

Le processus vital dépend principalement de la synthèse de composés carbonés réduits et de leur utilisation pour générer l'énergie nécessaire à la vie. Il y a deux façons de concevoir la génération prébiotique de ces composés : soit ils ont été synthétisés dans l'espace (ou sur terre par des phénomènes électriques), soit ils ont été synthétisés, entre autre, à partir de la réduction du CO_2 couplée à l'oxydation de l'hydrogène. Ces deux alternatives s'appellent respectivement la théorie « hétérotrophe » et la théorie « autotrophe » de l'origine de la vie sur terre.

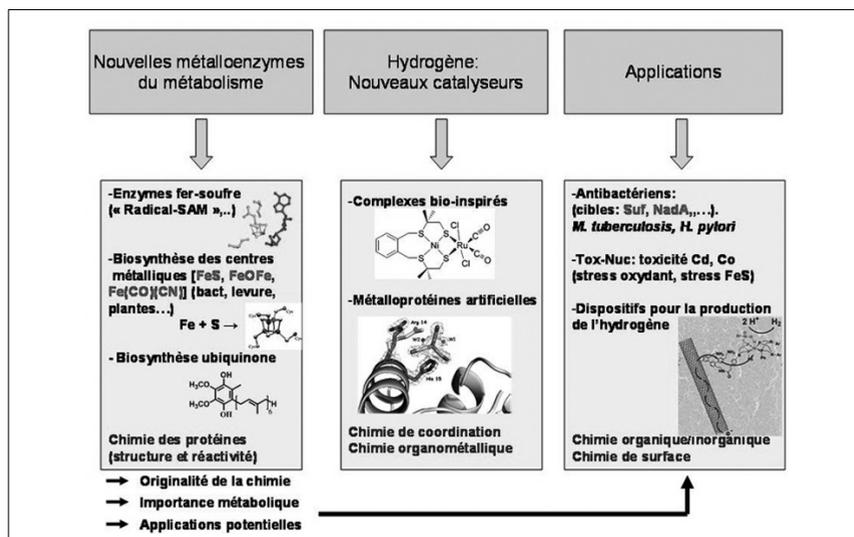
Au laboratoire, nous avons déterminé la structure tridimensionnelle de plusieurs enzymes à fer-soufre, purifiées à partir de microorganismes anaérobies, qui catalysent des réactions « primordiales » telles que l'oxydation de l' H_2 ou la réduction du CO_2 . Nos travaux favorisent la théorie « autotrophe » et sont aussi en accord avec l'idée que ces réactions ont eu lieu sur des sulfures telles que la pyrite (FeS_2) ou la pyrrhotite (FeS). Ces différents points sont abordés au cours du séminaire.

RECHERCHE

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 Marc Fontecave) localisé sur le centre du CEA à Grenoble. Elle est constituée actuellement de 8 chercheurs et enseignants-chercheurs permanents (chercheurs CEA : V. Artero, M. Atta ; enseignants-chercheurs : M. Fontecave, C. Gerez ; chercheurs CNRS : E. Mulliez, S. Ollagnier-de-Choudens, F. Pierrel, M. Chavarot-Kerlidou) et 3 personnels ITA (N. Atta, J. Fize, N. Labessan).

Étudiants en thèse : M. Bacchi, S. Arragain, M. Ozeir

Post-doc : S. Wollers, P. Tran Dinh, C. Tron, V. Fourmont

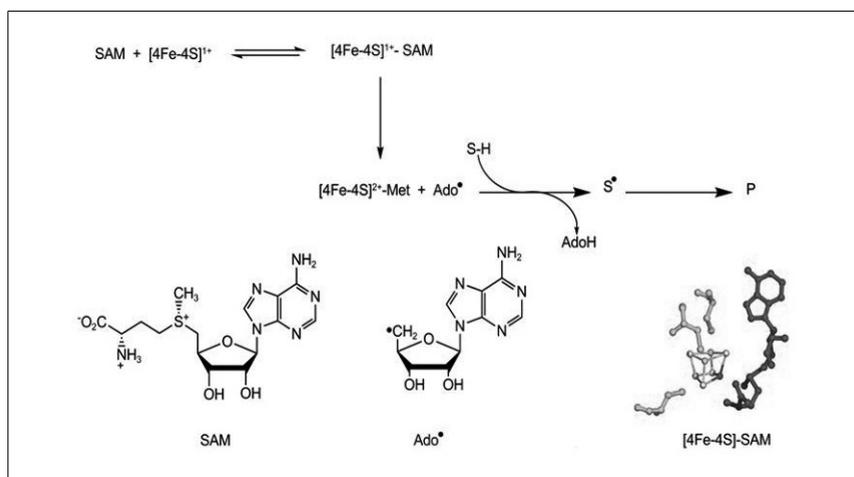


Les projets de l'équipe « Biocatalyse » concernent l'étude de métalloenzymes à la fois du point de vue de leur structure et de leurs propriétés chimiques (mécanismes réactionnels). Les systèmes sont choisis soit parce qu'ils mettent en œuvre une chimie tout à fait originale (en particulier l'équipe s'intéresse aux enzymes qui font intervenir en les contrôlant des espèces radicalaires très actives), soit parce qu'ils remplissent des fonctions biologiques de toute première importance (synthèse et réparation de l'ADN, modification des ARNs de transfert, biosynthèse des centres fer-soufre, biosynthèse de cofacteurs comme l'ubiquinone, etc.), soit, enfin, parce qu'ils peuvent conduire à des applications intéressantes sur le plan de la santé (nouveaux antibactériens, nouveaux antioxydants), de la catalyse (production et oxydation de l'hydrogène) ou de l'environnement (toxicologie nucléaire). Certains de ces systèmes biologiques constituent de fait des sources uniques d'inspiration pour les chimistes de synthèse. Cette approche, biomimétique ou bioinspirée, est en particulier très développée dans le cas des hydrogénases, des enzymes possédant des propriétés catalytiques uniques pour la réduction des protons en hydrogène ou pour l'oxydation de l'hydrogène en eau.

