

Annuaire du Collège de France

122^e année

2021
2022

Résumé des cours et travaux



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

CHIMIE DES PROCESSUS BIOLOGIQUES

Marc Fontecave

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

La série de cours et séminaires « Chimie biologique : tendances en enzymologie (II) » est disponible, en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/chimie-biologique-tendances-en-enzymologie-ii>).

ENSEIGNEMENT

COURS - CHIMIE BIOLOGIQUE : TENDANCES EN ENZYMOLOGIE (II)

Introduction

L'enzymologie est la science des enzymes. Il s'agit d'une sous-classe de protéines, présentes en grand nombre dans les cellules vivantes, se comptant en centaines, et qui jouent un rôle central dans la chimie de la transformation de la matière vivante (métabolismes, catabolismes, biosynthèses, etc.) En effet, ce sont les catalyseurs des réactions biologiques : par l'accélération importante des vitesses de réaction qu'elles permettent, les enzymes rendent la cellule pleinement fonctionnelle et la vie possible.

Aujourd'hui, cette science est souvent considérée comme vieillissante. Ce qui est montré dans ce cours, c'est que cette idée est injuste et que les travaux des enzymologistes continuent à conduire à des découvertes étonnantes; nouveaux mécanismes réactionnels, nouveaux cofacteurs enzymatiques, aussi bien organiques qu'inorganiques, et

nouvelles enzymes. Ceci n'est pas étonnant si l'on considère qu'une part majoritaire du protéome n'a pas encore été étudiée à l'échelle moléculaire.

Ce cours sur la nouvelle enzymologie a commencé durant l'année académique 2020-2021. Il se poursuit en 2021-2022, avec la présentation d'autres exemples d'avancées dans la compréhension des structures et des mécanismes de systèmes enzymatiques complexes et dans la découverte de nouvelles enzymes.

Cours 1 - Enzymes suicides

Le premier cours porte sur la question des enzymes suicides, définies comme des enzymes qui deviennent inactives après un seul cycle catalytique parce qu'elles consomment un cofacteur ou transforment un acide aminé, dans une forme de cannibalisation du système. Ce concept est évidemment intrigant et contre-intuitif puisque, pour assurer de façon continue cette activité, la cellule est obligée de se débarrasser des enzymes dégradées et de synthétiser à nouveau le système enzymatique pour la production, chaque fois, d'un équivalent de produit. Ce n'est pas ce qu'on attend d'une économie cellulaire parfaitement maîtrisée. C'est pour cette raison que les exemples déclarés d'enzymes suicides sont régulièrement réétudiés dans le but de confirmer ou non ce caractère très particulier. Le premier exemple, historique, est celui de la O6-méthylguanine-DNA méthyltransferase (Ada), une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN (déméthylation de bases nucléiques méthylées). Pour réaliser son activité, Ada transfère le groupement méthyle de la base sur une cystéine du site actif de façon irréversible. Ainsi méthylée, la cystéine n'est plus active et l'enzyme est incapable de déméthyliser d'autres bases nucléiques. De façon intéressante, on trouve des exemples d'enzymes suicides dans les réactions de sulfuration. C'est le cas de la thiamine thiazole synthase (THI4p) qui consomme le soufre d'une cystéine de la protéine, la transformant en déhydroalanine et la rendant ensuite inactive, pour synthétiser le thiazole, un précurseur de la thiamine, une vitamine. Le même type de mécanisme (utilisation de l'atome de soufre d'une cystéine de l'enzyme) est mis en avant pour la biosynthèse du *nicotinic acid adenine dinucleotide*, le cofacteur organique de la lactate racémase. Un autre mécanisme est impliqué dans le cas aussi de plusieurs enzymes fer-soufre qui dégradent leur propre cluster fer-soufre essentiel, rendu ainsi inactif après un cycle catalytique, en utilisant les atomes de soufre de ce cluster dans la biosynthèse de la biotine (*biotin synthase*) et de l'acide lipoiqque (*lipoate synthase*).

Cours 2 et 3 - Biosynthèse de l'ADN : nouvelles ribonucléotide réductases (I-II)

Les cours 2 et 3 décrivent les découvertes successives de nouvelles classes de ribonucléotide réductases (RNR). Ces enzymes sont essentielles dans tous les organismes vivants car elles assurent la biosynthèse des désoxyribonucléotides, les précurseurs de l'ADN, et donc la synthèse et la réplication de l'ADN. La réaction enzymatique, la

réduction des ribonucléotides en désoxyribonucléotides, est une réaction très particulière utilisant des radicaux protéiques, tyrosinyles, cystéinyles ou dihydroxyphenylalanyles, pour activer le substrat. Toute l'originalité de cette chimie réside dans la variété des mécanismes que la nature a découverts et mis en place pour synthétiser et contrôler ces radicaux très réactifs. En particulier, cette synthèse implique une oxydation de l'acide aminé, l'oxydant étant de l'oxygène de l'air dans les organismes anaérobies, la S-adenosylméthionine dans les organismes anaérobies et la vitamine B12 dans certains organismes. Les cinq familles de RNR, quatre d'entre elles utilisant des centres métalliques pour la synthèse des radicaux, à base de fer ou de manganèse, sont décrites aussi bien du point de vue de leur structure moléculaire que du mécanisme mis en œuvre pour former les radicaux et réduire les ribonucléotides.

Cours 4 - Photoenzymes : soleil et biocatalyse

Dans le quatrième cours, on présente les photoenzymes, une classe d'enzymes qui dépendent de la lumière pour fonctionner. Plus spécifiquement, elles catalysent une réaction donnée uniquement en présence d'un flux continu de photons dont l'absorption par des cofacteurs appropriés crée, à chaque cycle catalytique, des intermédiaires réactionnels responsables de la transformation réalisée par l'enzyme. Par exemple, les DNA photolyases, essentielles pour la réparation de l'ADN, utilisent des flavines ou des analogues de flavines comme chromophores. Douées d'absorption de lumière solaire, ces flavines excitées possèdent des réactivités remarquables (oxydantes et/ou réductrices) permettant de transformer des molécules comme des dimères de thymine, des modifications fréquemment formées dans l'ADN sous l'effet de divers stress que l'enzyme, la photolyase, répare donc. Un autre exemple fascinant est la *fatty acid decarboxylase*, une enzyme qui transforme par décarboxylation, des acides gras en hydrocarbures, en présence de lumière, grâce, ici encore, à un chromophore de type flavinique. Cette enzyme est déjà utilisée dans des applications biotechnologiques intéressantes : synthèse de biocarburants, séparation d'acides gras insaturés... Tous ces systèmes sont présentés du point de vue de leur structure et de leurs mécanismes chimiques.

