

## RECHERCHE

*Travaux réalisés par l'équipe « Biocatalyse » (Grenoble) dirigée par M. Fontecave.*

L'équipe, intitulée « Biocatalyse », animée par Marc Fontecave, fait partie du laboratoire de Chimie et biologie des métaux (UMR Université Joseph Fourier-CEA-CNRS n° 5249, directeur Stéphane Ménage) localisé sur le centre du CEA à Grenoble. Elle est constituée actuellement de neuf chercheurs et enseignants-chercheurs permanents (chercheurs CEA : V. Artero, M. Atta ; enseignant-chercheurs : M. Fontecave, C. Gerez ; chercheurs CNRS : E. Mulliez, S. Ollagnier-de-Choudens, F. Pierrel, M. Chavarot-Kerlidou, J. Willison) et de deux personnels ITA (N. Atta, J. Fize).

Étudiants en thèse : M. Bacchi, M.H. Chehade, A. Chan, T. Molle.

Post-Doc : P. Perche, E. Andreiadis, G. Berggren, U. Forsman, T. Simmons, P. Sindelar, B. Blanc.

On peut résumer l'ensemble des activités de l'équipe au cours de l'année 2012-2013 selon les deux axes de recherche suivants.

**A. Protéines fer-soufre : fonctions et maturation** (M. Fontecave, E. Mulliez, M. Atta, S. Ollagnier-de-Choudens, C. Gerez, T. Molle, P. Perche, G. Berggren, B. Blanc)

La famille d'enzymes fer-soufre, appelée « Radical-SAM » (SAM pour S-Adénosylméthionine), est impliquée dans un très grand nombre de voies métaboliques et de réactions de biosynthèse chez tous les organismes vivants. Tous ces systèmes procèdent par réductolyse de la SAM, médiée par le centre fer-soufre, formation du radical organique 5'-déoxyadénosyle (Ado°) et activation radicalaire du substrat à transformer (figure 1).

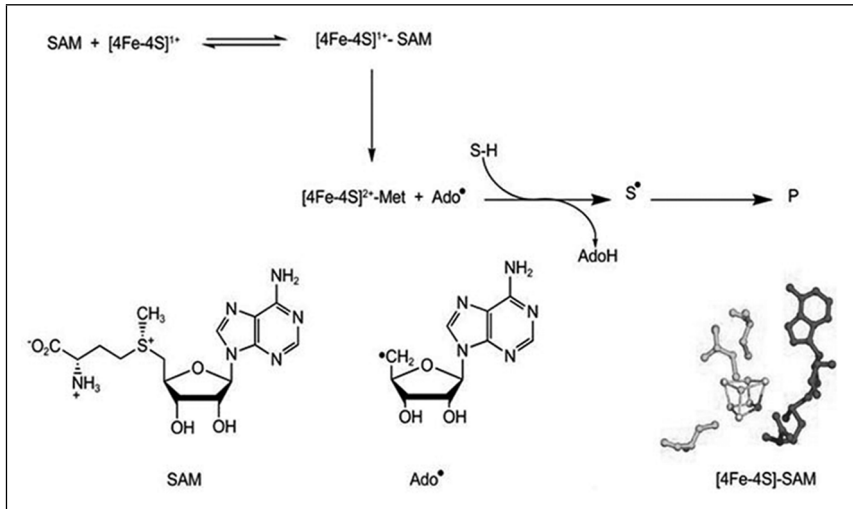
Nous nous intéressons plus particulièrement aux systèmes qui catalysent des modifications sélectives de macromolécules comme des ARNs de transfert ou des protéines. L'objectif est de comprendre les mécanismes radicalaires de ces réactions complexes et la base moléculaire et structurale de leur extrême sélectivité. Ce domaine a fait l'objet d'un article de revue en 2012<sup>1</sup>.

Nous étudions en particulier les trois systèmes enzymatiques suivants : (i) MiaB, qui catalyse une thiométhylation d'ARNs de transfert ; RimO, qui catalyse la thiométhylation d'une protéine ribosomale, la protéine S12 ; Tyw1, la 4-déméthylwyosine synthase, qui catalyse une modification complexe d'ARNs de transfert<sup>2</sup>. Ces systèmes ont la particularité de posséder deux clusters [4Fe-4S]. Le premier est utilisé pour activer la SAM, comme indiqué dans la figure 1. Nous avons proposé, sur la base d'études biochimiques, d'une part, et à partir de la structure

---

1. S. M. Atta, S. Arragain, M. Fontecave, E. Mulliez, J.F. Hunt, J.D. Luff, F. Forouhar, *Biochem. Biophys. Acta*, 2012, **1824**, 1223-1230.

2. P. Perche-Letuvée, V. Kathirvelu, G. Berggren, M. Clemancey, J.-M. Latour, V. Maurel, T. Douki, J. Armengaud, E. Mulliez, M. Fontecave, R. Garcia-Serres, S. Gambarelli, M. Atta, *J. Biol. Chem.*, 2012, **287**, 41174-41185 ; F. Forouhar, S. Arragain, M. Atta, S. Gambarelli, J.-M. Mousca, M. Hussain, R. Xiao, S. Kieffer-Jaquinod, J. Seetharaman, T.B. Acton, G.T. Montelione, E. Mulliez, J.F. Hunt, M. Fontecave, *Nature Chemical Biology*, 2013, **9**, 333-338.



