



DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea

Février

2013

la lettre
iBiTec-S

N°67

Direction des sciences du vivant

➔ **LE HAUT-COMMISSAIRE À L'ÉNERGIE ATOMIQUE, M. YVES BRÉCHET, A VISITÉ LE LABORATOIRE DE HAUTE SÉCURITÉ BIOLOGIQUE DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE ET D'IMMUNO-ANALYSE, LE 14 FÉVRIER 2013.**

M. Bréchet a été accueilli par le chef de service, **Christophe Créminon**, et son adjointe, **Stéphanie Simon**. Cette visite faisait partie d'un **programme d'une journée** sur le centre de Saclay. Pour sa toute première visite d'un centre du CEA, le Haut-commissaire avait choisi Saclay et **Jacques Vayron** l'a accompagné dans **différentes installations** illustrant la pluridisciplinarité de nos activités.

➔ NOMINATION

Depuis le 1er Février 2013, **Annick Harel-Bellan** est devenue **directrice de l'unité mixte CEA-CNRS-Université Paris Sud qui a pour périmètre le service de Biologie Intégrative et Génétique Moléculaire de l'iBiTec-S**. Elle remplace **Christophe Carles** qui a été chef de ce service pendant 6 ans et qui a maintenant été appelé auprès d'**Yves Bréchet**, haut-commissaire à l'énergie atomique. Nous leur souhaitons à tous deux bonne chance dans leurs nouvelles fonctions.



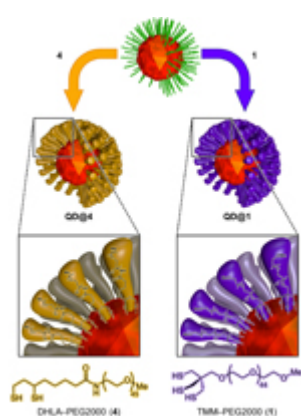
Annick Harel-Bellan est DR1 au CNRS. Elle a obtenu un doctorat d'état en Immunologie et a effectué un stage post-doctoral au National Cancer Institute (Frederick, USA) toujours en immunologie. Elle a ensuite rejoint l'Institut Gustave Roussy pour monter une équipe sur le contrôle de l'expression des gènes dans le maintien de l'équilibre entre prolifération et différenciation cellulaire, équilibre indispensable à l'homéostasie tissulaire. Le contrôle de la prolifération et de la différenciation est resté au cœur de ses préoccupations scientifiques, et son intérêt s'est porté successivement sur les aspects transcriptionnels puis épigénétiques de ce contrôle, et, plus récemment, sur le rôle des ARN non codants. Cette thématique s'intègre très naturellement dans les domaines d'intérêt du SBIGeM qui sont expression des gènes, réponse aux stress et contrôle du destin cellulaire. Annick Harel-Bellan est signataire de plus de 100 articles scientifiques, et de 4 brevets. Elle est aussi membre de diverses commissions et conseils scientifiques (ANR, ARC, Ville de Paris, etc.). Voir le **CV** d'**A. Harel-Bellan**

LE SOMMAIRE DE FÉVRIER 2013

- **Zoom 1:** Nouveaux ligands pour la biocompatibilisation de nanocristaux fluorescents.
- **Zoom 2:** Simulation en dynamique moléculaire de micelles de DPC dans l'eau .
- **Techno-Valo:**
 - un joli travail ayant pour toile de fond le Syndrome de Lynch et montrant comment la biologie structurale vient dans ce cas en soutien de l'aide au diagnostic
 - un bilan des contrats signés à l'iBiTec-S pendant l'année 2012
- **Appels d'offres.**
- **Les actus des services de l'institut.**
- **Les derniers articles scientifiques.**
- **iBiThèse** - la page des étudiants.

→ NOUVEAUX LIGANDS POUR LA BIOCOMPATIBILISATION DE NANOCRISTAUX FLUORESCENTS.

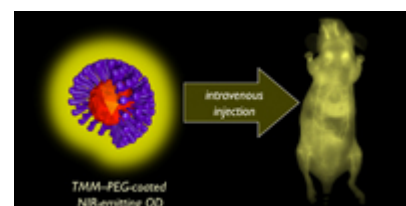
Dans le cadre d'une collaboration avec l'I²BM et l'ESPCI, des chercheurs de l'iBiTec-S ont développé une nouvelle chimie de surface biocompatibilisante pour les nanocristaux fluorescents (quantum dots, QD).