Cours 5 et 6 - Flavines : des cofacteurs biologiques polymorphes (I-II)

Les flavines sont des cofacteurs enzymatiques rédox connus depuis très longtemps, découverts dès le début de l'histoire de l'enzymologie comme jouant des rôles essentiels dans toute une série d'enzymes : enzymes de transfert d'électrons, oxydases, monooxygénases... Ces molécules sont toutes constituées d'un cœur isoalloxazine et varient en fonction des substituants présents sur ce cycle. Pendant longtemps cette famille était limitée essentiellement à trois familles : la riboflavine, la flavine mononucléotide (FMN) et la flavine adénine dinucléotide (FAD). Les cours 5 et 6 s'attachent à décrire les récentes découvertes montrant une bien plus grande variété de ces flavines, notamment grâce à la possibilité d'introduire des substituants sur la

position N5 du cycle isoalloxazine. Par exemple, une flavine N5-oxyde est présente dans de nombreuses enzymes bactériennes catalysant des oxydations (dans la biosynthèse de l'entéroïne, un antibiotique, dans la dégradation de l'uracile ou la dégradation de l'hexachlorobenzène, un toxique de l'environnement, etc.). Par ailleurs, une nouvelle chimie naturelle de décarboxylation a été mise en évidence impliquant l'intervention d'une flavine prénylée dans le site actif de ces décarboxylases nouvelles, comme dans le cas de la biosynthèse l'ubiquinone, la vitamine Q. Enfin, une flavine portant un groupement méthylène sur la position N5 est l'agent méthylant dans toute une série de nouvelles réactions de méthylation, catalysées par des méthylases originales (méthylation d'ARN de transfert par exemple). La biosynthèse de ces nouvelles flavines et leur réactivité chimique sont discutées.

SÉMINAIRES - CHIMIE BIOLOGIQUE : TENDANCES EN ENZYMOLOGIE (II)

Séminaire 1 - Déconstruction des sucres complexes : Peut-on encore découvrir de nouvelles enzymes au ^{xxi}e siècle ?

Bernard Henrissat (directeur de recherche émérite au CNRS, professeur, université technique du Danemark, Lyngby, Danemark)

C'est à Anselme Payen que l'on doit la découverte des enzymes au ^{xix}e siècle [1]. On lui doit également le terme de « cellulose » [2], l'existence d'enzymes dégradant la cellulose (cellulases) pouvait donc être imaginée dès cette époque. Les enzymes qui déconstruisent les glycoconjugués, oligo- et polysaccharides ont été caractérisées très tôt (par exemple invertase [3]) et le lysozyme fut la première enzyme dont la structure tridimensionnelle a été résolue par radiocristallographie [4]. Avec les progrès sur l'étude de leur mécanisme catalytique [5], le milieu du ^{xx}e siècle vit l'avènement (et certains de penser l'apogée) de l'enzymologie. Puis la découverte de nouvelles enzymes coupant les liaisons glycosidiques s'est accélérée (et banalisée) grâce aux progrès méthodologiques : biologie moléculaire et biologie structurale. La bioinformatique a ensuite contribué à proposer une nouvelle classification de ces enzymes fondée non plus sur leur substrat mais sur leur séquence [6], en corrélation à la fois avec la structure et avec le mécanisme catalytique [7], et précédant – heureusement – le déluge de séquences provenant du séquençage des génomes. Ces développements ont permis de rationaliser les efforts de recherche dans le domaine et ont accompagné l'application de ces enzymes dans de nombreux domaines : agroalimentaire, papeterie, santé, biotechnologie, biocarburants et chimie verte.

Après plus d'un siècle de découvertes et le passage à l'ère post-génomique, il est légitime de se poser la question du potentiel de découverte de ce champ de recherche à l'histoire particulièrement riche. Ce séminaire a montré que, étonnamment, malgré les progrès du passé l'étude des enzymes catalysant la coupure des liaisons glycosidiques constitue toujours un champ particulièrement fertile au ^{xxi}e siècle, avec la découverte régulière de nouvelles familles, de nouveaux substrats et de nouvelles

réactions. Au lieu de plafonner, le nombre de nouvelles découvertes continue d'augmenter *sans montrer de signe d'essoufflement*, révélant peu à peu l'importance insoupçonnée des sucres complexes dans l'ensemble de la biosphère. Nous discuterons des dernières méthodes mises au point pour explorer la diversité fonctionnelle de ces enzymes ainsi que les raisons intrinsèques qui sous-tendent cette diversité.

Références

- [1] Payen A. et Persoz J.F., « Mémoire sur la diastase, les principaux produits de ses réactions et leurs applications aux arts industriels », *Annales de chimie et de physique*, vol. 53, 1833, p. 73-92.
- [2] Payen A., « Mémoire sur la composition du tissu propre des plantes et du ligneux », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, vol. 7, 1838, p. 1052-1056.
- [3] O'Sullivan C. et Tompson F.W., « LX. - Invertase: A contribution to the history of an enzyme or unorganised ferment », *Journal of the Chemical Society, Transactions*, vol. 57, 1890, p. 854-870, <https://doi.org/10.1039/CT8905700834>.
- [4] Blake C.C., Fenn R.H., North A.C., Phillips D.C. et Poljak R.J., « Structure of lysozyme. A Fourier map of the electron density at 6 angstrom resolution obtained by X-ray diffraction », *Nature*, vol. 196, 1962, p. 1173-1176, <https://doi.org/10.1038/1961173a0>.
- [5] Koshland D.E., « Stereochemistry and the mechanism of enzymatic reactions », *Biological Reviews*, vol. 28, 1953, p. 416-436, <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1953.tb01386.x>.
- [6] Henrissat B., « A classification of glycosyl hydrolases based on amino acid sequence similarities », *Biochemical Journal*, vol. 280, n° 2, 1991, p. 309-316, <https://doi.org/10.1042/bj2800309>.
- [7] Davies G. et Henrissat B., « The structures and mechanisms of glycosyl hydrolases », *Structure*, vol. 3, n° 9, 1995, p. 853-859, [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(01\)00220-9](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(01)00220-9).

