



DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



la lettre  
iBiTec-S

Jun  
2013

N°71

## Direction des sciences du vivant

La traditionnelle fête d'été de l'institut se déroulera vendredi 5 juillet 2013.

A cette occasion, nous avons invité deux conférenciers :

**Philippe Leboulch**, chef de l'IMETI (CEA/Fontenay-aux-Roses) : "Avancées thérapeutiques à l'IMETI: Thérapie génique des maladies génétiques et éradication des cellules souches leucémiques."

**Yves Gaudin** directeur de recherche au CNRS (Gif/Yvette) "Mécanisme d'entrée des virus enveloppés : ce que nous apprennent les rhabdovirus"

Entre les deux conférences, les étudiants d'iBiThèse feront une présentation dont le sujet reste encore secret...

Rendez-vous à 11h00 dans l'amphithéâtre Joliot-Curie au bâtiment 526 (CEA/Saclay).

Un buffet en extérieur sera ensuite organisé comme chaque année derrière le bâtiment 136 à partir de 13h00.

Réservez cette date dans vos agendas et venez nombreux écouter nos conférenciers.

### Zoom sur nos conférenciers :



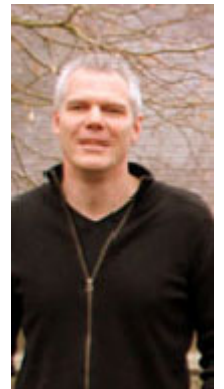
**Philippe Leboulch** est Chef de l'Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes (IMETI) de la Direction des sciences du vivant du CEA depuis janvier 2008. Il est également professeur des universités - praticien hospitalier (PU-PH) à la Faculté de Médecine de l'Université Paris-

Sud, directeur de l'unité mixte de recherche Thérapie Génique et Contrôle de l'Expansion Cellulaire Inserm-CEA-Université Paris-Sud et visiting professor à Harvard Medical School à Boston, MA, USA. Il dispose d'un laboratoire de recherche dans la division génétique du Brigham & Women's Hospital à Harvard Medical School, où il a auparavant été membre du corps professoral à temps plein pendant 15 ans après un stage postdoctoral au MIT.

**Philippe Leboulch** est un expert de renommée mondiale sur la thérapie génique hématopoïétique avec un accent particulier sur les bêta-hémoglobinopathies. Il est ainsi l'un des fondateurs scientifiques de bluebird bio (<http://www.bluebirdbio.com/>). Il est aussi le leader du premier essai clinique humain pour la thérapie génique des  $\beta$ -hémoglobinopathies.

Il a reçu plusieurs prix et bourses qui incluent le Grand Prix Etancelin de l'Académie des Sciences française.

**Yves Gaudin** (DR CNRS depuis 2000) dirige le Laboratoire de Virologie Moléculaire et Structurale à Gif-sur-Yvette depuis 8 ans. Ancien élève de l'Ecole Polytechnique, il a effectué sa thèse sur les mécanismes de fusion membranaire induite par la glycoprotéine du virus de la rage. Recruté au CNRS en 1993, il anime depuis une dizaine d'années une thématique autour de la structure et des fonctions des protéines des rhabdovirus. Il s'intéresse en particulier aux mécanismes moléculaires régissant l'entrée, l'assemblage et le bourgeonnement de ces virus. Il est coauteur d'une cinquantaine de publications (incluant Science, The Journal of Cell Biology, The EMBO Journal, PLoS Pathogens, Journal of Virology). Il est aussi l'auteur de nombreux chapitres de livres et d'articles de vulgarisation. Il est rédacteur associé de la revue Virologie depuis 2005 et membre du comité d'organisation des Journées Francophones de Virologie depuis 1999.

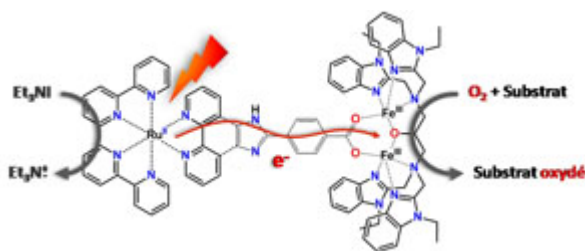


De 1999 à 2011, Il a été professeur chargé de cours à temps incomplet au sein du Département de Biologie de l'Ecole Polytechnique. Il a été membre du comité scientifique du programme interdisciplinaire CNRS "Maladies infectieuses émergentes", du CSS2 de l'ANRS, du conseil d'expert (CSD 8.1), du programme Blanc de l'ANR mais aussi délégué pour l'AERES pendant 3 ans. Il est actuellement membre de la CSS7 de l'INSERM.