Les "quantum dots" (QD) sont des nanocristaux sphériques de quelques nanomètres de diamètre qui possèdent des propriétés de fluorescence remarquables. Leur large gamme de fluorescence ainsi que leur résistance au photo-blanchiment permettent aux QD de concurrencer efficacement les fluorophores organiques classiques. Le potentiel des nanocristaux fluorescents en tant que marqueurs pour l'imagerie dans le petit animal a été récemment démontré. Cependant, la solubilité et la stabilité en milieu physiologique de ces nanoparticules restent des facteurs limitants pour la généralisation de la technique d'imagerie. Une équipe du SCBM a développé de nouveaux ligands biocompatibilisants de QD pour des applications diagnostiques in vivo. Ces ligands sont composés d'une tête tridentée soufrée (TMM) qui permet un ancrage robuste à la surface du nanocristal et d'une chaîne poly éthylène glycol (PEG) qui rend le matériau

furtif, c'est-à-dire "invisible", vis-à-vis des systèmes de défense de l'organisme. Les propriétés de stabilisation des ligands TMM ont été évaluées in vitro mais également in vivo dans le cadre de leur application à l'imagerie du petit animal. Les résultats obtenus montrent la supériorité des ligands TMM par rapport aux ligands de référence DHLA-PEG classiquement

utilisés dans la littérature (Figure 1). Des premières images corps entier ont été obtenues permettant une visualisation du réseau sanguin et une évaluation de la bio-distribution des objets par imagerie de fluorescence (Figure 2). Ces résultats permettent d'envisager une utilisation plus large de ce nouveau type de ligands de surface pour la biocompatibilisation d'autres systèmes nanoparticulaires.

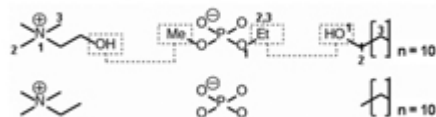


Gravel E, Tanguy C, Cassette E, Pons T, Knittel F, Bernards N, Garofalakis A, Duconge F, Dubertret B, Doris E. (2013). Compact tridentate ligands for enhanced aqueous stability of quantum dots and in vivo imaging. *Chem. Sci.*, **4**, 411-417.

→ SIMULATION EN DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE DE MICELLES DE DPC DANS L'EAU.

Dans cet article, une équipe de l'iBiTec-S a caractérisé à l'aide de simulations de dynamique moléculaire "tous atomes", les propriétés structurales et dynamiques de micelles de DPC modélisées à l'aide d'un potentiel original (i.e. charges partielles atomiques) développé pour des simulations avec le champ de force AMBER.

Les détergents n-alkyl phosphocholine possèdent une tête polaire phosphocholine et sont considérés comme de bons systèmes pour mimer les membranes biologiques. Ils sont, par conséquent, couramment utilisés pour stabiliser et étudier les protéines membranaires extraites de leur environnement membranaire naturel. Pour ce travail, en collaboration avec une équipe de l'université d'Amiens (Laboratoire des glucides, CNRS FRE 3517), une équipe de l'iBiTec-S a développé une approche originale basée sur la construction de "briques moléculaires" modélisant les différentes parties (i.e. tête polaire et queue hydrophobe) du détergent (Figure 1) pour calculer des charges partielles atomiques. Cette approche utilisée précédemment par cette équipe pour les alkyles-glucosides a l'avantage de 1) réduire significativement le temps des calculs ab-initio, 2) de définir et contrôler la conformation des molécules, 3) d'obtenir des valeurs de charges reproductibles. Dans une approche unifiée, ces charges ont été validées en les combinant avec un champ d'AMBER utilisé pour les protéines et comparées avec d'autres potentiels de la littérature. Les résultats de ces simulations ont permis de mieux caractériser les propriétés structurales et dynamiques de ces agrégats de détergent. Elles ont notamment permis de caractériser la cinétique d'agrégation des monomères

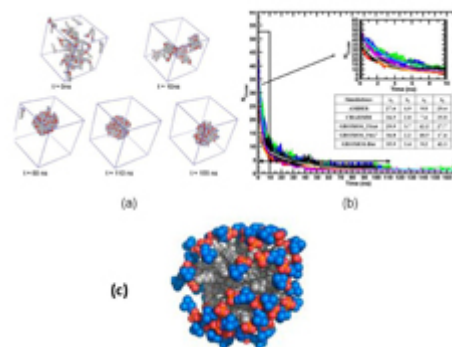


de DPC (Figure 2) pouvant être modélisée selon une somme de deux exponentielles avec deux constantes de temps 1 et 2 caractérisant le processus rapide et lent du phénomène. Les micelles obtenues avaient toutes un rayon de giration de 17 Å, avec une forme légèrement ellipsoïdale. La surface de contact entre l'eau et la tête polaire du DPC représente 70 - 80 % de la surface totale des micelles. Enfin, les molécules d'eau forment un large éventail de liaisons hydrogène impliquant une ou plusieurs molécules de DPC adjacentes, comparable à celui retrouvé au niveau des membranes de POPC.

Figure 1 : Briques moléculaires utilisées pour la dérivation des charges pour les détergents de type n-alkyl phosphocholine (dont le DPC, avec n = 10).

Ce travail fait partie d'un vaste projet qui consiste à développer, en utilisant la même approche, une large bibliothèque en accès libre, de champs de force pour une grande quantité de détergents (à ce jour plus d'une centaine) de complexités croissantes utilisés expérimentalement lors de la caractérisation des protéines membranaires.