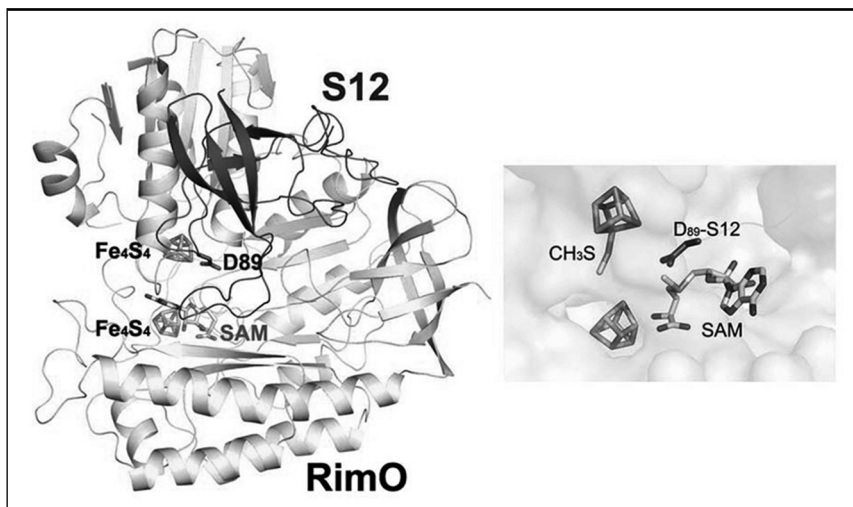
**Figure 1 :** Mécanisme général des enzymes « Radical-SAM ».

cristallographique de RimO, d'autre part, que le second cluster est utilisé pour fixer et activer le second substrat (pyruvate dans le cas de Tyw1 et méthylthiolate dans le cas de MiaB et RimO) (figure 2).

On sait depuis peu que les cellules disposent de machineries protéiques complexes pour la biosynthèse et l'assemblage des centres métalliques au sein de sites actifs d'enzymes. Certaines pathologies sont liées à des déficiences dans ces systèmes essentiels. L'étude de ces complexes protéiques et de leurs mécanismes d'action constituent un sujet prioritaire de l'équipe depuis plusieurs années.

Nous nous intéressons en particulier aux machineries protéiques complexes de biosynthèse des clusters fer-soufre, en particulier chez *E. coli*, qui comporte un système général d'assemblage des clusters, appelé ISC, ainsi qu'un système, appelé SUF, fonctionnel dans des conditions de stress (stress oxydant, carence en fer...). En effet les clusters sont facilement dégradés en présence d'oxygène, d'eau oxygénée et de radicaux oxygénés. Récemment, nous avons montré que le parasite anaérobie *Blastocystis*, pathogène eucaryote, s'est adapté en acquérant le système SUF pour pouvoir synthétiser des clusters fer-soufre en situation de stress oxydant<sup>3</sup>. D'autre part, il est maintenant bien établi qu'à côté des machineries ISC et SUF, il existe de nombreuses protéines d'assemblage associées qui contribuent à fournir au processus de biosynthèse des clusters fer-soufre des propriétés particulières. Nous avons par exemple découvert la protéine NfuA qui est capable de transporter un cluster [4Fe-4S] fourni par le système SUF pour maturer spécifiquement des enzymes fer-soufre essentielles du métabolisme, telles que l'aconitase (cycle de

3. A.D. Tsaousis, E. Gentekaki, S. Ollagnier-de-Choudens, S. Long, D. Gaston, A. Stechmann, M. Fontecave, B. Py, F. Barras, J. Lukeš, A.J. Roger, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2012, 109, 10426-31.



**Figure 2 :** Thiométhylation d'un aspartate (D89) de la protéine ribosomale S12 par l'enzyme RimO. RimO contient deux clusters [4Fe-4S], comme le montre la structure cristallographique à gauche. À droite : site actif de RimO ; le premier cluster fixe la S-adenosylméthionine (SAM) et la transforme en radical 5'-désoxyadénosyle qui arrache un atome d'hydrogène sur le C $\beta$  de la chaîne latérale de D89 pour former un radical substrat intermédiaire. Le second cluster fixe le méthylthiolate (CH<sub>3</sub>S) et le transfère au radical.

Krebs) et NuoG (une sous unité du complexe I de l'appareil respiratoire), en situation de stress oxydant. Cette capacité est liée à une structuration particulière en deux domaines, l'un pour fixer le cluster, l'autre pour fixer la cible protéique qui reçoit le cluster du premier domaine<sup>4</sup>.

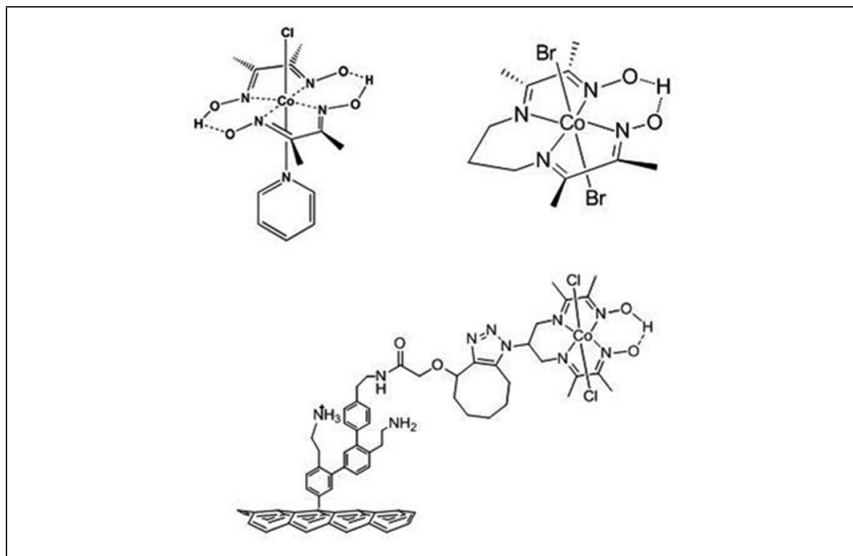
Enfin, nous étudions comment ces différents systèmes sont finement régulés, à travers la mise en œuvre de facteurs protéiques de transcription, comme les protéines IscR et NsrR, qui sont elles-mêmes des protéines fer-soufre<sup>5</sup>.

