₅(mesityl)₅] », *Inorganic Chemistry*, vol. 55, n° 8, 2016, p. 4026-4033, DOI : 10.1021/acs.inorgchem.6b00341.

[42] ONG T.-C., LIAO W.-C., MOUGEL V., GAJAN D., LESAGE A., EMSLEY L. et COPÉRET C., « Atomistic description of reaction intermediates for supported metathesis catalysts enabled by DNP SENS », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 55, n° 15, 2016, p. 4743-4747, DOI : 10.1002/anie.201510821.

[43] PUCINO M., MOUGEL V., SCHOWNER R., FEDOROV A., BUCHMEISER M.R. et COPÉRET C., « Cationic silica-supported N-heterocyclic carbene tungsten oxo alkylidene sites: Highly active and stable catalysts for olefin metathesis », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 55, n° 13, 2016, p. 4300-4302, DOI : 10.1002/anie.201510678.

[44] COPÉRET C., COMAS-VIVES A., CONLEY M.P., ESTES D.P., FEDOROV A., MOUGEL V., NAGAE H., NÚÑEZ-ZARUR F. et ZHIZHKO P.A., « Surface organometallic and coordination chemistry toward single-site heterogeneous catalysts: Strategies, methods, structures, and activities », *Chemical Reviews*, vol. 116, n° 2, 2016, p. 323-421, DOI : 10.1021/acs.chemrev.5b00373.

[45] ALLOUCHE F., MOUGEL V., GRÜNING W. et COPÉRET C., « Synthesis and reactivity of a pentacoordinated thiolate-based imido-alkylidene W(VI) complexes », in H. OLIVIER-BOURBIGOU (dir.), *Oil & Gas Science and Technology. Revue d'IFP Énergies nouvelles*, vol. 71, n° 2, 2016, p. 22, DOI : 10.2516/ogst/2015036.