### LE SOMMAIRE DE JUIN 2013

- **Zoom 1** : Une approche biomimétique pour oxyder plus proprement.
- **Zoom 2** : Effet de la liaison de la protéine télomérique Rap1 sur la distorsion de l'ADN.
- **Techno-Valo** : Un brevet protégeant la séquence d'inhibiteurs de l'interaction Asf1-histone.
- **Les actualités des services.**
- **Les publications.**
- **iBiThèse.**

## → UNE APPROCHE BIOMIMÉTIQUE POUR OXYDER PLUS PROPREMENT.



Les procédés d'oxydation nécessitent généralement des oxydants puissants comme le peroxyde d'hydrogène. Pour s'en affranchir et réaliser l'oxydation à partir de l'oxygène de l'air seul, les chercheurs de l'iBiTec-S et de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (Université Paris-Sud) ont associé à un complexe bi-nucléaire de fer, analogue de la méthane mono-oxygénase, un complexe de ruthénium(II) photosensible. Cette approche biomimétique leur a permis de réaliser une oxydation " photo-assistée " en s'affranchissant des oxydants puissants, et donc d'oxyder plus proprement.

Dans le cadre d'un développement durable, la mise au point de procédés d'oxydation sélectifs respectueux de l'environnement est un enjeu majeur. Pour atteindre cet objectif, une approche biomimétique consiste à élaborer des complexes métalliques modèles des métalloenzymes que la nature a développés pour catalyser diverses réactions d'oxydation. Les cytochromes P450, qui présentent un site de fer(II), sont les mieux connus et les plus étudiés de ces enzymes. Mais la méthane mono-oxygénase, qui présente deux sites de fer, fait également l'objet d'intenses recherches, depuis quelques années. En effet, ces deux systèmes sont capables d'oxyder une large variété de substrats organiques par activation réductrice du dioxygène de l'air pour conduire à l'entité active responsable de l'oxydation. Grâce à la synthèse de composés modèles de ces enzymes, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension du fonctionnement des sites actifs de ces enzymes : des intermédiaires clé tels que des entités fer(IV)-oxo à haut degré d'oxydation ou fer(III)-peroxo ont ainsi été mis en évidence et leur rôle dans le processus d'oxydation démontré.

Cependant, dans la plupart des cas, ces intermédiaires sont générés par réaction avec des oxydants chimiques puissants comme le peroxyde d'hydrogène, qui présente à la fois les propriétés oxydantes du dioxygène et les électrons nécessaires à la régénération du fer(II) (réduction de l'espèce intermédiaire Fe(III)-peroxo à haut degré d'oxydation) ( $H_2O_2 = O_2 + 2e^- + 2H^+$ ). En revanche, leur obtention directe à partir du dioxygène de l'air seul, plus propre puisque ne faisant pas intervenir d'eau oxygénée, est limitée par l'incapacité des catalyseurs actuels à apporter les électrons nécessaires à la régénération du fer(II) après chaque cycle d'oxydation catalytique.

C'est sur ce point que les chercheurs de l'iBiTec-S et de l'ICMMO apportent une nouvelle contribution pour une utilisation future du dioxygène en catalyse d'oxydation. Ils ont synthétisé un complexe bi-nucléaire de fer (deux sites de fer), modèle de la méthane mono-oxygénase, et l'ont associé à un complexe de ruthénium(II) photosensible (voir figure). Utilisé seul, le complexe bi-nucléaire de fer à l'état réduit bis-Fe(II) peut activer le dioxygène pour former une espèce bis-Fe(III)-peroxo similaire à celle observée avec la méthane mono-oxygénase. Malheureusement, en fin de réaction, le complexe oxydé bis-Fe(III) obtenu est inerte vis-à-vis du dioxygène. C'est là qu'intervient le complexe de ruthénium(II) photo-activable. En effet, une irradiation à 450 nm porte ce complexe dans un état excité qui se désactive en éjectant un électron qui vient alors réduire Fe(III) en Fe(II) et ainsi permettre de boucler le cycle catalytique inspiré par les mono-oxygénases à fer. Ce travail ouvre la voie vers une nouvelle catalyse d'oxydation " photo-assistée " qui permettrait de s'affranchir de l'utilisation d'oxydants puissants, et donc d'oxyder plus proprement.