### **B. Nouveaux (photo)électrocatalyseurs pour la production et l'oxydation de l'hydrogène** (V. Artero, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave, J. Fize, G. Berggren, T. Simmons, E. Andreiadis, M. Bacchi)

Le développement de « l'économie à hydrogène » nécessite en particulier la mise au point de nouveaux catalyseurs pour la production d'hydrogène par réduction de l'eau (électrolyse) et pour l'oxydation de l'hydrogène en eau (pile à combustible). En effet, le platine actuellement utilisé est coûteux et peu abondant. Les organismes vivants qui mettent en œuvre cette chimie utilisent des métallo-enzymes

4. F.B. Py, C. Gerez, S. Angelini, S. Ollagnier-de Choudens, D. Vinella, L. Loiseau, M. Fontecave, F. Barras, *Mol. Microbiol.*, 2012, **86**, 155-171.

5. D. Vinella, L. Loiseau, S. Ollagnier de Choudens, M. Fontecave et F. Barras, *Mol. Microbiol.*, 2013, **87**, 493-508.



**Figure 3** : Catalyseurs de réduction de l'eau en hydrogène à base de cobalt.  
La di-imine di-oxime de cobalt peut être greffée sur des nanotubes de carbone (en bas).

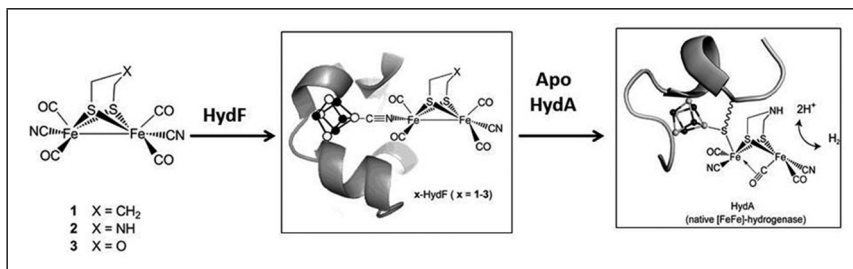
remarquablement efficaces, les hydrogénases, des métallo-enzymes à base de fer et de nickel. Le projet de recherche que nous développons depuis de nombreuses années consiste à inventer de nouveaux catalyseurs en nous inspirant des sites actifs de ces enzymes, à évaluer les propriétés catalytiques pour l'électro-réduction des protons et à les utiliser dans des dispositifs pour des applications pratiques (nouvelles électrodes modifiées, nouvelles piles). La logique de cette approche bio-inspirée a été récemment expliquée dans une série d'articles de revue<sup>6</sup>.

Les catalyseurs les plus étudiés actuellement au laboratoire sont les complexes de cobalt (cobaloximes, di-imine-di-oxime de cobalt) (figure 3)<sup>7</sup>. Ces catalyseurs moléculaires sont exploités comme electrocatalyseurs, en solution ou greffés sur des nanotubes de carbone, ces derniers leur conférant une plus grande stabilité et améliorant leurs propriétés catalytiques (faibles surtensions par exemple)<sup>8</sup>. Ces nanomatériaux catalytiques fournissent des matériaux d'électrodes très intéressants pour le développement d'électrolyseurs.

6. V. Artero, M. Fontecave, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 2338-2356 ; T.R. Simmons, G. Berggren, M. Bacchi, M. Fontecave, V. Artero, *Coord. Chem. Rev.*, 2013 (soumis).

7. A. Bhattacharjee, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave, M.J. Field, V. Artero, *Inorg. Chem.*, 2012, 51, 7087-93 ; P. Zhang, P.-A. Jacques, M. Chavarot-Kerlidou, M. Wang, L. Sun, M. Fontecave, V. Artero, *Inorg. Chem.*, 2012, 51, 2115-2120 ; A. Bhattacharjee, E.S. Andreiadis, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave, M.J. Field, V. Artero, *Chem. Eur. J.*, 2013 (sous presse).

8. E.S. Andreiadis, P.-A. Jacques, P.D. Tran, A. Leyris, M. Chavarot-Kerlidou, B. Jousseme, M. Matheron, J. Pécaut, S. Palacin, M. Fontecave, V. Artero, *Nature Chemistry*, 2013, 5, 48-53.



**Figure 4 :** Une métalloprotéine hybride (structure centrale) peut être construite à partir de la protéine HydF et d'un complexe biomimétique de synthèse (1-3) et être utilisée pour incorporer le complexe de synthèse (structure à gauche) dans une apo-hydrogénase (HydA) pour donner une hydrogénase active (à droite), dans le cas où  $x = \text{NH}$ .

Nous avons récemment montré qu'il était possible de déposer sur une électrode, par électro-réduction de sels de cobalt en tampon phosphate, un matériau à base de cobalt possédant des propriétés électro-catalytiques tout à fait intéressantes pour la réduction de l'eau en hydrogène. Ceci peut constituer une cathode simple à préparer et performante<sup>9</sup>.

Plus récemment, nous avons démarré un projet consistant à mettre au point des hydrogénases artificielles. Il s'agit ici de créer un système hybride qui est constitué d'une protéine et d'un catalyseur biomimétique de synthèse. Ce dernier, de la famille des clusters binucléaires de fer, est un modèle du site actif des hydrogénases et son insertion dans une cavité protéique, par exemple la protéine HydF utilisée dans ce travail, peut lui conférer des propriétés catalytiques intéressantes pour la réduction de l'eau en hydrogène (figure 4). Le premier résultat remarquable de ce travail est l'obtention et la caractérisation d'un tel hybride. Le second résultat est que cet hybride a l'étonnante propriété de faciliter l'incorporation du complexe biomimétique dans une apo-hydrogénase (apoHydA). Avec l'un des complexes, l'hydrogénase reconstituée possède des activités enzymatiques comparables à l'enzyme naturelle. Les applications de ce travail sont nombreuses : étude de la maturation et caractérisation du site actif des hydrogénases, « invention » d'hydrogénases non naturelles, criblage simplifié d'hydrogénases issues de la biodiversité, mise au point d'hydrogénases artificielles. Ce travail a fait l'objet de deux articles à *Nature* et *Nature Chemical Biology* en 2013<sup>10</sup>.