Séminaire 2 - Quand l'enzymologie rencontre la chimie bio-inorganique : GcpE et LytB, des enzymes à centre [4Fe-4S] cibles pour le développement d'agents antibactériens

Myriam Seemann (directrice de recherche CNRS, Institut de chimie de Strasbourg, CNRS UMR 7177, université de Strasbourg, chimie biologique et applications thérapeutiques, Strasbourg)

Les antibiotiques permettent de sauver des millions de vies chaque année. Cependant, certaines bactéries sont devenues résistantes voire multi-résistantes à ces médicaments et il existe déjà des infections impossibles à traiter avec l'arsenal thérapeutique actuel. Dans ce contexte de menace très sérieuse pour la santé, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié en 2017 une liste de bactéries classées selon l'urgence avec laquelle il faut trouver de nouvelles solutions pour les éradiquer. Pour ne pas tomber dans une « ère post-antibiotique » où les infections courantes redeviennent mortelles, il est donc urgent d'identifier de nouveaux médicaments agissant sur de nouvelles cibles. Parmi les enzymes à explorer pour combattre les microorganismes, se trouvent les enzymes instables et difficiles à isoler

dont certaines métalloenzymes qui n'ont pu être découvertes auparavant faute de connaissances et de technologies permettant de les caractériser.

GcpE (aussi appelée « IspG ») et LytB (ou « IspH ») sont des enzymes sensibles à l'oxygène qui sont indispensables à la survie de la plupart des bactéries comme *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (responsables de maladies nosocomiales) et *Mycobacterium tuberculosis* (agent de la tuberculose). Ces deux enzymes sont absentes chez l'être humain et catalysent les deux dernières étapes de la voie du méthylérythritol phosphate, produisant le diphosphate d'isopentényle (IPP) et le diphosphate de diméthylallyle (DMAPP) qui sont les précurseurs indispensables à la synthèse des terpénoïdes. GcpE et LytB catalysent des réactions non conventionnelles à l'aide d'un centre $[4\text{Fe-4S}]2+$ qui est impliqué dans un transfert de deux électrons et une élimination d'eau. Ces réactions mettant en jeu des intermédiaires bio-inorganiques voire bio-inorganométalliques sont une source d'inspiration pour le développement de nouvelles stratégies antibactériennes. Ce séminaire a parcouru la découverte, la caractérisation et les percées réalisées dans l'élucidation du mécanisme catalytique de ces enzymes ainsi que l'exploitation des premiers résultats pour concevoir de nouveaux inhibiteurs très efficaces.

Références

- [1] World Health Organization, « Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis », 2017.
- [2] Ahrens-Botzong A., Janthawornpong K., Wolny J.A., Ngouamegne Tambou E., Rohmer M., Krasutsky S., Poulter C.D., Schünemann V. et Seemann M., « Biosynthesis of isoprene units: mössbauer spectroscopy of substrate and inhibitor binding to the $[4\text{Fe-4S}]$ cluster of the LytB/IspH enzyme », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, n° 50, 2011, p. 11976-11979, <https://doi.org/10.1002/anie.201104562>.
- [3] Janthawornpong K., Krasutsky S., Chaignon P., Rohmer M., Poulter C.D. et Seemann M., « Inhibition of IspH, a $[4\text{Fe-4S}]2+$ enzyme involved in the biosynthesis of isoprenoids via the methylerythritol phosphate pathway », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 135, 2013, p. 1816-1822, <https://doi.org/10.1021/ja309557s>.
- [4] Wang W. et Oldfield E., « Bioorganometallic chemistry with IspG and IspH: Structure, function, and inhibition of the $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ proteins involved in isoprenoid biosynthesis », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 53, n° 17, 2014, p. 4294-4310, <https://doi.org/10.1002/anie.201306712>.
- [5] Faus I., Reinhard A., Rackwitz S., Wolny J.A., Schlage K., Wille H.C., Chumakov A., Krasutsky S., Chaignon P., Poulter C.D., Seemann M. et Schünemann V., « Isoprenoid biosynthesis in pathogenic bacteria: Nuclear resonance vibrational spectroscopy provides insight into the unusual $[4\text{Fe-4S}]$ cluster of the *E. coli* LytB/IspH protein », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 54, n° 43, 2015, p. 12584-12587, <https://doi.org/10.1002/ange.201502494>.
- [6] Borel F., Barbier E., Krasutsky S., Janthawornpong K., Chaignon P., Poulter C.D., Ferrer J.-L. et Seemann M., « Further insight into crystal structures of *Escherichia coli* IspH/LytB in complex with two potent inhibitors of the MEP pathway: A starting point for rational design of new antimicrobials », *ChemBioChem*, vol. 18, 2017, p. 2137-2144, <https://doi.org/10.1002/cbic.201700363>.

[7] Chaignon P., Petit B.E., Vincent B., Allouche L. et Seemann M., « Methylerythritol phosphate pathway: Enzymatic evidence for a rotation in the LytB/IspH-catalyzed reaction », *Chemistry A European Journal*, vol. 26, n° 5, 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201904676>.