Figure 2: (a) Modélisation de l'agrégation des monomères de DPC en fonction du temps avec le champ de force AMBER pour les protéines (l'eau n'est pas montrée), (b) comparaison avec d'autres simulations effectuées avec d'autres potentiels de la littérature et (c) structure finale d'une micelle de DPC avec les atomes d'oxygène, phosphore, azote, carbone de la chaîne alkyl et choline en rouge, jaune bleu et gris, respectivement.



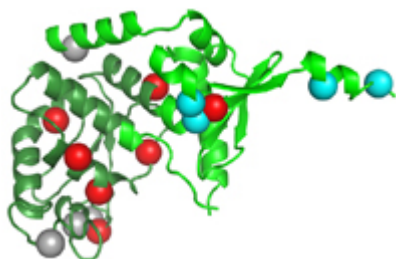
Abel S, Dupradeau FY, Marchi M. (2012). Molecular Dynamics Simulations of a Characteristic DPC Micelle in Water. *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 4610-4623.

TECHNO & VALO

→ SYNDROME DE LYNCH : LA BIOLOGIE STRUCTURALE EN SOUTIEN DE L'AIDE AU DIAGNOSTIC.

Cet article présente le premier modèle de l'architecture de la protéine MLH1, l'une des protéines impliquées principalement dans le syndrome de Lynch, une prédisposition génétique au cancer colorectal.

Le syndrome de Lynch est une affection génétique, héréditaire, qui prédispose aux cancers du côlon et du rectum. On estime que trois gènes appelés MLH1, MSH2 et MSH6, en sont principalement responsables : ces gènes sont impliqués dans la voie de réparation des mésappariements de l'ADN et ils régulent les erreurs survenant lors de la réplication de l'ADN, notamment au moment de la division cellulaire. Une équipe de l'iBiTec-S a résolu la première structure cristallographique d'une protéine MLH1 eucaryote, qui plus est en complexe avec son partenaire cellulaire principal, la protéine PMS1. Cette structure permet de comprendre comment MLH1 fonctionne au sein de la voie de réparation des mésappariements et de repérer où se trouvent précisément les mutations ponctuelles recensées dans les cas de cancers colorectaux héréditaires. Cette étude a, dans le cas présent, nécessité une douzaine d'années de travail entre la réalisation des premiers cristaux et la structure définitive et une collaboration étroite avec l'équipe de **S Boiteux** du CBM (CNRS, Orléans).



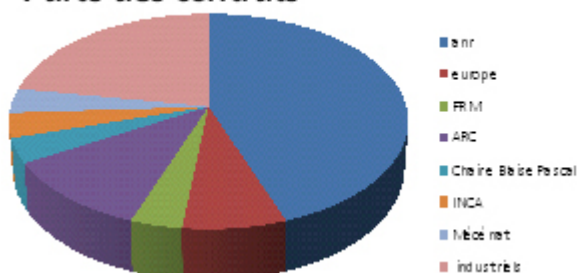
L'image à l'échelle atomique de la protéine MLH1 (en vert clair et foncé) permet de positionner les mutations identifiées sur un panel de patients. Cette image permet de proposer un classement des mutations : de haute gravité (en rouge), de gravité moyenne (en cyan) ou gravité difficile à prédire d'après l'image (en gris).

Outre les résultats sur le volet fondamental, cette publication est le point de départ d'un projet clinique d'aide au diagnostic. Un projet avec l'hôpital de la Timone et l'Institut Curie a pour objectif d'utiliser les données fonctionnelles et structurales pour personnaliser la prise en charge des patients porteurs de ces mutations. Après séquençage du génome des personnes à risques (ce syndrome est héréditaire), les médecins auront ainsi un système de classement qui les aidera à décider de la prise en charge préventive du cancer colorectal. Ces travaux ont fait l'objet d'un [communiqué de presse](#) (CEA, 25 février 2013).

Gueneau E, Dherin C, Legrand P, Tellier-Lebegue C, Gilquin B, Bonnesoeur P, Londino F, Quemener C, Le Du MH, Márquez JA, Moutiez M, Gondry M, Boiteux S, Charbonnier JB. (2013) Structure of the MutL? C-terminal domain reveals how Mlh1 contributes to Pms1 endonuclease site. *Nature Struct Mol Biol.* Sous presse.

→ BILAN SUR LES CONTRATS OBTENUS EN 2012 PAR L'IBITEC-S.

Parts des contrats



L'année dernière, les chercheurs de l'iBiTec-S ont fait preuve d'un grand dynamisme pour déposer des projets de recherche auprès des différents organismes financeurs. Les bons taux de réussite, étroitement liés à ce dynamisme, montrent que si la majorité des contrats obtenus provient de l'ANR (60%), les sources de financement sont de plus en plus diversifiées et de beaux succès auprès de l'Europe ont également été obtenus (12%). Tous ces efforts ont permis à l'iBiTec-S de signer pour 4M€ de contrat cette année. L'obtention de ces financements permet aux chercheurs de continuer leurs travaux dans de bonnes conditions mais aussi de développer de nouvelles recherches. Ils témoignent aussi de la grande capacité d'adaptation de nos équipes dans une période difficile où le financement de la recherche a énormément évolué en l'espace de seulement quelques années.