9. S. Cobo, J. Heidkamp, P.-A. Jacques, J. Fize, V. Fourmond, L. Guetaz, B. Joussemme, R. Salazar, V. Ivanova, H. Dau, S. Palacin, M. Fontecave, V. Artero, *Nature Materials*, 2012, **11**, 802-808.

10. G. Berggren, A. Adamska, C. Lambertz, T. Simmons, J. Esselborn, M. Atta, S. Gambarelli, J.-M. Mouesca, E. Reijerse, W. Lubitz, T. Happe, V. Artero, M. Fontecave, *Nature*, 2013, **499**, 66-70 ; J. Esselborn, C. Lambertz, A. Adamska, T. Simmons, G. Berggren, J. Noth, J. Siebel, A. Hemschemeier, V. Artero, E. Reijerse, M. Fontecave, W. Lubitz, T. Happe, *Nature Chemical Biology* (sous presse).

## AUTRES TRAVAUX

*Travaux réalisés par le laboratoire de Chimie des processus biologiques dirigé par M. Fontecave (Collège de France).*

Le laboratoire, actuellement FRE3488, unité mixte Collège de France-CNRS a été créé au 1<sup>er</sup> janvier 2012. Il est constitué actuellement de neuf chercheurs et enseignant-chercheurs permanents (enseignant-chercheur : M. Fontecave ; chercheurs CNRS : C. Mellot-Drazniek, B. Golinelli, M. Lombard, D. Hamdane ; ingénieurs de recherche CNRS : Y. Xu-Li, P. Simon ; ingénieur d'études Collège de France : M. Smadja ; technicien administratif : B. Lehoux).

Étudiants en thèses : N. Elgrishi, J.P. Porcher, A. Ismail, L. Gonzales

Post-Doc : E. Andreiadis, L. Pecqueur, M. Chambers

On peut résumer l'ensemble des activités de l'équipe au cours des années 2012-2013 selon les trois axes de recherche suivants :

**A. 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 enzyme-substrat(ARNt), comment ces enzymes procèdent pour des transformations chimiques parfois fascinantes et accèdent à une très grande sélectivité. Par ailleurs, certaines de ces modifications jouent des rôles physiologiques importants et ces projets ont des implications dans le domaine de la santé.

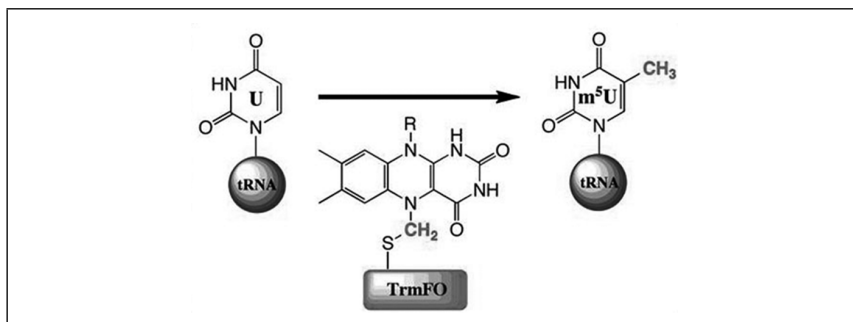
Pour ce faire, nous avons mis en place une place au Collège de France une plateforme de cristallisation de protéines où :

a) B. Golinelli étudie la RNase Y, une endonucléase agissant sur l'ARNm chez *B. subtilis*, en collaboration avec Harald Putzer, IBPC, Paris (financement ANR obtenu en 2011). La RNase Y est probablement l'une des enzymes clés qui dirigent le métabolisme des ARN chez *B. subtilis* et de nombreuses autres espèces à Gram positif pathogènes tels que *Listeria*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* ou *B. anthracis*. Comme elle est essentielle, la RNase Y est une cible potentielle pour le design de nouveaux médicaments anti-microbiaux.

b) Nous étudions également une nouvelle classe d'enzymes de méthylation d'ARNt utilisant le méthylène-tétrahydrofolate comme donneur de méthylène et la flavine (FAD) comme agent réducteur. Des études mécanistiques très récentes du laboratoire sur l'enzyme TrmFO ont démontré une utilisation très originale, jamais observée auparavant, de la flavine dans le transfert de méthyle<sup>11</sup>. En effet l'enzyme stabilise un adduit protéine-FAD dans lequel un méthylène est lié d'un côté au N5 de la flavine et de l'autre côté au soufre d'une cystéine du site actif (figure 5). Cet adduit réagit avec l'ARNt substrat pour le méthyler.

---

11. D. Hamdane, M. Argenti, D. Cornu, B. Golinelli-Pimpanau, M. Fontecave, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 19739-19745.



**Figure 5 :** Réaction catalysée par TrmFO. L'adduit TrmFO-CH<sub>2</sub>-FAD est responsable de la méthylation de l'uridine.