Séminaire 3 - L'oxygène moléculaire, la S-Adénosylméthionine et le Fer : une association vitale

Mohamed Atta (directeur de recherche CEA Paris-Saclay, Laboratoire de chimie et biologie des métaux, UMR 5249, CEA/CNRS/UGA, CEA-Grenoble)

Il y a maintenant plus de soixante ans, des scientifiques ont identifié des micro-organismes capables d'oxyder des alcanes et d'autres hydrocarbures, dont le méthane [1]. Depuis, nombre de ces microorganismes ont été découverts [2] et les différentes métalloenzymes (qui sont responsables de l'activation de ces liaisons C-H) présentes chez ces microorganismes ont été amplement étudiées [3]. Ces enzymes ont la capacité de réaliser des réactions d'oxydation par activation réductrice du dioxygène ou de la S-Adénosylméthionine (SAM) dans des conditions très douces (pressions atmosphériques, température ambiante, en milieu aqueux), grâce à la présence d'un centre métallique dans leur site actif. En revanche, des ombres planent encore sur leur mécanisme de fonctionnement, mais le développement de méthodes de spectroscopie de plus en plus avancées (Raman, Mössbauer, RPE, dichroïsme circulaire magnétique, cristallographie des protéines) nous permet d'apporter progressivement des réponses aux questions qui sont restées en suspens.

Dans le cadre de ce cycle de séminaires, le contenu de ma présentation a concerné l'activation catalytique des liaisons C-H par des métalloenzymes à Fer. Il s'agit d'un thème central en chimie bio-inorganique et deux grandes familles d'enzymes ont été abordées. Les enzymes appartenant à la famille des Radical-SAM dont l'espèce active est produite par la réduction monoélectronique de la S-Adénosylméthionine catalysée par un centre [4Fe-4S]. Les enzymes appartenant à la famille des protéines contenant un centre binucléaire de fer non héminique dont l'espèce oxydante provient de l'activation réductrice de l'oxygène par le centre métallique. Pour les deux familles d'enzyme un focus a été mis sur les enzymes catalysant des réactions sur des substrats de type tRNA ou protéine [4,7].

Références

- [1] Higgins I.J., Best D.J., Hammond R.C. et Scott D., « Methane-oxidizing microorganisms ». *Microbiological Reviews*, vol. 45, 1981, p. 556-590, <https://doi.org/10.1128/2Fmr.45.4.556-590.1981>.
- [2] Kelly D.P., Anthony C. et Murrell J.C., « Insights into the obligate methanotroph *Methylococcus capsulatus* », *Trends in Microbiology*, vol. 13, n° 5, 2005, p. 195-198, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2005.03.003>.
- [3] Merckx M., Kopp D.A., Sazinsky M.H., Blazyk J.L., Müller J. et Lippard S.J., « Dioxygen activation and methane hydroxylation by soluble methane monooxygenase: A tale of two irons and three proteins », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 40, n° 15, 2001,

p. 2782-2807, [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010803\)40:15%3C2782::AID-ANIE-2782%3E3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010803)40:15%3C2782::AID-ANIE-2782%3E3.0.CO;2-P).

[4] Atta M., Mulliez E., Arragain S., Forouhar F., Hunt J.F. et Fontecave M., « S-adenosylmethionine-dependent radical-based modification of biological macromolecules », *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 20, n° 6, 2010, p. 684-692, <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2010.09.009>.

[5] Fontecave M., Atta M. et Mulliez E., « S-adenosylmethionine: nothing goes to waste », *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 29, n° 5, 2004, p. 243-249, <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2004.03.007>.

[6] Mathevon C., Pierrel F., Oddou J.-L., Garcia-Serres R., Blondin G., Latour J.-M., Ménage S., Gambarelli S., Fontecave M. et Atta M., « tRNA-modifying MiaE protein from *Salmonella typhimurium* is a nonheme diiron monooxygenase », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, n° 33, 2007, p. 13295-13300, <https://doi.org/10.1073/pnas.0704338104>.

[7] Atta M., Arragain S., Fontecave M., Mulliez E., Hunt J.F., Luff J.D. et Forouhar F., « The methylthiolation reaction mediated by the Radical-SAM enzymes », *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1824, n° 11, 2012, p. 1223-1230, <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.11.007>.

Séminaire 4 - Solar-driven water oxidation in biology: the energy input for life

William Rutherford (professeur, Chair of biochemistry of solar energy, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni, directeur de recherche CNRS)

Séminaire 5 - Chimie radicalaire et cofacteurs organométalliques : études de cas de l'hydrogénase à FeFe et de la nitrogénase

Yvain Nicolet (chercheur CEA, Institut de biologie structurale, Grenoble)

Les métaux de transition sont des éléments indispensables aux organismes vivants parce qu'ils confèrent aux enzymes qui les utilisent, des propriétés catalytiques nouvelles difficilement accessibles, voire impossibles par la chimie organique. C'est pourquoi on les retrouve au cœur des réactions clés du vivant et notamment dans le métabolisme énergétique. De même, les métaux de transitions sont indispensables au métabolisme des gaz (H_2 , CO_2 , N_2) par les microorganismes [1] et les cofacteurs inorganiques qui servent de site actif à ces enzymes (hydrogénase, monoxyde de carbone déshydrogénase ou nitrogénase) ont suggéré, de par leur ressemblance avec la structure d'un certain nombre de minéraux, une origine minérale du vivant par catalyse de surface qui aurait progressivement été intégrée dans des peptides [2]. Aujourd'hui, ces centres métalliques sont intégrés au sein d'enzymes élaborées grâce à l'intervention combinée de protéines regroupées au sein de machineries d'assemblages spécifiques. Ainsi, dans le cas de l'hydrogénase à FeFe, au moins trois protéines sont nécessaires à la production et l'insertion d'un centre binucléaire de fer appelé $[2Fe]_H$ contenant des molécules de monoxyde de carbone, des ions cyanure et une molécule d'azadithiolate [3]. Dans le cas de la nitrogénase, le site actif correspond à un centre $[Fe_7S_9CMo]$ lié à une molécule de *R*-homocitrates. Il ne faut pas

moins de 12 protéines de la machinerie Nif pour produire ce centre métallique complexe et l'insérer dans l'enzyme [4].

Parmi les protéines de ces machineries, on retrouve des enzymes appelées communément « protéines à radical SAM » parce qu'elles utilisent la *S*-adénosyl-L-méthionine (SAM) pour catalyser des réactions radicalaires souvent complexes et sans équivalent en chimie polaire à deux électrons. Ces enzymes utilisent la réduction d'un centre $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ pour cliver la SAM et générer transitoirement une espèce radicalaire 5'-deoxyadénosyl hautement réactive qui va, à son tour, déclencher la réaction radicalaire [5].