INFORMATIONS

DE L'INSTITUT

agenda

→ LES RENDEZ-VOUS À NE PAS MANQUER :



10 et 11 avril 2013 - 5ème réunion de l'ITMO TS, à Bordeaux, avec **Jacques Grassi** (DSV) et **Franck Lethimonnier** (I2BM). Inscriptions en ligne gratuites mais obligatoires.

22 - 26 juillet 2013 - International Conference of Bioinorganic Chemistry, à Grenoble. **ICBIC** est un congrès international qui a lieu tous les deux ans et regroupe environ 900 scientifiques du monde entier. Il sera organisé pour la première fois en France en Juillet 2013, à Grenoble. **C. Cavazza** de l'IBS fait partie du comité d'organisation de ce congrès, qui couvre tous les aspects de la chimie bio-inorganique autour des thèmes suivants : Métalloprotéines et enzymes ; Métaux en médecine et santé ; Trafic et homéostasie des métaux ; Métaux et acides nucléiques ; Chimie organométallique ; Catalyse bio-inspirée. Date limite : 30 avril 2013 pour proposer un résumé pour une communication orale ou poster. **Deux dates à retenir pour le GdR 3334** "Assemblages Supramoléculaires et Membranes Biologiques".

- **24 - 25 Juin 2013** : l'atelier "visualisation" (IBPC, Paris) propose une formation à la visualisation scientifique et moléculaire, avec deux orientations majeures: la visualisation exploratoire dans un contexte de recherche (mieux appréhender ses données) et la préparation de figures et animations pour la dissémination (publications scientifiques, vidéos, pages web).

- **6 - 9 octobre 2013** : la 4ème Réunion plénière du GdR aura lieu cette année à Sainte-Montaine en Sologne.

Si vous êtes intéressés ou si vous avez besoin d'information, vous pouvez contacter **Cédric Montigny**, votre correspondant GdR ou **Maité Paternostre**.

→ CONFÉRENCES D'INTÉRÊT GÉNÉRAL :

26 au 29 mars 2013 - GDR Processus Biologiques et Bioinspirés pour l'Energie, à Roquebrune sur Argens. Le GDR PROBBE (ancien BioHydrogène) a pour objectif d'accompagner le développement de vecteurs énergétiques à faible impact environnemental. Ce groupe de recherche s'intéresse en particulier aux différentes voies conduisant à la production de biocarburants liquides ou gazeux de deuxième et troisième générations mettant en œuvre des processus de conversions microbiologiques, biochimiques et bioinspirés. **Winfried Leibl** (iBiTec-S/SB²SM) y présentera ses travaux. [Inscription](#).

24 au 26 mars 2013 - BIOVISION réunit les plus importants décideurs issus du secteur académique, privé, politique et de la société civile afin de transformer des idées novatrices en solutions concrètes au bénéfice des citoyens.

24 au 27 mars 2013 - Réunion annuelle du Groupe Français de Chimie Bio-Inorganique, co-organisée par **Pierre Dorlet** (SB²SM), à Aussois. [Site web](#).

18 et 19 avril 2013 - 1er Colloque de la série Défis Analytiques et Société : "Innover pour mieux mesurer l'impact des composés chimiques sur la santé et l'environnement", à Paris. De nombreux intervenants du CEA seront présents, pour la DSV, **E. Quemeneur**, **C. Junot**...

3 au 5 juillet 2013 - RICT 2013 - 49ème Conférence internationale sur la chimie médicale, à Nice.

Retrouvez tous les congrès sur [BioDoc](#).

prix & appels d'offres

Laboratoire d'excellence en recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique (LabEx LERMIT) : appels à projets

Appel à projets **"New Interdisciplinary Projects"** - Le LabEx LERMIT souhaite promouvoir des projets interdisciplinaires dans le domaine de la découverte de médicaments et de l'innovation thérapeutique. Il peut s'agir de nouveaux projets, ou de nouveaux développements de projets déjà financés par le LabEx. La durée des projets pourra aller jusqu'à 3 ans, avec un financement maximal de 350 k€.

Date limite de soumission des pré-projets : **1er avril 2013**

Appel à projets **"Junior Team"** - Le LabEx LERMIT lance un appel international à destination de jeunes chercheurs qui souhaitent établir une équipe de recherche indépendante au sein de l'une des unités du LERMIT.