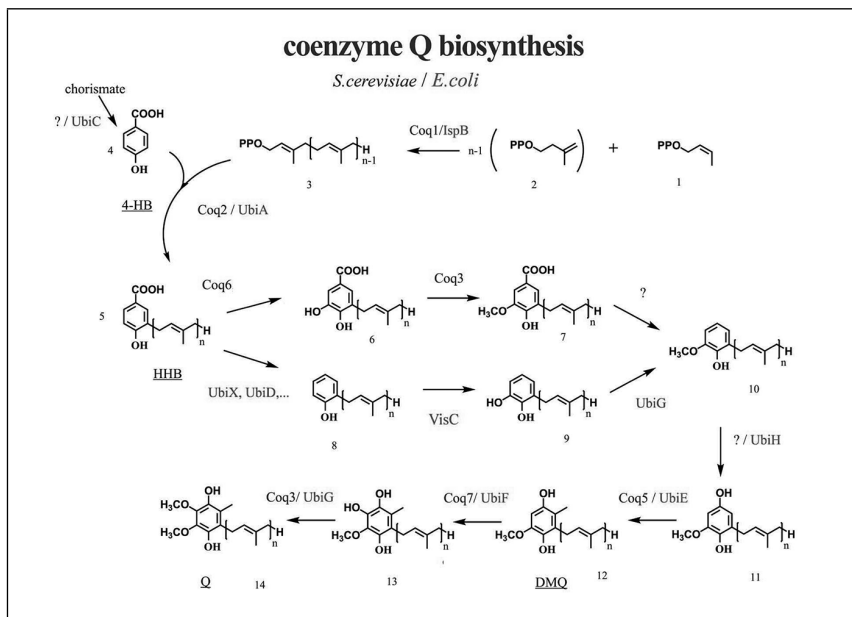
**B. Étude des enzymes de la biosynthèse de l'ubiquinone** (M. Lombard, B. Golinelli, C. Mellot-Drazniek, M. Smadja, A. Ismael, L. Gonzales, L. Pecqueur)

Le nouveau projet que nous développons au Collège de France concerne *l'enzymologie de la biosynthèse de l'ubiquinone ou coenzyme Q* (Q sur la figure 6) en utilisant le modèle bactérien *Escherichia coli* ainsi qu'un modèle eucaryote, la levure. Ce projet 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. Ceci est pertinent car il y a une très grande conservation de la biosynthèse du coenzyme Q (notamment entre la levure et l'homme, et en partie avec *E. coli*). De façon étonnante, on sait encore très peu de choses sur cette voie de biosynthèse, aussi bien chez les bactéries que chez les eucaryotes. Une dizaine de gènes sont impliqués et leurs produits, parfois membranaires, agissent semble-t-il au sein d'un complexe multiprotéique qu'il reste à définir et caractériser, pour réaliser des réactions d'hydroxylation aromatique, de méthylation, de décarboxylation et de désamination sur le même noyau aromatique du 4-hydroxybenzoate (4-HB) ou du 4-aminobenzoate, les précurseurs. Il a été montré très récemment que des pathologies humaines (maladies génétiques) sont associées à des mutations dans certains de ces gènes. Les enzymes identifiées (certaines sont des métalloenzymes, d'autres des flavoprotéines) des différentes étapes biosynthétiques rédox, qui nous intéressent, ont été très rarement isolées et étudiées, sur le plan fonctionnel, mécanistique et structural. Certaines étapes sont encore orphelines (on ne connaît pas le gène et l'enzyme correspondantes). Enfin, certains gènes connus pour être essentiels pour la biosynthèse de l'ubiquinone n'ont pas de fonctions connues (ou ont des fonctions incorrectement attribuées). Sur la figure 6 est représentée la voie de biosynthèse de l'ubiquinone chez *E. coli* (ubi) et la levure (coq).

Les premiers résultats concernent :

- l'étude de la protéine Coq8, chez la levure, qui possède une activité kinase dont la fonction est de stabiliser le complexe multi-protéique de biosynthèse de l'ubiquinone<sup>12</sup> ;

12. L.X. Xie, M. Ozeir, J.Y. Tang, J.Y. Chen, S. Kieffer-Jaquinod, M. Fontecave, C.F. Clarke, F. Pierrel, *J. Biol. Chem.*, 2012, **287**, 23571-81.



– la découverte et l'étude d'un nouveau gène essentiel (VisC appelé UbiI) pour la biosynthèse de l'ubiquinone chez *E. coli*. La protéine correspondante a été identifiée comme une mono-oxygénase, de la famille des mono-oxygénases à flavine, responsable de l'hydroxylation du noyau aromatique en C5. La protéine a pu être cristallisée<sup>13</sup>. VisC/UbiI est la première protéine dont la structure tridimensionnelle a été obtenue sur la plate-forme de cristallographie du Collège de France (figure 7). L'étude du site actif par les techniques de modélisation moléculaire a permis de déterminer la structure du site flavinique (FAD) (figure 7).

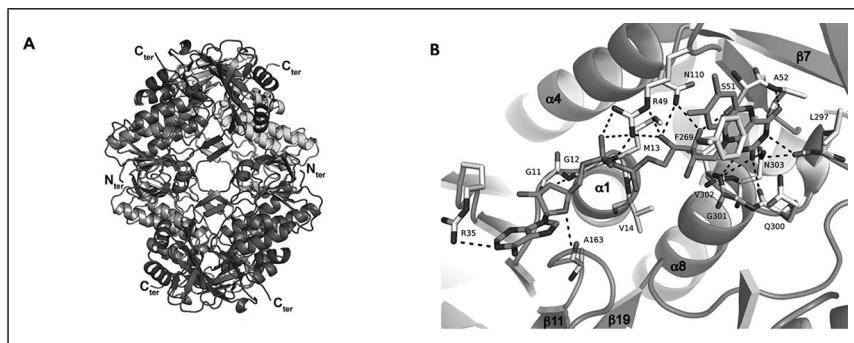
### C. Photosynthèse artificielle : étude de catalyseurs moléculaires et matériaux catalytiques pour la décomposition de l'eau et la réduction du CO<sub>2</sub> (Y. Xu-Li, P. Simon, N. Elgrishi, J.P. Porcher)

L'autre grand projet nouveau démarré avec la création du laboratoire concerne la mise au point de systèmes de stockage des énergies renouvelables (solaire en particulier)<sup>14</sup>. Cela passe par la mise au point de catalyseurs moléculaires ou solides pour la réduction de l'eau ou du CO<sub>2</sub> et pour l'oxydation de l'eau.