Dans le cas de l'assemblage du site actif de l'hydrogénase à FeFe, les protéines HydG et HydE sont membres de cette superfamille de protéines. HydG utilise la L-tyrosine comme substrat pour produire, grâce à un mécanisme complexe, les ligands CO et CN sous la forme d'un précurseur appelé « complexe-B » et correspondant à une espèce L-cystéine- $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CO})_2\text{CN}$ [6]. Cette dernière va alors servir de substrat à la protéine HydE, elle aussi membre de la famille de protéines à radical SAM, pour poursuivre sa transformation vers le composé $[\text{2Fe}]_{\text{H}}$ [7, 8]. Dans le cas de la nitrogénase, la protéine NifB, elle aussi membre des protéines à radical SAM est l'enzyme clé du processus puisqu'elle va catalyser, grâce à la chimie radicalaire, la fusion de deux centres $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$, combinée à l'insertion d'un ion carbure et d'un ion sulfure pour produire un centre $[\text{Fe}_8\text{S}_9\text{C}]$ appelé « NifB-co » et précurseur du site actif de la nitrogénase. Les récents résultats structuraux ont permis de mieux comprendre les différentes étapes de cette réaction [9, 10]. Le séminaire a présenté ces travaux, ainsi que nos derniers résultats sur les relations structure-fonction de ces enzymes.

Références

- [1] Fontecilla-Camps J.C., Amara P., Cavazza C., Nicolet Y. et Volbeda A., « Structure-function relationships of anaerobic gas-processing metalloenzymes », *Nature*, vol. 460, 2009, p. 814-822, <https://doi.org/10.1038/nature08299>.
- [2] Wachtershauser G., « Before enzymes and templates: Theory of surface metabolism », *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, vol. 52, 1988, p. 452-484, <https://doi.org/10.1128/mr.52.4.452-484.1988>.
- [3] Britt R.D., Rao G. et Tao L., « Biosynthesis of the catalytic H-cluster of [FeFe] hydrogenase: The roles of the Fe-S maturase proteins HydE, HydF, and HydG », *Chemical Science*, vol. 11, n° 38, 2020, p. 10313-10323, <https://doi.org/10.1039/D0SC04216A>.
- [4] Buren S., Jimenez-Vicente E., Echavarri-Erasun C. et Rubio L.M., « Biosynthesis of nitrogenase cofactors », *Chemical Reviews*, vol. 120, 2020, p. 4921-4968, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00489>.
- [5] Broderick J.B., Duffus B.R., Duschene K.S. et Shepard E.M., « Radical *S*-adenosylmethionine enzymes », *Chemical Reviews*, vol. 114, 2014, p. 4229-4317, <https://doi.org/10.1021/cr4004709>.
- [6] Rao G., Tao L., Suess D.L.M. et Britt R.D.A., « $[\text{4Fe-4S}]\text{-Fe}(\text{CO})(\text{CN})\text{-L-cysteine}$ intermediate is the first organometallic precursor in [FeFe] hydrogenase H-cluster bioassembly », *Nature Chemistry*, vol. 10, 2018, p. 555-560, <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0026-7>.

- [7] Tao L., Pattenaude S.A., Joshi S., Begley T.P., Rauchfuss T.B. et Britt R.D., « Radical SAM enzyme HydE generates adenosylated Fe(I) intermediates en route to the [FeFe]-hydrogenase catalytic H-cluster », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 142, n° 24, 2020, p. 10841-10848, <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03802>.
- [8] Rohac R., Martin L., Liu L., Basu D., Tao L., Britt R.D., Rauchfuss T.B. et Nicolet Y., « Crystal structure of the [FeFe]-hydrogenase maturase HydE bound to Complex-B », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 143, n° 22, 2021, p. 8499-8508, <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03367>.
- [9] Fajardo A.S., Legrand P., Payá-Tormo L., Martin L., Pellicer Martinez M.T., Echavarri-Erasun C., Vernède X., Rubio L.M. et Nicolet Y., « Structural insights into the mechanism of the Radical SAM carbide synthase NifB, a key nitrogenase cofactor maturing enzyme », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 142, n° 25, 2020, p. 11006-11012, <https://doi.org/10.1021/jacs.0c02243>.
- [10] Jenner L.P., Cherrier M.V., Amara P., Rubio L.M. et Nicolet Y., « An unexpected P-cluster like intermediate en route to the nitrogenase FeMo-co », *Chemical Science*, vol. 12, 2021, p. 5269-5274, <https://doi.org/10.1039/D1SC00289A>.

Séminaire 6 - La flavine et l'obsession rédox : découverte d'une nouvelle fonction dans l'enzymologie des acides nucléiques

Djemel Hamdane (chargé de recherches CNRS/Collège de France, Paris)

La diversité fonctionnelle des enzymes à flavine est étonnante et reflète la polyvalence chimique du coenzyme flavine. Avec environ 1 % du génome codant pour des flavoprotéines, les flavines sont au cœur d'une pléthore de réactions impactant tous les domaines de la biologie [1]. Des générations d'enzymologistes se sont émerveillées de l'étonnante diversité des réactions catalysées par les flavoenzymes, pour la plupart dépendantes d'une chimie rédox, telles que des réactions de déshydrogénation, d'oxydation, de monooxygénation, d'halogénéation et de réduction (par exemple des disulfures et divers types de double liaison) [2]. Depuis la découverte de la première enzyme contenant de la flavine par Otto Warburg dans les années 1930 [3], le nombre d'enzymes « jaunes » n'a cessé d'augmenter au cours des 20 à 30 dernières années, en raison des progrès dans le clonage moléculaire et le séquençage des génomes [1]. Dans ce sens, le domaine de la flavoenzymologie a récemment connu un changement radical, avec la découverte d'une série d'enzymes qui, bien qu'elles soient chimiquement et biologiquement diverses, partagent une caractéristique commune : elles fonctionnent par la formation d'intermédiaires qui impliquent une flavine covalente [4, 5]. Leur découverte ravive l'intérêt pour les mécanismes des flavoenzymes, avec la révélation de nouveaux paradigmes et concepts en chimie et enzymologie des flavines. Leurs rôles dans le métabolisme cellulaire, la possibilité de les exploiter comme cibles pour des inhibiteurs basés sur des mécanismes et leur potentiel en biocatalyse restent à découvrir et à explorer pour la plupart. Ce séminaire sera l'occasion d'exposer nos récentes découvertes sur des enzymes impliquées dans le métabolisme des nucléotides et nucléosides et fonctionnant avec une chimie covalente « flavinique » [6, 7, 8]. L'existence de ces types de réaction doit dorénavant être considérée, par exemple, dans la caractérisation des voies métaboliques et

biosynthétiques qui impliquent des flavoprotéines putatives, ou lorsque des enzymes sont recherchées pour effectuer des biotransformations d'importance biotechnologique. Ainsi, les réactions covalentes non canoniques par les flavines apparaissent comme un nouveau concept en enzymologie et en biochimie fondamentale.