Date limite de soumission des pré-projets : **1er mai 2013**

Consultez la rubrique **Appel à Projets & Prix** de BioDoc :
[Annonces spécifiques](#) - [Portails web généralistes](#).

actualité de l'iBiTec-S

Les travaux de rénovation réalisés fin 2012 à l'animalerie de l'iBiTec-S ont notamment permis de changer les portes des sas de décontamination de matériel. Ces sas, situés à l'entrée et à la sortie de la zone hébergeant les souris transgéniques, permettent de conserver le statut sans pathogènes de l'élevage de souris transgénique, qui héberge des lignées pour le compte non seulement de l'iBiTec-S, mais également pour l'I2BM (avec un gros volume de souris pour MIRCEN). Les anciennes portes des sas étaient fortement corrodées, et n'assuraient plus une étanchéité suffisante. Les nouvelles portes vont permettre au personnel de l'animalerie de travailler dans des conditions de sécurité optimales, avec une protection totale par rapport à l'exposition aux produits décontaminants à base de peroxyde.

Les travaux de rénovation ont également consisté à changer les sols carrelés, ainsi qu'une série de portes anciennes du côté conventionnel de l'animalerie. Ces portes (installées dans les années 70), très lourdes, avaient des gonds faussés qui entravaient leur fermeture. Les nouvelles portes permettent d'améliorer les conditions d'hébergement des animaux en préservant la pression positive dans les pièces. [Voir les photos](#)

actualité des services

→ SBIGeM

A lire dans le [BioActif n°13 de Janvier 2013](#), le dossier sur l'ARN interférence et la plateforme PARI.

→ SPI

Les travaux d'**Alexandra Trotier-Faurion** portant sur "**L'optimisation des stratégies thérapeutiques pour le traitement d'une maladie métabolique cérébrale rare associée à un déficit du transporteur de la créatine**" ont été primés à la journée Jeune Chercheur (7-8 février Biocitech) de la **Société de Chimie Thérapeutique**. Ce prix permet à Alexandra de participer gratuitement à la **49ème Rencontre Internationale de Chimie Thérapeutique** qui aura lieu à **Nice du 3 au 5 Juillet 2013**. Une communication orale par l'équipe sera demandée.

→ SB²SM - UMR8221

EcoSeed. **Anja Krieger** participe à un projet européen qui a été accepté à l'été 2012, mais qui démarre en ce moment. Ce projet est coordonné par **Ilse Kranner** (Professeure de l'université d'Innsbruck). [Le communiqué de presse de l'université d'Innsbruck](#).

Winfried Leibl a obtenu deux financements :

1 - Financement DSV Bioénergie

Projet : "Electrode materials based on natural and bio-inspired catalysts and photocatalysts for hydrogen evolution" a été retenu au titre de l'appel d'offres interne DSV consacré au programme bioénergies. Le financement alloué est réparti entre l'iBiTec-S (**W. Leibl**), l'iBS (**J. Fontecilla-Camps**), et l'IRTSV (**V. Artero**).

2 - Labex CHARMMAT. Résultats du 1er appel à projets

Le projet : "Photo-electrodes for water oxidation" dont **Ally Aukauloo** (ICMMO, UPSud) est porteur et dont font également partie **Sophie Peulon** (LAMBE-UEVE) et **Winfried Leibl** (iBiTec-S-CEA) a obtenu le financement d'un post-doc pour 12 mois.



Marcel Delaforge a fêté son départ à la retraite la semaine dernière entouré de ses très nombreux collaborateurs, collègues et amis. Nous lui souhaitons une très bonne retraite tout en sachant qu'il ne nous quitte pas complètement puisqu'il demeure conseiller scientifique à l'iBiTec-S. [Voir le diaporama](#).

→ BioDoc

L'information scientifique est un bien commun qui doit être disponible pour tous, **Geneviève Fioraso**, [5e journées Open Access](#) le 24 janvier 2013 dans le grand Amphithéâtre des Arts et Métiers.

Nouvelle procédure pour les commandes d'articles DSV-IdF. Pour effectuer vos demandes de copies de documents, vous devez dorénavant utiliser le service de commande en ligne [SyGéCa](#) du CEA (gestionnaire à Saclay : **Valérie Maulave-Hardouin**). Pensez à consulter les revues en ligne du catalogue CEA [AtoZ](#).

La visioconférence en accès simplifié dans votre Espace Sigma

Tous les salariés des centres CEA civils peuvent désormais réserver très facilement une visioconférence depuis leur Espace Sigma, via le nouveau lien "Organiser mes visios" de leur Espace Pratique. [En savoir plus](#). [Procédure simplifiée](#).

Research Information Infrastructures and the Future Role of Libraries, à Munich, Allemagne, du 26 au 29 juin 2013. [Site Web](#).

mouvements

→ DÉPART RETRAITE

Marcel Delaforge (SB²SM) et **Jean-Claude Boulain** (SPI/LIAS) ont fêté leur départ à la retraite.

archives

Désormais, vous pouvez retrouver le format PDF de nos lettres d'informations sur internet.

ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES

Abel S, Dupradeau FY, Marchi M. (2012). Molecular Dynamics Simulations of a Characteristic DPC Micelle in Water. *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 4610-4623.