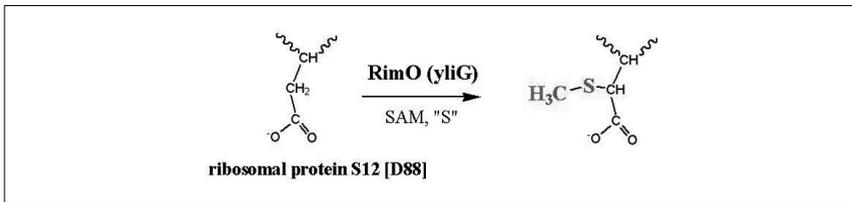
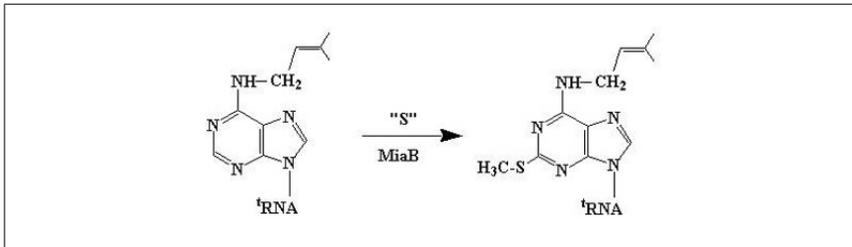
On peut résumer l'ensemble des activités de l'équipe au cours de l'année 2009-2010 selon les 4 axes de recherche suivants :

1) Étude d'enzymes fer-soufre (M. Fontecave, E. Mulliez, M. Atta)

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.



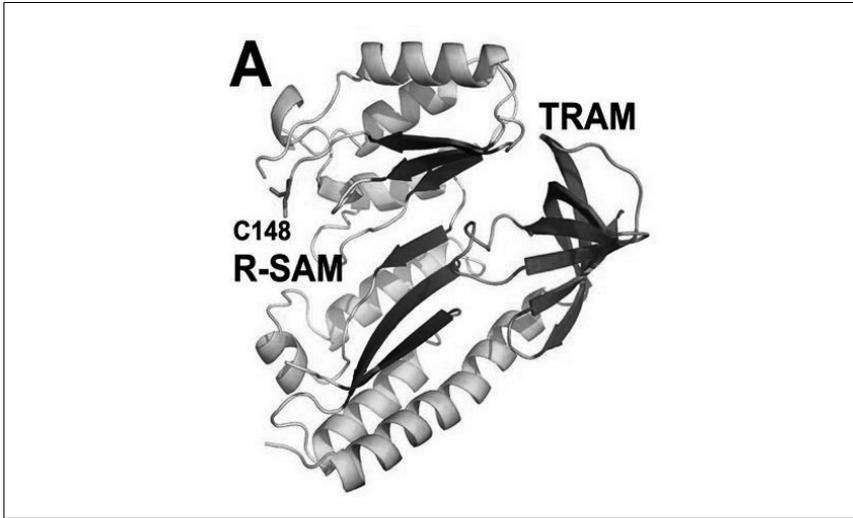
Nous nous intéressons plus particulièrement aux systèmes qui catalysent des modifications sélectives de macromolécules comme des ARNs de transfert ou des protéines. L'objectif est de comprendre les mécanismes radicalaires de ces réactions complexes et la base moléculaire et structurale de leur extrême sélectivité. C'est le cas des enzymes MiaB, qui catalysent une réaction fascinante de thiométhylation d'une base nucléique d'un ARN de transfert, et de RimO qui effectue la même réaction sur un aspartate de la protéine ribosomale S12.



Ce domaine de recherches a fait l'objet d'un article de revue paru en 2009¹. Par ailleurs nous avons conduit la première caractérisation complète de la protéine purifiée RimO². Les analyses spectroscopiques (RPE, Mössbauer, UV-Visible) montrent l'existence de deux centres [4Fe-4S]. Ces centres sont essentiels à l'activité enzymatique comme cela a pu être démontré grâce à la mise au point d'un test *in vitro* utilisant un peptide substrat contenant l'aspartate à modifier. La première structure, encore incomplète, d'une enzyme « Radical-SAM » modifiant une macromolécule a été obtenue avec celle de RimO. Elle révèle la présence d'un domaine TRAM impliqué dans la fixation de la protéine S12 et possédant les caractéristiques électrostatiques adaptées à cette interaction (voir figure suivante). Il reste à comprendre par quel mécanisme moléculaire et à partir de quelle source l'atome de soufre est incorporé sur le carbone β de l'aspartate, probablement activé par un mécanisme radicalaire dépendant de Ado.

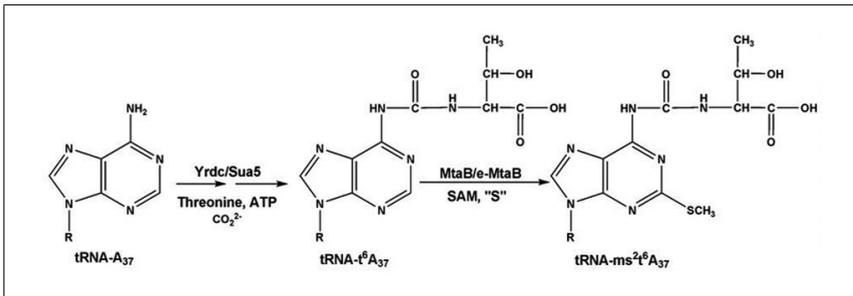
1. Atta M., Fontecave M. et Mulliez E., in Grosjean H. (éd.), *DNA and RNA Modification Enzymes : Comparative Structure, Mechanism, Functions, Cellular, Interactions and Evolution*, 2009.

2. Arragain S., Garcia-Serres R., Blondin G., Douki T., Clemancey M., Latour J.-M., Forouhar E., Neely H., Montelione G.T., Hunt J.F., Mulliez E., Fontecave M., Atta M., *J. Biol. Chem.*, 285, 2010.