Références

- [1] Macheroux P., Kappes B. et Ealick S.E., « Flavogenomics - a genomic and structural view of flavin-dependent proteins », *The FEBS Journal*, vol. 278, n° 15, 2011, p. 2625-2634, <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08202.x>.
- [2] Walsh C.T. et Wenciewicz T.A., « Flavoenzymes: Versatile catalysts in biosynthetic pathways », *Natural Product Reports*, vol. 30, n° 1, 2013, p. 175-200, <https://doi.org/10.1039/C2NP20069D>.
- [3] Warburg O. et Christian W., « The new oxidation enzyme », *Naturwissenschaften*, vol. 20, 1932, p. 980-981.
- [4] Mishanina T.V., Yu L., Karunaratne K., Mondal D., Corcoran J.M., Choi M.A. et Kohen A., « An unprecedented mechanism of nucleotide methylation in organisms containing thyX », *Science*, vol. 351, 2016, p. 507-510, <https://doi.org/10.1126/science.aad0300>.
- [5] Piano V., Palfey B.A. and Mattevi A., « Flavins as covalent catalysts: New mechanisms emerge », *Trends Biochemical Sciences*, vol. 42, n° 6, p. 457-469, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.02.005>.
- [6] Hamdane D., Argentini M., Cornu D., Golinelli-Pimpaneau B. et Fontecave M., « FAD/folate-dependent tRNA methyltransferase: Flavin as a new methyl-transfer agent », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, n° 48, 2012, p. 19739-19745, <https://doi.org/10.1021/ja308145p>.
- [7] Bou-Nader C., Cornu D., Guérineau V., Fogeron T., Fontecave M. et Hamdane D., « Enzyme activation with a synthetic catalytic co-enzyme intermediate: Nucleotide methylation by flavoenzymes », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 56, 2017, p. 12523-12527, <https://doi.org/10.1002/anie.201706219>.
- [8] Bou-Nader C., Stull F.W., Pecqueur L., Simon P., Guérineau V., Royant A., Fontecave M., Lombard M., Palfey B.A. et Hamdane D., « An enzymatic activation of formaldehyde for nucleotide methylation », *Nature Communications*, vol. 12, 2021, p. 4542-4550, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24756-8>.

COLLOQUE - LA CHIMIE BIOINORGANIQUE À PARIS

Le 8 mars 2022

La chimie bioinorganique est l'étude des ions métalliques présents dans les systèmes vivants. Le fonctionnement cellulaire dépend d'une multitude d'ions métalliques (fer, zinc, cuivre, nickel, cobalt, etc.) qui jouent un rôle essentiel dans de grandes fonctions vitales : respiration, photosynthèse, réplication de l'ADN, expression génétique, réactions de biosynthèse et réactions métaboliques. En particulier, des métalloenzymes catalysent des réactions fascinantes d'activation de petites molécules comme l'azote, l'eau, l'hydrogène, l'oxygène et le dioxyde de carbone. La compréhension de la structure et du mécanisme des sites actifs métalliques au sein de ces enzymes fascine le chimiste depuis longtemps, lui ouvrant des perspectives inédites

de découvertes de nouveaux catalyseurs, enzymatiques ou bioinspirés. L'objet de ce colloque est de rassembler les forces vives de ce domaine présentes dans les centres universitaires de l'Île-de-France.

Programme :

- Marc Fontecave (professeur du Collège de France) : « Introduction » ;
- Ally Aukauloo (ICMMO, université Paris-Saclay/CEA Saclay), « En route vers la photosynthèse artificielle... » ;
- O. Reinaud (Laboratoire de chimie et biochimie, UMR 8601, CNRS/université de Paris), « Une cavité biomimétique, un ion métallique et de l'eau : un trilogue plein de surprises » ;
- E. Anxolabéhère-Mallart (Laboratoire d'électrochimie moléculaire, UMR 7591, université de Paris), « Activation réductrice électrochimique du dioxygène par des complexes métalliques bioinspirés » ;
- G. Gasser (Chimie ParisTech, Université PSL, CNRS, Institute of chemistry for life and health sciences, Laboratory for inorganic chemical biology), « Complexes métalliques comme agents pour le diagnostic et la thérapie » ;
- M. Salmain (Sorbonne Université, CNRS, Institut parisien de chimie moléculaire), « Complexes semi-sandwich d'iridium à ligand cyclométallé : vers la compréhension de leur mécanisme d'action cytotoxique » ;
- B. d'Autréaux (Institute for integrative biology of the cell, UMR 9198, université Paris-Saclay, CNRS/CEA Paris-Saclay), « Nouvelles avancées sur le front des maladies causées par un défaut de biosynthèse des centres fer-soufre, le cas de l'ataxie de Friedreich » ;
- R. Rodriguez (CNRS, UMR 3666/Institut Curie), « Régulation de la plasticité cellulaire par les métaux du bloc d » ;
- C. Policar (Laboratoire des biomolécules, École normale supérieure/PSL University/Sorbonne Université/CNRS), « Complexes métalliques et environnements biologiques : un nouvel espace pour la chimie inorganique » ;
- Marc Fontecave (professeur du Collège de France) : « Conclusion » .