Adel-Patient K, Nutten S, Bernard H, Fritsche R, Ah-Leung S, Meziti N, Prioult G, Mercenier A, Wal JM. (2012). Immunomodulatory Potential of Partially Hydrolyzed beta-Lactoglobulin and Large Synthetic Peptides. *J. Agric. Food Chem.*, **60**, 10858-10866.

Dach I, Olesen C, Signor L, Nissen P, Le Maire M, Moller JV, Ebel C. (2012). Active Detergent-solubilized H⁺,K⁺-ATPase Is a Monomer. *J. Biol. Chem.*, **287**, 41963-41978.

El Kadiri MY, El Ghachtouli S, Guillot R, Billon L, Charlot MF, Framery E, Andrioletti B, Aukauloo A. (2012). Chemical Activation of a Mononuclear Non-Porphyrinic Manganese Complex using Water as Oxygen Source for the Oxygen Atom Transfer Reaction. *ChemSusChem*, **5**, 2147-2150.

Gravel E, Tanguy C, Cassette E, Pons T, Knittel F, Bernards N, Garofalakis A, Duconge F, Dubertret B, Doris E. (2013). Compact tridentate ligands for enhanced aqueous stability of quantum dots and in vivo imaging. *Chem. Sci.*, **4**, 411-417.

Herbert-Pucheta JE, Chan-Huot M, Duma L, Abergel D, Bodenhausen G, Assairi L, Bouquit Y, Charbonnier JB, Tekely P. (2012). Probing Structural and Motional Features of the C-Terminal Part of the Human Centrin 2/P17-XPC Microcrystalline Complex by Solid-State NMR Spectroscopy. *J. Phys. Chem. B*, **116**, 14581-14591.

Knapp B, Fischer G, Van Hemelen D, Fae I, Maillere B, Ebner C, Schreiner W, Bohle B, Jahn-Schmid B. (2012). Association of HLA-DR1 with the allergic response to the major mugwort pollen allergen: molecular background. *BMC Immunol.*, **13**.

Lebreton C, Menard S, Abed J, Moura IC, Coppo R, Dugave C, Monteiro RC, Fricot A, Traore MG, Griffin M, Cellier C, Malamut G, Cerf-Bensussan N, Heyman M. (2012). Interactions Among Secretory Immunoglobulin A, CD71, and Transglutaminase-2 Affect Permeability of Intestinal Epithelial Cells to Gliadin Peptides. *Gastroenterology*, **143**, 698-U218.

Louis VL, Despons L, Friedrich A, Martin T, Durrens P, Casaregola S, Neuveglise C, Fairhead C, Marck C, Cruz JA, Straub ML, Kugler V, Sacerdot C, Uzunov Z, Thierry A, Weiss S, Bleykasten C, De Montigny J, Jacques N, Jung P, Lemaire M, Mallet S, Morel G, Richard GF, Sarkar A, Savel G, Schacherer J, Seret ML, Talla E, Samson G, Jubin C, Poulain J, Vacherie B, Barbe V, Pelletier E, Sherman DJ, Westhof E, Weissenbach J, Baret PV, Wincker P, Gaillardin C, Dujon B, Souciet JL. (2012). *Pichia sorbitophila*, an Interspecies Yeast Hybrid, Reveals Early Steps of Genome Resolution After Polyploidization. *G3-Genes Genomes Genet.*, **2**, 299-311.

Mazuet C, Ezan E, Volland H, Popoff MR, Becher F. (2012). Toxin Detection in Patients' Sera by Mass Spectrometry during Two Outbreaks of Type A Botulism in France. *J. Clin. Microbiol.*, **50**, 4091-4094.

Morin S, Fischer R, Przybylski-Nicaise L, Bernard H, Corthier G, Rabot S, Wal JM, Hazebrouck S. (2012). Delayed bacterial colonization of the gut alters the host immune response to oral sensitization against cow's milk proteins. *Mol. Nutr. Food Res.*, **56**, 1838-1847.

Torkar A, Bregant S, Devel L, Novinec M, Lenarcic B, Lah T, Dive V. (2012). A Novel Photoaffinity-Based Probe for Selective Detection of Cathepsin L Active Form. *Chembiochem*, **13**, 2616-2621.

→ iBiTHÈSE : EDITION SPÉCIALE !!

Bonjour à tous nos lecteurs, pour cette lettre de février nous vous avons concocté une édition spéciale :



- Si toi aussi tu es un jeune dans la vingtaine
- Si toi aussi tu es en thèse
- Si toi aussi tu n'as plus d'espoir d'avenir
- Si toi aussi tu as envie de tout plaquer pour ouvrir une auberge dans le Cantal



Cette édition spéciale est pour toi !

Nous allons vous montrer qu'il y a une vie après la thèse pour cela vous allez découvrir des post-docs heureux et épanouis dans divers services de l'institut. Oui, il y a un avenir après ta thèse !