Structure cristallographique de RimO. La protéine S12, substrat de RimO, se fixe entre le domaine TRAM et le tonneau β

Nous avons également découvert et caractérisé l'enzyme responsable d'une autre réaction de thiométhylation d'ARNs de transfert, conduisant à la production du nucléoside modifié $ms^2t^6A^3$. Ce dernier, adénosine, porte un groupe thréonyl-carbamoyle en position 6 et un groupe thiométhyle en position 2. L'enzyme de modification est le produit du gène YqeV chez *B. subtilis*, que nous avons appelé MtaB, une protéine contenant deux centres [4Fe-4S], comme MiaB et RimO.

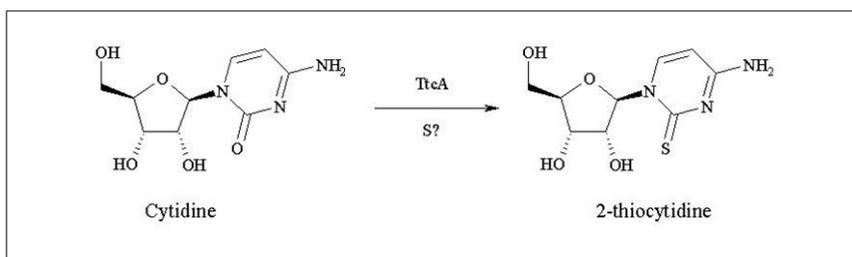


Un aspect important de cette recherche est qu'il existe chez l'homme un homologue de YqeV/MtaB, la protéine CDKAL1, qui constitue l'un des marqueurs du diabète de type 2. Certains variants conduisent en effet à une prédisposition au

3. Arragain S., Mulliez E., Douki T., Forouhar F., Hunt J.F., Fontecave M., Atta M., *J. Biol. Chem.*, 285, 2010, 5792-5801.

diabète. L'impact de certaines mutations sur la structure et l'activité de l'enzyme et le lien de la fonction modification d'ARN de transfert avec la fonction sécrétion de l'insuline pourra être étudié à l'échelle moléculaire avec la protéine bactérienne.

Un nouveau projet consiste en l'étude d'une réaction de sulfuration particulière de la cytidine. Celle-ci est catalysée par l'enzyme TtcA qui est également une protéine Fe-S.



2. Étude de la maturation des centres métalliques

(S. Ollagnier-de-Choudens, M. Fontecave, C. Gerez)

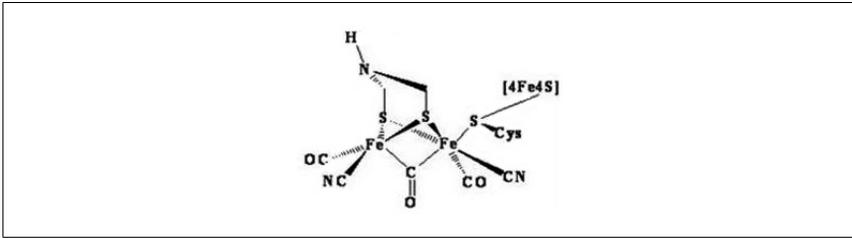
On sait depuis peu que les cellules disposent de machineries protéiques complexes pour la biosynthèse et l'assemblage des centres métalliques au sein de sites actifs d'enzymes. Certaines pathologies sont liées à des déficiences dans ces systèmes essentiels. L'étude de ces complexes protéiques et de leurs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

– *Le système de maturation des hydrogénases à fer.* Notre travail a conduit récemment à caractériser trois protéines fer-soufre impliquées dans ce processus : HydE, HydF et HydG. Un article de revue (sur invitation) sur ce projet a été publié en 2010⁴. Une étude structurale de ces protéines est engagée, en collaboration avec l'équipe de J. Fontecilla (IBS), qui a conduit à la détermination de la structure de HydE⁵. Une des caractéristiques remarquables du site actif des hydrogénases à fer est l'existence de ligands CO et CN⁻ (*cf.* figure suivante). Nous avons pu montrer que le substrat de la protéine HydG est la tyrosine⁶. P. Roach et J. Peters ont ensuite montré que HydG était responsable de la transformation de la tyrosine en CO et CN⁻, par une réaction radicalaire fascinante.

4. Nicolet Y., Fontecilla-Camps J., Fontecave M., *Int. J. Hydr. Ener.*, 35, 2010, 10750-10760.

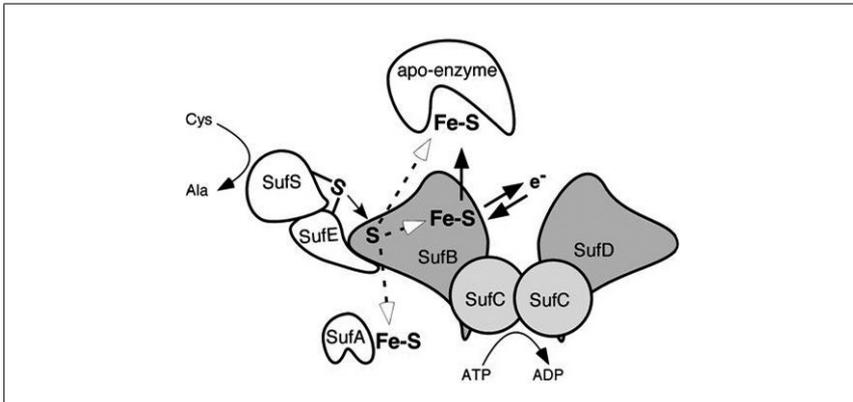
5. Nicolet Y., Rubach J.K., Posewitz M.C., Amara P., Mathevon C., Atta M., Fontecave M., Fontecilla-Camps J.C., *J. Biol. Chem.*, 283, 2008, 18861-18872.

6. Pilet E., Nicolet Y., Mathevon C., Douki T., Fontecilla-Camps J., Fontecave M., *Febs Letters*, 583, 2009.



Site actif des hydrogénases à fer

– *Les systèmes de biosynthèse des clusters fer-soufre chez les bactéries.* Au cours des deux dernières années, l'équipe a pu obtenir toute une série de résultats originaux et importants concernant le système bactérien de maturation appelé Suf, particulièrement important dans les situations de carence en fer et de stress oxydant. Suf est constitué d'un complexe multiprotéique SufSEBCD qui permet la mobilisation des atomes de fer et de soufre (ce dernier venant de la cystéine grâce à l'action d'une cystéine désulfurase SufS-SufE) et l'assemblage de centres fer-soufre, qui sont ensuite transférés, *via* la protéine de transport SufA ou non, à des cibles protéiques (*cf.* figure suivante).