13. M. Hajj Chehade, L. Loiseau, M. Lombard, L. Pecqueur, A. Ismail, M. Smadja, B. Golinelli-Pimpaneau, C. Mellot-Draznieks, O. Hamelin, L. Aussel, S. Kieffer-Jaquinod, N. Labessan, F. Barras, M. Fontecave, F. Pierrel., *J. Biol. Chem.*, 2013, **288**, 20085-20092.

14. T. Faunce S. Styring, M.R. Wasielewski, G.W. Brudvig, A.W. Rutherford, J. Messinger, A.F. Lee, C.L. Hill, H. deGroot, M. Fontecave, D.R. MacFarlane, B. Hankamer, D.G. Nocera, D.M. Tiede, H. Dau, W. Hillier, L. Wang, *En. Env. Sci.*, 2013, **6**, 1074-1076.





**Figure 7 :** Structure cristallographique de VisC/UbiI (A : structure du tétramère, B : site de fixation potentiel du FAD dans la protéine).

En collaboration avec l'équipe de C. Sanchez au Collège de France, nous élaborons de nouveaux matériaux nano-structurés à base notamment d'oxydes de fer, utilisés comme semi-conducteurs, pour mettre au point des photoanodes pour l'oxydation de l'eau<sup>15</sup>. Nous élaborons également des surfaces conductrices d'électrodes nano-structurées sur lesquelles nous pouvons greffer des photo-sensibilisateurs pour réaliser des photo-électrodes<sup>16</sup>.

Toujours en collaboration avec l'équipe de C. Sanchez, nous essayons également d'utiliser la multifonctionnalité des polymères de coordination (ou MOF : *Metal Organic Frameworks*) pour créer des matériaux photo-catalytiques originaux. Le premier résultat remarquable réside dans la découverte de la possibilité de contrôler la valeur du band gap de MOFs à base de titane, de type MIL-125, donc de les utiliser comme semi-conducteurs absorbant la lumière visible<sup>17</sup>. Ce résultat a pu être obtenu grâce à une approche originale combinant conception *in silico*/synthèse ciblée.

Enfin, nous démarrons l'étude de complexes moléculaires bio-inspirés pour l'électro-réduction et la photo-réduction du CO<sub>2</sub>. Il s'agit en particulier de synthétiser des complexes di-thiolènes du molybdène et du tungstène, qui miment le site actif des formiate-déshydrogénases<sup>18</sup>. Nous étudions également des complexes du cobalt et du nickel, plus simples, utilisant des ligands poly-pyridiniques.

15. W. Hamd, S. Cobo, J. Fize, G. Baldinozzi, W. Schwartz, M. Reyermier, A. Pereira, M. Fontecave, V. Artero, C. Laberty-Robert, C. Sanchez, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 13224-13232.

16. W. Hamd, M. Chavarot-Kerlidou, J. Fize, G. Muller, A. Leyris, M. Matheron, E. Courtin, M. Fontecave, C. Sanchez, V. Artero, C. Laberty-Robert, *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**, 8217-8225.

17. C.H. Hendon, D. Tiana, M. Fontecave, C. Sanchez, L. D'arras, C. Sassoie, L. Rozes, C. Mellot-Draznieks, A. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 10942-10945.

18. N. Elgrishi, V. Artero, M. Fontecave, *L'Actualité Chimique*, 2013, **371-372**, 95-100.

## PUBLICATIONS

« The methylthiolation reaction mediated by the Radical-SAM enzymes », M. Atta, S. Arragain, M. Fontecave, E. Mulliez, J.F. Hunt, J.D. Luff, F. Forouhar, *Biochem. Biophys. Acta*, 2012, **1824**, 1223-1230.

« Combined experimental-theoretical characterization of the hydrido-cobaloxime [HCo(dmgh)<sub>2</sub>(PhBu<sub>3</sub>)] », A. Bhattacharjee, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave, M.J. Field, V. Artero, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 7087-93.

« Phosphine coordination to cobalt diimine-dioxime catalysts increases stability during light-driven H<sub>2</sub> production », P. Zhang, P.-A. Jacques, M. Chavarot-Kerlidou, M. Wang, L. Sun, M. Fontecave, V. Artero, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 2115-2120.

« Molecular organisation, biochemical function, cellular role and evolution of NfuA, an atypical Fe-S carrier », B. Py, C. Gerez, S. Angelini, R. Planel, D. Vinella, L. Loiseau, E. Talla, C. Brochier-Armanet, R. Garcia-Serres, J.M. Latour, S. Ollagnier-de Choudens, M. Fontecave, F. Barras, *Mol. Microbiol.*, 2012, **86**, 155-171.

« Evolution of Fe-S cluster biogenesis in the anaerobic parasite *Blastocystis* », A.D. Tsaousis, S. Ollagnier-de-Choudens, E. Gentekaki, S. Long, D. Gaston, A. Stechmann, M. Fontecave, B. Py, F. Barras, J. Lukeš, A.J. Roger, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2012, **109**, 10426-31.

« A Janus cobalt-based catalytic material for electro-splitting of water », S. Cobo, J. Heidkamp, P.-A. Jacques, J. Fize, V. Fourmond, L. Guetaz, B. Jousset, R. Salazar, V. Ivanova, H. Dau, S. Palacin, M. Fontecave, V. Artero, *Nature Materials*, 2012, **11**, 802-808.

« Over-expression of the Coq8 kinase in *Saccharomyces cerevisiae* coq null mutants allows for accumulation of diagnostic intermediates of the Coenzyme Q<sub>6</sub> biosynthetic pathway », L.X. Xie, M. Ozeir, J.Y. Tang, J.Y. Chen, S. Kieffer-Jaquinod, M. Fontecave, C.F. Clarke, F. Pierrel, *J. Biol. Chem.* 2012, **287**, 23571-81.

« 4-demethylwyoisine synthase from *Pyrococcus abyssi* is a Radical-SAM enzyme with an additional [4Fe-4S]<sup>+2</sup> cluster which interacts with the pyruvate co-substrate », P. Perche-Letuvé, V. Kathirvelu, G. Berggren, M. Clemancey, J.-M. Latour, V. Maurel, T. Douki, J. Armengaud, E. Mulliez, M. Fontecave, R. Garcia-Serres, S. Gambarelli, M. Atta, *J. Biol. Chem.* 2012, **287**, 41174-41185.