Pour finir, nous aurons une petite touche d'humour sur la perception des chercheurs et du monde de la recherche... plus besoin de Prozac la lettre de l'iBiThèse est là !

Vos dévoués délégués correspondants commun :
Neetu, Sana, Céline, Stéphanie, Alexandra, Pauline, Guillaume, Fabien, Simon, Céline, Sandrine et Jérôme

Nous allons commencer notre périple au SCBM, dans l'univers parallèle de la chimie bio-organique à la rencontre de **Grégory Pieters** un post-doctorant de 29 ans.



Durant ma période doctorale à l'institut Lavoisier de Versailles (Dir. **Pr. Damien Prim**) je me suis consacré à la synthèse et à l'étude de nouvelles architectures polyaromatiques hélicoïdales, planes et angulaires.

Je suis ensuite parti en post-doctorat à l'étranger, à Padoue en Italie, dans le cadre d'un projet européen (ERC) où j'ai développé une nouvelle plateforme à base de nanoparticules d'or fonctionnalisées autour de laquelle l'auto-assemblage d'oligoanions d'intérêt biologique a été étudié.

J'ai récemment intégré le groupe du Dr. Bernard Rousseau (équipe de marquage par le tritium) où je m'intéresse à la synthèse de dérivés squaléniques tritiés en collaboration avec le **Pr. Patrick Couvreur** et au développement d'une nouvelle méthode de marquage isotopique catalysé par des nanoparticules de Ruthénium.

D'un point de vue plus personnel, j'aime la musique (de tout style tant qu'elle est bonne...), le football et le cinéma.

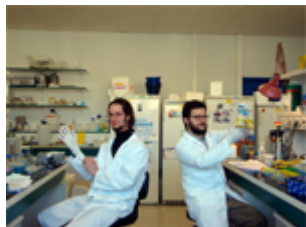
Continuons notre voyage pour aller de l'autre côté du CEA, au SPI, monde merveilleux où les anticorps sont les rois. Nous allons découvrir **Emmanuelle Pradelli**.

J'ai effectué ma thèse au sein du laboratoire Inserm U576 dirigé par le **Pr. Alain Bernard** à l'hôpital Archet I à Nice. L'objectif de ma thèse a été de démontrer le rôle joué par les couples chimiokines-récepteurs dans le développement tumoral et le processus métastatique de différentes pathologies cancéreuses. Cette étude a mis en jeu l'utilisation d'antagonistes spécifiques de récepteurs de chimiokines dans des modèles cancéreux variés réalisés chez la souris. Cette étude a été rendue possible grâce à un partenariat avec les sociétés AMGEN et Chemocentrix.

A l'issue de mon contrat d'allocataire, j'ai obtenu un contrat d'ATER. N'ayant pas bénéficié du monitorat au cours de ma thèse, je souhaitais apporter à ma formation une composante enseignement. De plus, ce poste d'ATER m'a permis de participer à un projet d'immunothérapie génique utilisant les propriétés d'une chimiokine particulière, la Fractalkine, couplée à un transfert de gène non viral via l'utilisation de copolymères amphiphiles dans nos modèles de cancers.

A l'heure actuelle, je suis en Post-Doc au sein du service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse où je développe un projet dont l'objectif est d'obtenir des anticorps monoclonaux pour la thérapie et l'imagerie anticancéreuse, en clonant, à partir d'une cellule unique, le lymphocyte B mémoire, les gènes codant les immunoglobulines d'intérêt. emmanuelle.pradelli@cea.fr - 01 69 08 38 03

Rejoignons maintenant le fabuleux monde de la génétique, où le "noyau" est le lieu branché entre tous, renfermant des surprises inattendues. Nous découvrons au SBIGeM, **Camille Benoist** et **Nuno Peixeiro**



Bonjour à tous !

Je suis **Camille Benoist**. Et moi, je suis **Nuno Peixeiro**. Nous sommes en stage postdoctoral dans l'Équipe "Régulation transcriptionnelle des génomes" du Laboratoire "Régulation de l'expression des gènes et épigénétique" du Service de Biologie intégrative et Génétique Moléculaire de l'Institut de Biologie et de Technologies de Saclay de la Direction des Sciences du Vivant du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives. Pour faire court, au CEA/DSV/iBiTec-S/SBIGeM/LREGE/RTG. Sous la direction de **Michel Werner**, nos travaux portent sur l'étude de la transcription chez les eucaryotes.

Moi, Camille, je participe depuis début octobre au projet européen EURATRANS dont l'objectif est d'identifier les réseaux de gènes et les mécanismes génomiques responsables de maladies courantes en utilisant le rat comme organisme modèle. Au sein de ce projet, mon objectif principal est de déterminer la distribution de la polymérase II et de la TBP sur le génome dans plusieurs tissus (ventricules gauches et foie) de lignées consanguines de rats. Pour ce faire, je réalise des immunoprécipitations de la chromatine couplées à un séquençage haut débit (ChIP-seq), suivie d'une analyse des résultats des séquences obtenues.