Le système Suf d'assemblage des clusters fer-soufre

Nous avons en effet pu caractériser la protéine SufA et démontrer sa fonction de navette entre la protéine d'assemblage SufB et une cible protéique⁷. Par ailleurs, nous avons pu montrer l'existence d'une voie d'assemblage de centre Fe-S dans SufB impliquant la cystéine désulfurase CsdA⁸. Cette dernière est également le

7. Gupta V., Sendra M., Naik S.G., Chahal H.K., Huynh B.H., Outten F.W., Fontecave M., Ollagnier-de-Choudens S., *J. Am. Chem. Soc.* 131, 2009.

8. Trotter V., Vinella D.L., Loiseau L., Ollagnier-de-Choudens S., Fontecave M., Barras F., *Mol. Microbiol.*, 74, 2009.

donneur de soufre pour la biosynthèse d'un produit soufré non identifié impliquant la protéine CsdL. L'identification de ce produit est en cours. Nous avons également découvert l'existence d'un cofacteur flavinique dans le complexe SufBCD. Il s'agit de la flavine mononucléotide, FMN, qui se fixe sur SufB uniquement à l'état réduit⁹. La fonction de ce cofacteur est en cours d'étude. Une possibilité est dans une fonction de réduction de complexes ferriques pour la mobilisation de fer ferreux précurseur des centres fer-soufre. Enfin, l'impact d'un stress cobalt sur la biosynthèse des centres fer-soufre a pu être démontré, permettant de comprendre certains aspects de la toxicité du cobalt, à l'échelle moléculaire¹⁰.

3. Étude des modèles chimiques d'hydrogénases : vers la production et l'oxydation de l'hydrogène (V. Artero, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave)

Le développement de « l'économie à hydrogène » nécessite en particulier la mise au point de nouveaux catalyseurs pour la production d'hydrogène à partir de l'eau (réduction de protons) et pour l'oxydation de l'hydrogène en eau (piles à combustible). En effet, le platine actuellement utilisé est coûteux et peu abondant. Les organismes vivants qui mettent en œuvre cette chimie utilisent des enzymes remarquablement efficaces, les hydrogénases, des métallo-enzymes à base de fer et de nickel. Le projet de recherche que nous développons consiste à inventer de nouveaux catalyseurs en nous inspirant des sites actifs de ces enzymes, à les insérer dans des matériaux divers y compris protéiques, à en évaluer les propriétés catalytiques pour l'électro-réduction des protons et à les exploiter dans des dispositifs pour des applications pratiques (nouvelles électrodes modifiées, nouvelles piles). La logique de cette approche bioinspirée a été récemment expliquée dans un article publié en 2010¹¹. Un autre aspect de cette recherche concerne l'utilisation de l'énergie lumineuse pour mettre en œuvre des photo-catalyseurs de production d'hydrogène, ainsi que le font des organismes vivants comme les algues vertes et les cyanobactéries, afin d'élaborer des photoélectrodes utilisables dans des cellules photoélectrochimiques pour la décomposition de l'eau. Au cours des deux dernières années, ce travail a conduit à toute une série de nouveaux complexes qui font aujourd'hui partie des tout meilleurs catalyseurs de la littérature. Il s'agit d'une part de complexes binucléaires nickel-ruthénium¹² et d'autre part de complexes de cobalt¹³ (*cf.* figure suivante). Très récemment, nous avons préparé et caractérisé le

9. Wollers1 S., Layer G., Garcia-Serres R., Signor L., Latour J.-M., Fontecave M., Ollagnier-de-Choudens S., *J. Biol. Chem.*, 285, 2010.

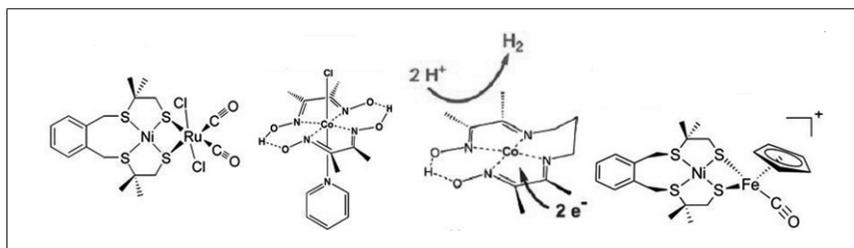
10. Fantino J.-R., Py B., Fontecave M., Barras F., *Environ. Microbiol.*, 12, 2010, 2846-2857.

11. Fontecave M., Artero V., *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 2010 (sous presse).

12. Oudart Y., Artero V., Norel L., Train C., Pécaut J., Fontecave M., *J. Organomet. Chem.*, 694, 2009 ; Vaccaro L., Artero V., Canaguier S., Fontecave M., Field M.J., *Dalton Trans.*, 39, 2010.

13. Jacques P.-A., Artero V., Pécaut J., Fontecave M., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 106, 2009.

premier complexe dinucléaire de fer et de nickel, modèle du site actif des hydrogénases à Ni-Fe, possédant des propriétés catalytiques pour l'électroréduction des protons (cf. figure suivante)¹⁴.