RECHERCHE

Le laboratoire de chimie des processus biologiques développe des recherches à l'interface de la chimie et la biologie. Plus spécifiquement, il étudie des systèmes enzymatiques complexes impliqués dans des voies métaboliques et biosynthétiques, comme la modification des ARN ou la biosynthèse de l'ubiquinone, dont il caractérise la structure et les mécanismes. Il s'intéresse également à certaines métalloenzymes du

métabolisme bioénergétique comme les hydrogénases, qui catalysent la réduction de l'eau en hydrogène avec une remarquable efficacité et qui sont considérés comme des biocatalyseurs potentiels pour une utilisation dans des dispositifs électrochimiques de stockage d'énergie (bioélectrodes pour électrolyseurs et piles à combustible). Enfin, les questions de la catalyse pour le stockage d'énergie sont traitées par des approches multiples en chimie de synthèse et en électrochimie, qui combinent chimie moléculaire bioinspirée, enzymes artificielles, chimie du solide et chimie hybride (associant des éléments moléculaires à des éléments solides). De nouveaux catalyseurs sont mis au point aussi bien pour l'oxydation de l'eau (catalyseurs pour l'anode des électrolyseurs), la réduction (catalyseurs pour la cathode des électrolyseurs) des protons en hydrogène et du dioxyde de carbone en composés organiques d'intérêt économique, notamment les hydrocarbures comme l'éthylène ou les alcools comme l'éthanol. Cette recherche passe par la mise au point de dispositifs technologiques appropriés (cellules en flux et électrodes à diffusion de gaz, notamment).

CATALYSE ET STOCKAGE D'ÉNERGIE

Au cours des dernières années le laboratoire a renforcé ses efforts dans le développement de catalyseurs solides pour l'électrolyse du CO_2 . Cela s'est traduit par les approches suivantes :

- hétérogénéisation de catalyseurs moléculaires (en particulier bioinspirés) par fixation sur des supports conducteurs solides pour réaliser des électrodes fonctionnelles. C'est ce qui a été fait récemment à travers la mise au point par le laboratoire de stratégies originales d'hétérogénéisation : (i) fixation de complexes moléculaires (complexes de rhénium et de rhodium ou de polyoxométallates) dans les pores de matériaux poreux (*Metal-Organic Frameworks* ou MOF); (ii) fixation de catalyseurs moléculaires fonctionnalisés sur des nanotubes de carbone; (iii) couplage d'entités catalytiques et d'entités photosensibilisatrices (porphyrines) au sein de MOF. La réactivité de ces systèmes est en général étudiée dans des conditions électrochimiques (l'énergie est d'origine électrique) mais dans certains cas aussi dans des conditions photochimiques (l'énergie est apportée par la lumière). Les études expérimentales sont couplées à des approches théoriques permettant de décortiquer les mécanismes d'activation du CO_2 ;
- développement de catalyseurs solides anodiques, à base de Ni et de Fe, pour l'oxydation de l'eau, minimisant les surtensions;
- développement de catalyseurs solides, mono-métalliques ou polymétalliques (Zn-Cu ou Zn-Ag), le plus souvent à base de cuivre, parfois associés à des entités moléculaires modifiant la surface du matériau cathodique pour l'électroréduction du CO_2 en monoxyde de carbone CO ou en acide formique HCOOH ;

- développement de catalyseurs et de cellules électrolytiques pour l'électroréduction du CO en éthylène avec de grandes sélectivités. L'éthylène est un produit particulièrement recherché dans l'industrie.

ENZYMES DE MODIFICATION DES ARN

La structure d'enzymes en complexe avec des substrats macromoléculaires (protéines, ADN, ARN, etc.) et la compréhension de leurs mécanismes de reconnaissance et d'action constituent encore aujourd'hui de formidables défis de la chimie biologique. Nous nous intéressons plus particulièrement aux enzymes de modification des ARN de transfert qui jouent un rôle capital dans la traduction de l'information génétique. Plus particulièrement nous étudions deux classes d'enzymes : les enzymes fer-soufre et les flavoenzymes. Dans le premier cas, nous avons mis en avant l'importance de clusters fer-soufre 4Fe-4S pour des réactions de sulfuration d'ARN de transfert et démontré un nouveau mécanisme de sulfuration de nucléosides impliquant la formation d'un intermédiaire 4Fe-5S. Dans le second cas, nous étudions notamment la capacité des cofacteurs flaviniques à catalyser des réactions de méthylation de nucléotides par des mécanismes inédits impliquant des intermédiaires méthylène-flavines. Nous étudions également les dihydrouridine synthases, des flavoenzymes catalysant des réductions de nucléosides.

ENZYMES DE LA BIOSYNTHÈSE DE L'UBIQUINONE

L'ubiquinone est un cofacteur essentiel de la bioénergétique. Pourtant sa biosynthèse est encore mal connue en dépit du fait qu'elle constitue un véritable défi chimique en raison de la complexité de sa structure et de son insolubilité dans l'eau. Depuis plusieurs années nous nous intéressons au complexe multiprotéique et multi-enzymatique impliqué dans la biosynthèse de l'ubiquinone, dans le cadre d'un réseau de collaborations (université Grenoble Alpes et Institut Pasteur). Nous avons en particulier découvert et caractérisé de nouveaux acteurs protéiques impliqués dans la biosynthèse anaérobie de l'ubiquinone notamment des enzymes fer-soufre impliquées dans des réactions d'hydroxylation aromatique, ce qui soulève des questions inédites concernant les réactions d'hydroxylation biologiques en absence d'oxygène.

PUBLICATIONS

2021

Li Y., Gomez-Mingot M., Fogeron T. et Fontecave M., « Carbon dioxide reduction: A bioinspired catalysis approach », *Accounts of Chemical Research*, vol. 54, n° 23, 2021, p. 4250-4261, <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00461>.

Fontecave M. et Grand D., « Les scénarios énergétiques à l'épreuve du stockage des énergies intermittentes », *Comptes Rendus. Chimie*, vol. 24, n° 2, 2021, p. 331-350, <https://doi.org/10.5802/crchim.115>.