J'ai effectué ma thèse sous la direction de **Etienne Dervyn** à l'INRA de Jouy en Josas où j'ai étudié le complexe SMC-ScpAB et son lien avec différents aspects de la dynamique du chromosome chez la bactérie *Bacillus subtilis*.

Moi, Nuno, je m'intéresse plus particulièrement à l'étude du Médiateur de la transcription. En utilisant des outils biochimiques in vitro, nous allons explorer le rôle des sous-unités essentielles du Médiateur dans l'assemblage du complexe de pré-initiation (PIC) et dans la transcription et améliorer notre compréhension des mécanismes d'intervention du Médiateur.

J'ai reçu ma formation en Biologie à l'Université de Coimbra, au Portugal. Après un séjour de neuf mois chez Genentech, à San Francisco, j'ai fait ma thèse à l'Institut Pasteur, où j'ai étudié la régulation de la transcription chez les archées. Les trois premières années étant supportées par une bourse Marie Curie, j'ai financé ma 4ème année de thèse avec un poste d'ATER à l'UPMC - Paris VI. Après ma thèse j'ai étudié, toujours à l'Institut Pasteur, la sécrétion sous forme de particules d'aspect viral d'une enzyme archéenne participant dans le métabolisme du soufre.

Si vous souhaitez nous contacter, vous pouvez nous trouver au bâtiment 144, pièce 49. Vous pouvez nous joindre au 2 51 43 ou par e-mail : peixeiro@cea.fr ; camille.benoist@cea.fr Pour finir nous avons une dernière escale dans un lieu où le gang du zinc règne sur les MMPs, nous allons à la rencontre de **Stéphane Tchankouo** au SIMOPRO



J'ai effectué ma thèse au Centre des Neurosciences Paris Sud (CNPS) à Orsay sous la direction des professeurs **Leonard RABINOW** et **Mohammed TAOUIS**. Nous nous sommes intéressés à la compréhension des mécanismes par lesquels des kinases dites "LAMMER" pouvaient réguler la voie de signalisation de l'insuline. Pour cela, nous avons utilisé deux modèles différents mais complémentaires. En effet, certaines études montrent que ces kinases régulent positivement PTP1B et d'autres montrent le contraire avec AKT, une autre kinase, composante majeure de la voie de l'insuline. Le rôle de PTP1B sur la voie RAS/MAPK est également sujet à controverse. PTP1B, la protéine tyrosine phosphatase 1B, est fortement impliquée dans la régulation négative de la voie de l'insuline. Elle agit en déphosphorylant le récepteur de l'insuline et/ou ses substrats sur résidus de tyrosine et mettant ainsi fin aux effets métaboliques de l'insuline.

Dans la première partie de ce travail, la Drosophile a été utilisée comme modèle d'étude afin de générer un mutant du gène Ptp61F, l'orthologue de Drosophile de PTP1B chez les mammifères. Le mutant ainsi généré puis caractérisé, a été utilisé pour mieux comprendre son rôle dans les voies de l'insuline (métabolique et MAPK) et l'effet de la kinase LAMMER de Drosophile, DOA sur Ptp61F par analyse des interactions génétiques.

Dans la seconde partie, les observations génétiques ont été validées au niveau moléculaire par utilisation d'une lignée cellulaire de neuroblastome humain, SHSY-5Y. Nous avons également analysé l'effet de la phosphorylation in vitro de la kinase LAMMER de mammifère CLK2 et AKT sur l'activité de PTP1B.

Les résultats obtenus nous ont permis de comprendre le rôle clé de la phosphorylation par AKT ou CLK2 sur résidu de Ser50 sur l'activité de PTP1B. On montre également que Ptp61F serait une protéine anti-proliférative puisqu'elle supprime l'activité de EGF-R, RAS et MAPK à partir du modèle Drosophile.

Je suis au CEA depuis le début du mois de décembre 2012 et je travaille sous la direction de **Vincent DIVE** sur un projet ANR, PREVENTAD, dont le but est de montrer que les MMPs pourraient être des marqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer et éventuellement de proposer un moyen thérapeutique grâce aux puissants inhibiteurs développés dans notre laboratoire au SIMOPRO. stephane.tchankouongeutcheu@cea.fr Nous espérons que ce petit voyage dans la galaxie post-doc de l'univers IBiTec's vous aura redonné espoir et foi en la beauté de la recherche scientifique. Bon voyage à tous !

Avant de nous quitter si toutefois vous avez un jour envie d'un petit moment de détente voici un petit lien qui vous sera utile.

<http://researchinprogress.tumblr.com>

Directrice de Publication

Magali Le Discorde

Conception

François Ourly

Comité de rédaction

Maïté Paternostre ..|.. Jean-Marc Grognet

Céline Lentz ..|.. Jean-Yves Thuret

Stéphanie Simon ..|.. Denis Servent

Yves Ambroise ..|.. Guillaume Lenoir

Frédérique Tacnet