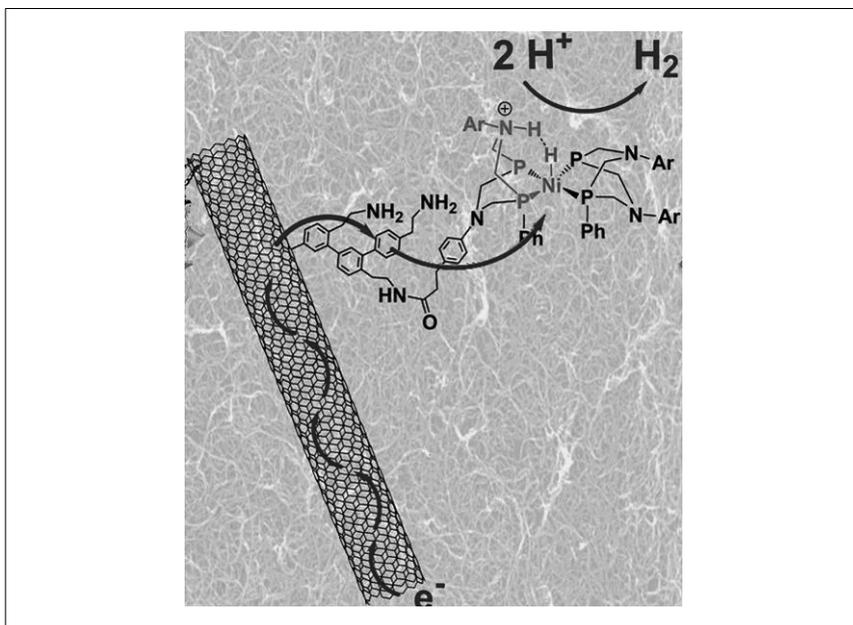
Catalyseurs moléculaires de réduction de l'eau en hydrogène

La mise en œuvre pratique de tels catalyseurs dans des dispositifs technologiques impose que les molécules soient greffées à la surface des électrodes. Il est donc important de développer des méthodes efficaces pour une fixation stable, de préférence covalente, de catalyseurs sur des électrodes de carbone ou d'oxydes (ITO, FTO). C'est ce que nous faisons notamment en collaboration avec l'équipe de S. Palacin (CEA, Saclay)¹⁵. En combinant nanosciences et chimie bio-inspirée, nous avons pu élaborer, pour la première fois, un matériau capable, dans des dispositifs électrochimiques, de catalyser, comme le fait le platine, aussi bien la production d'hydrogène à partir de l'eau (pour une utilisation dans les électrolyseurs) que son oxydation (pour une utilisation dans les piles à combustible). Ce matériau original est constitué d'un petit complexe de nickel, qui reproduit certaines caractéristiques des hydrogénases, greffé sur des nanotubes de carbone choisis pour leur importante surface potentielle de liaison du catalyseur et pour leur grande conductivité électrique (cf. figure)¹⁶. Déposé sur une électrode, il se révèle extrêmement stable et capable de fonctionner, sans surtension, en milieu très acide, ce qui lui permet d'être compatible avec les membranes échangeuses de protons (comme le Nafion), utilisées de manière quasi-universelle dans les piles à combustible. Même si les densités de courant électrique obtenues sont encore faibles, la mise en œuvre de ce nouveau matériau pourrait lever un verrou scientifique majeur pour le développement à grande échelle de l'économie à hydrogène.

14. Canaguier S., Field M., Oudart Y., Pécaut J., Fontecave M., Artero V., *Chem Commun*, 46, 2010.

15. Le Goff A., Artero V., Jousset B., Guillet N., Métayé R., Fihri A., Palacin S., Fontecave M., *Science*, 326, 2009 ; Le Goff A., Artero V., Métayé R., Moggia F., Jousset B., Razavet M., Tran Ding P., Palacin S., Fontecave M., *Int. J. Hydr. Ener.*, 35, 2010, 10790-10796 ; Le Goff A., Moggia F., Debou N., Jegou P., Artero V., Fontecave M., Jousset B., Palacin S., *J. Electroanal. Chem.*, 641, 2010.

16. Le Goff A., Artero V., Jousset B., Guillet N., Métayé R., Fihri A., Palacin S., Fontecave M., *Science*, 326, 2009.

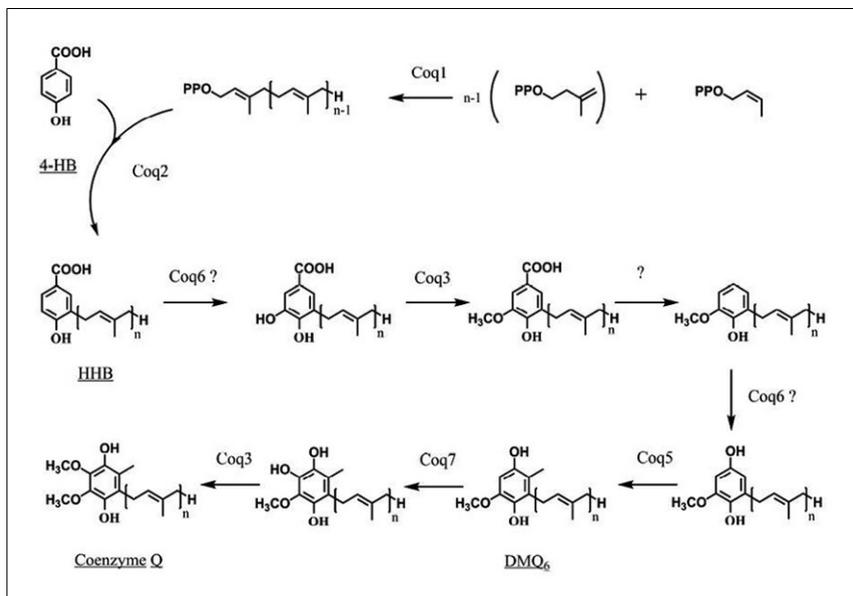


Catalyseur à base de Ni fixé sur un nanotube de carbone

4. Étude de la biosynthèse de l'ubiquinone (F. Pierrel, M. Fontecave)

F. Pierrel, récemment recruté au CNRS, s'attache à comprendre certains aspects de la biosynthèse de l'ubiquinone, encore mal connue aujourd'hui malgré l'importance de ce cofacteur biologique. Ses premiers résultats, sur la levure comme modèle, semblent remettre en cause significativement la voie de biosynthèse généralement admise (cf. figure suivante). Cette synthèse implique l'intervention de 9 protéines chez la levure, associées en complexe. Nous avons pu montrer très récemment qu'un système de transfert d'électrons, ferrédoxine/ferrédoxine réductase, est impliqué aussi dans ce processus ; il reste à en déterminer la fonction. Par ailleurs, nous avons montré que l'acide 4-aminobenzoïque était, comme l'acide 4-hydroxybenzoïque, un précurseur de l'ubiquinone chez la levure, suggérant l'existence d'une activité enzymatique de désamination qui reste à découvrir. L'importance de ces nouveaux acteurs moléculaires chez l'homme est en cours d'étude¹⁷.