« Mesoporous  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Thin Films Synthesized via the Sol-gel Process for Light-driven Water Oxidation », W. Hamd, S. Cobo, J. Fize, G. Baldinozzi, W. Schwartz, M. Reymermier, A. Pereira, M. Fontecave, V. Artero, C. Laberty-Robert, C. Sanchez, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 13224-13232.

« Flavin conjugates for delivery of peptide nucleic acids », F. Marlin, P. Simon, S. Bonneau, P. Alberti, C. Cordier, C. Boix, L. Perrouault, A. Fossey, T. Saison-Behmoaras, M. Fontecave, C. Giovannageli, *Chem. Bio. Chem.*, 2012, **13**, 2593-2598.

« FAD/Folate-Dependent tRNA Methyltransferase : Flavin as a new methyl-transfer agent », D. Hamdane, M. Argentini, D. Cornu, B. Golinelli-Pimpaneau, M. Fontecave, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 19739-19745.

« Two Fe-S clusters catalyze sulfur insertion by radical-SAM methylthiotransferases », F. Forouhar, S. Arragain, M. Atta, S. Gambarelli, J.-M. Mouesca, M. Hussain, R. Xiao, S. Kieffer-Jaquinod, J. Seetharaman, T.B. Acton, G.T. Montelione, E. Mulliez, J.F. Hunt, M. Fontecave, *Nature Chemical Biology* 2013, **9**, 333-338.

« Molecular Engineering of a Cobalt-based Electrocatalytic Nano-Material for H<sub>2</sub> Evolution under Fully Aqueous Conditions », E.S. Andreiadis, P.-A. Jacques, P.D. Tran, A. Leyris, M. Chavarot-Kerlidou, B. Jousset, M. Matheron, J. Pécaut, S. Palacin, M. Fontecave, V. Artero, *Nature Chemistry*, 2013, **5**, 48-53.

« In vivo [Fe-S] cluster acquisition by IscR and NsrR, two stress regulators in *Escherichia coli* », D. Vinella, L. Loiseau, S. Ollagnier de Choudens, M. Fontecave and F. Barras, *Mol. Microbiol.*, 2013, **87**, 493-508.

« Solar fuels generation and molecular systems: Is it homogeneous or heterogeneous catalysis ? », V. Artero, M. Fontecave, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 2338-2356.

« Catalytic hydrogen production by Ni-Ru mimic of NiFe hydrogenases involves a proton-coupled electron transfer step », S. Canaguier, V. Fourmond, C. Perotto, J. Fize, J. Pécaut, M. Fontecave, M.J. Field, V. Artero, *Chem. Commun.*, 2013, 49, 5004-5006.

« Biomimetic assembly and activation of [FeFe]-hydrogenases », G. Berggren, A. Adamska, C. Lambertz, T. Simmons, J. Esselborn, M. Atta, S. Gambarelli, J-M. Mouesca, E. Reijerse, W. Lubitz, T. Happe, V. Artero, M. Fontecave, *Nature*, 2013, 499, 66-70.

« Artificial Photosynthesis as a Frontier Technology for Energy Sustainability », T. Faunce S. Styring, M.R. Wasielewski, G.W. Brudvig, A.W. Rutherford, J. Messinger, A.F. Lee, C.L. Hill, H. deGroot, M. Fontecave, D.R. MacFarlane, B. Hankamer, D.G. Nocera, D.M. Tiede, H. Dau, W. Hillier, L. Wang, *En. Env. Sci.*, 2013, 6, 1074-1076.

« Dye-Sensitized Nanostructured Crystalline Mesoporous Tin-doped Indium Oxide Films with Tunable Thickness for Photoelectrochemical Applications », W. Hamd, M. Chavarot-Kerlidou, J. Fize, G. Muller, A. Leyris, M. Matheron, E. Courtin, M. Fontecave, C. Sanchez, V. Artero, C. Laberty-Robert, *J. Mater. Chem. A*, 2013, 1, 8217-8225.

« UbiI, a new gene in *Escherichia coli* Coenzyme Q biosynthesis, is involved in aerobic C5-hydroxylation », M. Hajj Chehade, L. Loiseau, M. Lombard, L. Pecqueur, A. Ismail, M. Smadja, B. Golinelli-Pimpaneau, C. Mellot-Draznieks, O. Hamelin, L. Aussel, S. Kieffer-Jaquinod, N. Labessan, F. Barras, M. Fontecave, F. Pierrel, *J. Biol. Chem.* 2013, 288, 20085-20092.

« A computational study of the mechanisms of hydrogen evolution by diimine-dioxime cobalt catalysts », A. Bhattacharjee, E.S. Andréiadis, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave, M.J. Field, V. Artero, *Chem. Eur. J.*, 2013 (sous presse).

« Spontaneous activation of [FeFe]-hydrogenases by an inorganic [2Fe] active site mimic », J. Esselborn, C. Lambertz, A. Adamska, T. Simmons, G. Berggren, J. Noth, J. Siebel, A. Hemschemeier, V. Artero, E. Reijerse, M. Fontecave, W. Lubitz, T. Happe, *Nature Chemical Biology* (sous presse).

« Hydrogen Catalysis : from hydrogenases to biomimetics and back again », T.R. Simmons, G. Berggren, M. Bacchi, M. Fontecave, V. Artero, *Coord. Chem. Rev.*, 2013 (soumis).

« Engineering the Optical Response of the Titanium-MIL-125 Metal–Organic Framework through Ligand Functionalization », C.H. Hendon, D. Tiana, M. Fontecave, C. Sanchez, L. D'arras, C. Sassoie, L. Rozes, C. Mellot-Draznieks, A. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 10942-10945.