2022

Lamaison S., Wakerley D., Kracke F., Moore T., Zhou L., Lee D., Wang L., McKenzie H., Aviles Acosta J.E., Gregoire J.M., Duoss E.B., Baker S., Beck V., Spormann A., Fontecave M., Hahn C. et Jaramillo T.F., « Designing a Zn-Ag catalyst matrix and electrolyser system for CO₂ to CO and beyond », *Advanced Materials*, vol. 34, n° 1, 2022, art. e2103963, <https://doi.org/10.1002/adma.202103963>.

Wakerley D., Lamaison S., Wicks J., Clemens A., Feaster J., Corral D., Fontecave M., Duoss E., Baker S., Sargent E., Jaramillo T.F. et Hahn C., « Gas diffusion electrodes, reactor designs and key metrics of low-temperature CO₂ electrolyzers », *Nature Energy*, 2022, vol. 7, p. 130-143, <https://doi.org/10.1038/s41560-021-00973-9>.

Atta M. et Fontecave M., « [FeFe]-Hydrogenases: Structure, mechanism, and metallocluster biosynthesis », in J. Reedijk et K. Poeppelmeier (dir.), *Comprehensive Inorganic Chemistry III*, Amsterdam, Elsevier, à paraître.

Benseghir Y., Solé-Daura A., Mialane P., Marrot J., Dalecky L., Béchu S., Frégnaux M., Gomez-Mingot M., Fontecave M., Mellot-Drazniek C. et Dolbecq A., « Understanding the heterogeneous photocatalytic reduction of CO₂ with heterometallic molybdenum(V) phosphate polyoxometalates in aqueous media », *ACS Catalysis*, vol. 12, n° 1, 2022, p. 453-464, <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c04530>.

Dey S., Masero F., Brack E., Fontecave M. et Mougél V., « Electrocatalytic metal hydride generation using concerted proton electron transfer mediators », *Nature*, vol. 607, 2022, p. 499-506, <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04874-z>.

Peugeot A., Creissen C. E., Schreiber M.W. et Fontecave M., « From nickel foam to highly active NiFe-based oxygen evolution catalysts », *ChemElectroChem*, vol. 9, n° 6, 2022, art. e202200148, <https://doi.org/10.1002/celec.202200148>.

Creissen C.E., Rivera de la Cruz J.G., Karapinar D., Taverna D., Schreiber M.W. et Fontecave M., « Molecular inhibition for selective CO₂ conversion », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 61, n° 32, 2022, art. e202206279, <https://doi.org/10.1002/anie.202206279>.

Tran N.-H., Duong H.P., Rousse G., Zanna S., Schreiber M.W. et Fontecave M., « Selective ethylene production from CO₂ and CO reduction via engineering membrane electrode assembly with porous dendritic copper oxide », *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 14, n° 28, 2022, p. 31933-31941, <https://doi.org/10.1021/acsami.2c06068>.

Creissen C.E. et Fontecave M., « Keeping sight of copper in single-atom catalysts for electrochemical carbon dioxide reduction », *Nature Communications*, vol. 13, n° 1, 2022, p. 2280, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30027-x>.

Carpentier P., Fontecave M. et Atta M., « tRNA-monooxygenase Enzyme MiaE », in R.A. Scott (dir.), *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, première édition, 2022, p. 1-12, <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2819>.

Rivera de la Cruz J.G. et Fontecave M., « Electrochemical CO₂ reduction on Cu single atom catalyst and Cu nanoclusters: An *ab initio* approach », *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 26, 2022, <https://doi.org/10.1039/d2cp00887d>.

Duong H.P., Tran N.-H., Rousse G., Zanna S., Schreiber M.W. et Fontecave M., « Highly selective copper-based catalysts for electrochemical conversion of carbon monoxide to ethylene using a gas-fed flow electrolyzer », *ACS Catalysis*, vol. 12, n° 16, 2022, p. 10285-10293, <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c03143>.

Brégeon D., Pecqueur L., Toubdji S., Sudol C., Lombard M., Fontecave M., de Crécy-Lagard V., Motorin Y., Helm M. et Hamdane D., « Dihydrouridine in the transcriptome: new life for this Ancient RNA chemical modification », *ACS Chemical Biology*, vol. 17, n° 7, 2022, p. 1638-1657, <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00307>.

Solé-Daura A., Benseghir Y., Ha-Thi M.-H., Fontecave M., Mialane P., Dolbecq A. et Mellot-Draznieks C., « Origin of the boosting effect of polyoxometalates in photocatalysis: The case of CO₂ reduction by a Rh-containing metal-organic framework », *ACS Catalysis*, vol. 12, n° 15, 2022, p. 9244-9255, <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c02088>.

Grammatico D., Bagnall A.J., Riccardi L., Fontecave M., Su B.-L. et Billon L., « Heterogenised molecular catalysts for sustainable electrochemical CO₂ reduction », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 61, n° 38, 2022, art. e202206399, <https://doi.org/10.1002/anie.202206399>.

He N., Zhou J., Bimai O., Oltmanns J., Ravanat J.-L., Velours C., Schünemann V., Fontecave M. et Golinelli-Pimpaneau B., « A subclass of archaeal U8-tRNA sulfurases requires a [4Fe-4S] cluster for catalysis », *Nucleic Acids Research*, vol. 50, n° 22, 2022, p. 12969-12978, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1156>.

Benseghir Y., Solé-Daura A., Cairnie D.R., Robinson A.L., Duguet M., Mialane P., Gairola P., Gomez-Mingot M., Fontecave M., Iovan D., Bonnett B., Morris A.J., Dolbecq A. et Mellot-Draznieks C., « Unveiling the mechanism of the photocatalytic reduction of CO₂ to formate promoted by porphyrinic Zr-based metal-organic frameworks », *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 10, n° 35, 2022, p. 18103-18115, <https://doi.org/10.1039/D2TA04164B>.

Lamaison S., Wakerley D., Kracke F., Moore T., Zhou L., Lee D., Wang L., McKenzie H., Aviles Acosta J.E., Gregoire J.M., Duoss E.B., Baker S., Beck V., Spormann A., Fontecave M., Hahn C. et Jaramillo T.F., « Designing a Zn-Ag catalyst matrix and electrolyser system for CO₂ to CO and beyond », *Advanced Materials*, vol. 34, n° 1, 2022, art. 2103963, <https://doi.org/10.1002/adma.202103963>.