17. Pierrel F., Hamelin O., Douki T., Kieffer-Jaquinod S., Mühlhoff U., Ozeir M., Lill R., Fontecave M., *Chemistry and Biology*, 17, 2010.

*Biosynthèse de l'ubiquinone*

LISTE DES CONFÉRENCES ET SÉMINAIRES INVITÉS (2009-2010)

2009

- Nineteenth National Symposium on Catalysis, Pune, Inde (18-21 janvier 2009) : « Hydrogenase-inspired catalysts for photoproduction of hydrogen ».
- Journées de l'école doctorale, université Paris VI (21 janvier 2009) : « L'hydrogène : de l'eau, du soleil et des catalyseurs ».
- Lycée du Grésivaudan, Meylan, France (28 janvier 2009) : « Chimie et Biologie : quelles sont les nouvelles frontières ? ».
- Gordon Research Conference : Solar Fuels, Ventura, USA (31 janvier-5 février 2009) : « From hydrogenase to bioinspired nanomaterials : Ni-based compounds and hydrogen production ».
- EMBO-FEMS Workshop on Microbial Sulfur Metabolism, Tomar, Portugal (15-18 mars 2009) : « A metal-escorted sulphur tour : from cysteine to sulfurated compounds ».
- Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, Inde (15 avril 2009) : « Flavin reductases and oxygen activation : applications in antibiotic biosynthesis and artificial nucleases ».
- Indian Institute of Technology, Chemistry Dept, Chennai, Inde (17 avril 2009) : « Inspired by a metalloenzyme, the ribonucleotide reductase : New anticancer drugs and new catalysts ».
- Indian Institute of Science, Bangalore, Inde (22 avril 2009) : « Hydrogen : Water, sun and catalysts »

– Indian Institute of Science, IPC Dept, Bangalore, Inde (23 avril 2009) : « Iron and sulphur, a reactive bioinorganic combination : From the origins to the present-day biocatalysts ».

– Indian Institute of Science, Organic Chemistry Dept, Bangalore, Inde (24 avril 2009) : « Inspired by a metalloenzyme, the ribonucleotide reductase : New anticancer drugs and new catalysts ».

– Conférence internationale : From Synthetic Chemistry to Synthetic Biology, Collège de France, Paris (5 mai 2009) : « Between biology and chemistry : bioinspired catalysis and synthesis »

– Club des industriels, Académie des Sciences, Paris (12 mai 2009) : « Quand le vivant inspire les chimistes : vers de nouveaux catalyseurs ».

– Institut de Microbiologie de la Méditerranée, Marseille (2 juin 2009) : « Hydrogène : de l'eau, du soleil et des catalyseurs ».

– National Institute for Medical Research, Londres, Angleterre (25 juin 2009) : « A metal-escorted sulphur tour : from cysteine to sulfurated compounds ».

– Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France (4 septembre 2009) : « A metal-escorted sulphur tour : from cysteine to sulfurated compounds ».

– Séminaire franco-brésilien, Académies des Sciences, Sao Paulo, Brésil (15 septembre 2009) : « Iron-sulfur clusters and radical biocatalysis : applications in nucleic acid metabolism ».

– Conférence « Science à Sophia », Sophia Antipolis, France (21 septembre 2009) : « L'hydrogène et autres carburants « solaires » du futur ».

– Leiden Institute of Chemistry, Leiden University, Pays-Bas (14 octobre 2009) : « From enzymes to nanocatalysts : the case of hydrogenases ».

– Conférence Inaugurale, École nationale supérieure de chimie de Paris, Paris, France (20 octobre 2009) : « L'hydrogène et autres carburants « solaires » du futur ».

– Journée ENS-Collège de France, Paris (24 novembre 2009) : « Clusters fer-soufre et biocatalyse radicalaire dans le métabolisme des acides nucléiques ».

– The Energy and Resources Institute (TERI), Delhi, Inde (29 octobre 2009) : « Hydrogen : Water, sun and catalysts ».

– Indian Institute of Technology, Center for Energy Studies, Delhi, Inde (30 octobre 2009) : « Hydrogen : Water, sun and catalysts ».

– Indian Institute of Technology, Chemistry Dept, Mumbai, Inde (9 novembre 2009) : « Enantioselective oxidations : new Fe- and Ru-based catalysts ».

– Indian Institute of Technology, Institute Colloquium, Mumbai, Inde (10 novembre 2009) : « Hydrogen : Water, sun and catalysts ».

– National Chemical Laboratory, Pune, Inde (11 novembre 2009).

– « Flavin reductases and oxygen activation : applications in antibiotic biosynthesis and artificial nucleases ».

2010

– Gordon Research Conference : Protein Cofactors, Radicals and Quinones, Ventura, USA (24-29 janvier 2010) : « Radical-SAM chemistry in hydrogenase maturation : a novel C-S bond formation mechanism ».

– Journées SOL-GEL 2010, Tours, France (1-3 février 2010) : « From enzymes to nanocatalysts : the case of hydrogenases ».

– Workshop « The artificial Leaf » Leiden, Pays-Bas (1-5 février) : « From enzymes to nanocatalysts : the case of hydrogenases ».