« Activation du dioxyde de carbone : enzymes, catalyseurs bioinspirés et photosynthèse artificielle », N. Elgrishi, V. Artero, M. Fontecave, *L'Actualité chimique*, 2013, 371-372, 95-100.

## AUTRES ACTIVITÉS

### Conférences et séminaires invités

• « Chimie et défis énergétiques du XXI<sup>e</sup> siècle : des carburants à partir d'eau et de soleil », Institut de Chimie de Rennes (5 janvier 2012).

• « La photosynthèse artificielle : des carburants à partir d'eau et de soleil », Conférence Chimie Paris Tech, Paris (10 janvier 2012).

• « À la frontière de la chimie et de la biologie : biocatalyse et catalyse bioinspirée », Colloque « Chimie et nature », Maison de la Chimie, Paris (25 janvier 2012).

- « De l'ARN à l'ADN : une histoire « radicale » de l'évolution », Conférence pour l'école de l'INSERM Liliane Bettencourt, Centre international d'études pédagogiques, Sèvres (1<sup>er</sup> février 2012).
- « Biocatalyse radicalaire et modification sélective des protéines et des ARNs de transfert », RECOB 14, Aussois (18-22 mars 2012).
- « Des hydrogénases aux nanocatalyseurs pour l'hydrogène », Symposium « Perspectives en chimie moléculaire », Grenoble (26 avril 2012).
- « Chimie bioinspirée et hydrogène : des hydrogénases aux nanocatalyseurs bioinspirés », Société chimique de France, Lyon (8 juin 2012).
- « Radical substrate activation with two iron-sulfur clusters », Gordon Research Conference « Iron-Sulfur Enzymes » à South Hadley, États-Unis (10-15 juin 2012).
- « From metalloenzymes to catalysts: the case of hydrogenases », International Symposium in Homogeneous Catalysis 18, Toulouse (8-13 juillet 2012).
- « Chimie bioinspirée et photosynthèse artificielle : des hydrogénases aux catalyseurs de production/oxydation d'hydrogène », Colloque « De la recherche à l'enseignement », Chimie Paris Tech, Paris (8 septembre 2012).
- « Chimie et défis énergétiques du XXI<sup>e</sup> siècle : des carburants à partir d'eau et de soleil », Institut de chimie des substances naturelles, Gif-sur-Yvette, France (20 septembre 2012).
- « Lessons from Nature: highly selective radical-based chemistry in metabolic and biosynthetic pathways », Symposium – Médaille d'Argent d'Ivan Huc, Bordeaux (27 septembre 2012).
- « Fer et Soufre, un mélange bioinorganique radical », Conférence Jean Perrin, 13<sup>e</sup> Journées francophones des jeunes physico-chimistes, Dinard (16 octobre 2012).
- « Artificial photosynthesis: Cobalt for water splitting », Closing Symposium, Blaise Pascal International Chair, Orsay (20 novembre 2012).
- « Chimie et défis énergétiques du XXI<sup>e</sup> siècle : des carburants à partir de l'eau et du soleil », Université InterAge du Dauphiné, Grenoble (23 novembre 2012).
- « À la frontière de la chimie et de la biologie : biocatalyse et catalyse bioinspirée », Conférence d'ouverture du Collège Belgique, Académie Royale de Belgique, Bruxelles, Belgique (24 janvier 2013).
- « Bio-mimétisme et bio-inspiration : principes et exemples », Cité des sciences et de l'industrie, Paris (13 février 2013).
- « Biohybrid and bioinspired catalysts for hydrogen production », Third Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials Conference (Hybrid Materials 2013), Sorrente, Italie (4-7 mars 2013).
- « À la frontière de la chimie et de la biologie : enzymes, métallo-enzymes et catalyseurs bio-inspirés », Séminaires Paris Rive-Gauche de l'UFR de Chimie de Paris-Diderot, Paris (8 avril 2013).
- « Radical substrate activation with two iron-sulfur clusters: tRNA and protein sulfuration », Northwestern University, Chicago, États-Unis (15 avril 2013).
- « Bioinspired catalysts, biohybrids and artificial hydrogenases for hydrogen production », CSE Colloquium, Argonne, États-Unis (16 avril 2013).
- « Hydrogenases and bioinspired catalysts for hydrogen production », Université de Chicago, Département de Chimie, États-Unis (18 avril 2013).
- « Chimie et défis énergétiques du XXI<sup>e</sup> siècle : des carburants à partir d'eau et de soleil » JIREC, Marne la Vallée (21-24 mai 2013).
- « Chimie et défis énergétiques du XXI<sup>e</sup> siècle : des carburants à partir de l'eau et du soleil », Conférence à l'Espace des sciences, Rennes (28 mai 2013).

- « La chimie biomimétique au service des biotechnologies : l'activation des hydrogénases », Journée du LABEX Arcane, Grenoble (20 juin 2013).
- « Water splitting with Cobalt: towards artificial photosynthesis », École d'été du LABEX Chemisyst, Alès (3-6 juillet 2013).
- « Activation de CO<sub>2</sub>: des enzymes aux catalyseurs bio-inspirés », Symposium « CO<sub>2</sub> : déchet ou molécule valorisable ? », CNRS Paris (9 juillet 2013).
- « Hydrogenases and bioinspired catalysts for hydrogen production », 12th International Symposium on Bioinorganic Chemistry, Wrocław, Pologne (28 août-1<sup>er</sup> septembre 2013).
- « Water splitting with cobalt: towards artificial photosynthesis », XI<sup>e</sup> European Congress on Catalysis *Europacat*, Lyon (1<sup>er</sup>-6 septembre 2013).

### Direction de thèses

Mohammad Ozeir (29/10/2012, directeur : Marc Fontecave ; co-directeur : Fabien Pierrel) :  
« Étude de la voie de biosynthèse du coenzyme Q6 chez *Saccharomyces cerevisiae* ».