- Comité national de Biochimie, Académie des Sciences, Paris, France (16 février 2010) : « Chimie bioinspirée et hydrogène : des hydrogénases aux électrocatalyseurs de demain ».
- Conférence « Sustainable Chemistry and related Areas », Rennes, France (25-26 février 2010) : « Energy Challenges for the 21st Century : Hydrogen and Solar Fuels ».
- German Priority Program Conference, Leipzig, Allemagne (8-10 mars) : « Iron-Sulfur clusters and radical biocatalysis : applications in the modification of macromolecules ».
- Institut Français du Pétrole, Lyon, France (15 mars 2010) : « L'hydrogène : de l'eau, du soleil et des catalyseurs : l'approche de la chimie bioinspirée ».
- Conférence « Transversales de Minatec », Grenoble, France (31 mars 2010) : « Du soleil, de l'eau et des catalyseurs : comment la chimie aborde les défis énergétiques du XXI^e siècle ».
- Journée scientifique de l'UJE, Grenoble, France (29 avril 2010) : « Chimie des processus biologiques : une introduction ».
- Académie des Sciences, Toulouse, France (11 mai 2010) : « Production et oxydation catalytiques de l'hydrogène : de la biologie aux nanotechnologies ».
- Colloque « Frontiers of chemistry : from molecules to systems », Paris, France (21 mai 2010) : « From enzymes to nanocatalysts : the case of hydrogenases ».
- Journée scientifique de l'UMR 7199, Faculté de Pharmacie, Illkirch (27 mai 2010) : « Production et oxydation catalytiques de l'hydrogène : des hydrogénases aux (photo) électro-nanocatalyseurs de demain ».
- Colloque « Tomorrow towards a selected chemistry », CPE Lyon (3-4 juin 2010) : « From enzymes to nanocatalysts : the case of hydrogenases ».
- Gordon Conference « Iron Sulfur Enzymes » New London, NH, USA (6-11 juin 2010) : « Sulfuration of biological macromolecules : new "Radical-SAM" enzymes ».
- Workshop « [NiFe] Hydrogenases and [Ni] based biomimics for hydrogen conversion », Berlin, Allemagne (16-17 juin 2010) : « From enzymes to nanocatalysts : the case of hydrogenases ».
- EUROBIC 10, Thessalonique, Grèce (22-26 juin 2010) : « Iron-sulfur Cluster Assembly : sulphur, iron and electrons ».
- EUCHEM Conference on Organic Free radicals, Bologne, Italie (28 juin-2 juillet 2010) : « Iron-sulfur clusters and radical biocatalysis : applications in nucleic acid metabolism ».
- 15th International Congress on Photosynthesis, Pékin, Chine (22-27 août 2010) : « Ni- and Co-based molecular catalysts for (photo)cathodes in photoelectrochemical cells ».
- Réunion annuelle du Centre franco-indien de synthèse organique, Villard de Lans, France (14-17 septembre 2010) : « Bioinspired chemistry and hydrogen : from hydrogenases to nano-(photo)electrocatalysts ».
- 4th International IMBG meeting, Villard de Lans, France (25-28 septembre 2010) : « Between biology and chemistry : biopinspired catalysis » : « Towards photoelectrochemical water-splitting cells : catalysts and electrodes ».
- Trilateral Symposium Académie des Sciences – German National Academy of Sciences Leopoldina – Chinese Academy of Sciences on « Future of sciences, sciences for the future : Chemistry and its interfaces with biology and physics » Paris, France (7-9 octobre 2010) : « Bioinspired catalysis and chemistry : new catalysts for hydrogen production and oxidation ».
- Colloque de rentrée du Collège de France, « La mondialisation de la recherche, compétition, coopérations, restructurations », Paris, France (14-15 octobre 2010) : « Pays émergents, émergence de la recherche et de la coopération : le cas de l'Inde ».
- Conférence « chantiers du savoir », ESPCI, Paris (3 novembre 2010) : « Chimie bioinspirée et photoélectrolyse de l'eau : des enzymes aux nanocatalyseurs ».

– Artificial Photosynthesis workshop, Imperial College, Londres, Grande-Bretagne (12 novembre 2010) : « From molecular catalysts to (photo)cathodes for hydrogen production ».

– Centre de biophysique moléculaire, Orléans (24 novembre 2010) : « Photosynthèse artificielle : synthèse et évaluation de nouveaux (photo)nanocatalyseurs pour la (photo) électrolyse de l'eau ».

– Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Séoul (8 décembre 2010) : « Iron-sulfur clusters and radical biocatalysis: applications in nucleic acid metabolism ».

– Korea Center for Artificial Photosynthesis, Sogang University, Séoul (9 décembre 2010) : « Bioinspired chemistry and hydrogen: from hydrogenases to nano-(photo) electrocatalysts for fuel cells and electrolyzers ».

– Institute of Microbiology, Seoul National University (9 décembre 2010) : « Bioinspired chemistry and hydrogen: from hydrogenases to nano-(photo)electrocatalysts for fuel cells and electrolyzers ».

– Colloque de lancement du programme Convergence, Université P. et M. Curie, Paris (15 décembre 2010) : « À la frontière de la chimie et de la biologie : biocatalyse et applications ».

PUBLICATIONS

2009

Pilet E., Nicolet Y., Mathevon C., Douki T., Fontecilla-Camps J., Fontecave M., « The role of the maturase HydG in [FeFe]-hydrogenase active site synthesis and assembly », *Febs Letters*, 583, 2009, 506-11.

Oudart Y., Artero V., Norel L., Train C., Pécaut J., Fontecave M., « Synthesis, crystal structure, magnetic properties and reactivity of a Ni-Ru model of NiFe hydrogenases with a pentacoordinated triplet (S = 1) Ni^{II} center », *J. Organomet. Chem.*, 694, 2009, 2866-2869.

Gupta V., Sendra M., Naik S.G., Chahal H.K., Huynh B.H., Outten F.W., Fontecave M., Ollagnier-de-Choudens S., « Native E. coli SufA, co-expressed with SufBCDSE, purifies as a [2Fe-2S] protein and acts as an Fe-S transporter to Fe-S target enzymes », *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 2009, 6149-6153.

Canaguier S., Vaccaro L., Artero V., Ostermann R., Pécaut J., Field M.J., Fontecave M., « Cyclopentadienyl Nickel–Ruthenium Catalysts for Biomimetic Hydrogen Evolution : Electrocatalytic properties and Mechanistic DFT Studies », *Chemistry*, 15, 2009, 9350-9365.

Luttringer F., Mulliez E., Dublet B., Lemaire D., Fontecave M., « The Zn center of the anaerobic ribonucleotide reductase from E. coli. », *J. Biol. Inorg. Chem.*, 14, 2009, 923-933.

Chimnar onk S., Forouhar F., Sakai J., Yao M., Tron C.M., Atta M., Fontecave M., Hunt J.F., Tanaka I., « Snapshots of Dynamics in Synthesizing N⁶-isopentenyladenosine at tRNA Anticodon », *Biochemistry*, 2009, 48, 5057-5065.

Atta M., Fontecave M. et Mulliez E., « RNA-modifying metalloenzymes », in Grosjean H. (éd.), *DNA and RNA Modification Enzymes : Comparative Structure, Mechanism, Functions, Cellular, Interactions and Evolution*, Landes Bioscience, Austin TX USA, 2009, chap 24, 347-357.

Le Goff A., Artero V., Jusselme B., Guillet N., Métafé R., Fihri A., Palacin S., Fontecave M., « From Hydrogenase Mimics to Noble-Metal Free Hydrogen-Evolving Electrocatalytic Nanomaterials », *Science*, 326, 2009, 1384-1387.

Jacques P.-A., Artero V., Pécaut J., Fontecave M., « Cobalt and Nickel Diimine-Dioxime Complexes as Molecular Electrocatalysts for Hydrogen Evolution with Low Overvoltage », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 106, 2009, 20627-20632.

Trotter V., Vinella D.L., Loiseau L., Ollagnier-de Choudens S., Fontecave M., Barras F., « The CsdA cysteine desulfurase interacts with SufBCD proteins in Fe/S biogenesis and with CsdL (ex-YgdL), a ubiquitin-modifying like protein, in a new sulfur transfer pathway », *Mol. Microbiol.*, 74, 2009, 1527-1542.

2010

Gambarelli S., Mulliez E., Fontecave M., « Iron sulfur clusters in "Radical-SAM" enzymes : spectroscopy and coordination », in Hanson G. , Berliner L. (éds.), *Metals in Biology-Applications of High-Resolution EPR to Metalloenzymes*, *Biological Magnetic Resonance*, 29, Springer, 2010, 53-82.

Vaccaro L., Artero V., Canaguier S., Fontecave M., Field M.J., « Mechanism of Hydrogen Evolution Catalyzed by NiFe Hydrogenases : Insights from a Ni-Ru Model Compound », *Dalton Trans.*, 39, 2010, 3043-3049.

Nicolet Y., Fontecilla-Camps J., Fontecave M., « Maturation of [FeFe]-hydrogenases : Structures and Mechanisms », *Int. J. Hydr. Ener.*, 35, 2010, 10750-10760.

Le Goff A., Artero V., Metayé R., Moggia F., Jousset B., Razavet M., Tran Ding P., Palacin S., Fontecave M., « Immobilization of FeFe hydrogenase mimics onto carbon and gold electrodes by controlled aryldiazonium salt reduction : an electrochemical, XPS and ATR-IR study », *Int. J. Hydr. Ener.*, 35, 2010, 10790-10796.

Fontecave M., « Understanding life chemistry as molecules : reductionism against vitalism », *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 2010, 4016-4019.

Wollers S., Layer G., Garcia-Serres R., Signor L., Latour J.-M., Fontecave M., Ollagnier-de-Choudens S., « Iron-sulfur Cluster Assembly : the SufBCD complex is a new type of Fe-S scaffold with a flavin redox cofactor », *J. Biol. Chem.*, 285, 2010, 23331-23341.

Le Goff A., Moggia F., Debou N., Jegou P., Artero V., Fontecave M., Jousset B., Palacin S., « Facile and tunable functionalization of carbon nanotube electrodes with ferrocene by covalent coupling and -stacking interactions : application to glucose biosensing », *J. Electroanal. Chem.*, 641, 2010, 57-63.

Arragain S., Garcia-Serres R., Blondin G., Douki T., Clemancey M., Latour J.-M., Forouhar F., Neely H., Montelione G.T., Hunt J.F., Mulliez E., Fontecave M., Atta M., « Post-translational modification of ribosomal proteins: Structural and functional characterization of RimO from *Thermotoga maritima*, a Radical-SAM methylthiotransferase », *J. Biol. Chem.*, 285, 2010, 5792-5801.

Tran Phong D., Artero V., Fontecave M., « Water (photo)electrolysis on electrodes engineered using Biological and bioinspired molecular systems », *Energy Env. Science*, 3, 2010, 727-747.

Canaguier S., Field M., Oudart Y., Pécaut J., Fontecave M., Artero V., « A structural and functional mimic of the active site of NiFe hydrogenases », *Chem. Commun.*, 46, 2010, 5876-5878.

Arragain S., Mulliez E., Douki T., Forouhar F., Hunt J.F., Fontecave M., Atta M., « A eucaryotic methylthiotransferase for biosynthesis of 2-methyl-N6-threonylcarbamoyladenine in tRNA », *J. Biol. Chem.*, 285, 2010, 28425-28433.

Pierrel F., Hamelin O., Douki T., Kieffer-Jaquinod S., Mühlhoff U., Ozeir M., Lill R., Fontecave M., « Coenzyme Q biosynthesis in yeast : involvement of mitochondrial ferredoxin and para-aminobenzoic acid », *Chemistry and Biology*, 17, 2010, 449-459.

Fantino J.-R., Py B., Fontecave M., Barras F., « A genetic analysis of the response of *Escherichia coli* to cobalt stress », *Env. Mic. Env. Mic. Reports*, 12, 2010, 2846-2847.

Fourmond V., Jacques P.-A., Fontecave M., Artero V., « Functional models of hydrogenases: rigorous determination of overpotentials for H₂ evolution and effect of homoconjugation », *Inorg. Chem.*, 49, 2010, 10338-10347.

Fontecave M., « Catalytic transfer of chiral information from an organic compound to a coordination complex », *Chem. Cat. Chem.*, 2, 2010, 1533-1534.

Atta M., Mulliez E., Arragain S., Forouhar F., Hunt J.F., Fontecave M., « S-Adenylmethionine-dependent radical-based modification of biological macromolecules », *Curr. Op. Struct. Biol.*, 20, 2010, 684-692.

THÈSES SOUTENUES EN 2009 ET 2010

Carine Rousset (co-direction M. Fontecave, S. Ollagnier-de-Choudens) : « Étude structurale et fonctionnelle de la quinolinate synthase : une protéine fer-soufre cible d'agents antibactériens », soutenue le 28 avril 2009.