Avenier F, **Herrero C**, **Leibl W**, **Desbois A**, Guillot R, Mahy JP, **Aukauloo A**. (2013). Photoassisted Generation of a Dinuclear Iron(III) Peroxo Species and Oxygen-Atom Transfer. *Angew. Chem.-Int. Edit.*, **52**, 3634-3637.

## → EFFET DE LA LIAISON DE LA PROTÉINE TÉLOMÉRIQUE RAP1 SUR LA DISTORSION DE L'ADN.

Dans cette étude, une équipe de l'iBiTec-S en collaboration avec des équipes CNRS et INSERM de Villejuif, de Nice et de l'ENS Cachan Marseille combine des approches de biochimie, de cristallographie et d'AFM pour étudier l'effet de la protéine Rap1 sur la conformation de l'ADN télomérique lors de sa fixation.

Les télomères constituent l'extrémité non codante des chromosomes linéaires chez les eucaryotes. Une multitude de données atteste de leur implication dans le cancer et le vieillissement. Leur raccourcissement progressif lors de la réplication de l'ADN conduit à la sénescence cellulaire, ce qui est considéré comme une barrière anti-tumorale et participe au vieillissement. Inversement, leur allongement par l'enzyme télomérase ou la voie ALT est requis pour l'initiation et le maintien des cancers. Les mécanismes biologiques de maintien des télomères sont bien établis, mais manquent dramatiquement de données structurales. Pratiquement rien n'est connu sur le repliement approprié et la dynamique des assemblages macromoléculaires télomériques. Par conséquent, une question clé de la biologie moderne des télomères est de relier les fonctions associées aux télomères à la structure des complexes nucléoprotéiques qui constituent les extrémités des chromosomes.

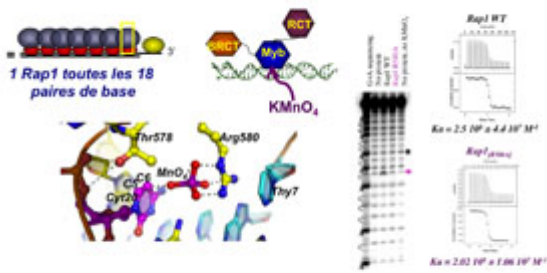


Figure 1

Figure 1: Interaction Rap1/ADN. L'hypersensibilité au  $KMnO_4$  induite par la liaison de Rap1 à l'ADN est dirigée par le résidu Arg580 qui plongent dans le sillon majeur de l'ADN. La mutation Arg580Ala abolit complètement l'hypersensibilité au  $KMnO_4$ , alors que l'affinité pour l'ADN reste dans le même ordre de grandeur.

Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, la protéine Rap1 est au cœur du complexe télomérique (voir Matot et al., Nucl Acid Research, 2012, 40, 2566-2576, pour la description de l'architecture Rap1/ADN). Des expériences de footprinting au permanganate de potassium ( $KMnO_4$ ) ont permis de montrer qu'elle interagit avec une fréquence moyenne d'une protéine toutes les 18 paires de base (Figure 1). Le  $KMnO_4$  est utilisé en routine pour mettre en évidence des régions de fusion ou de modification de conformation de l'ADN induite par la fixation d'une protéine par exemple. En l'occurrence, l'hypersensibilité au  $KMnO_4$  induite par la fixation de Rap1 devrait donc se refléter dans la conformation de l'ADN. Notre étude montre que la distorsion de l'ADN induite par la fixation de Rap1 n'est pas suffisante pour expliquer

la réactivité au  $KMnO_4$ . Par contre, nous montrons qu'un résidu d'arginine est nécessaire et suffisant pour induire cette hypersensibilité qui est complètement abolie après mutation de cette arginine en alanine (Figure 1). Par ailleurs, la faible distorsion locale de l'ADN ne se propage pas le long des répétitions télomériques puisque la fixation de Rap1 induit au contraire une rigidification de l'ADN, comme nous l'observons par AFM (Figure 2). L'arginine responsable de l'hypersensibilité au  $KMnO_4$  n'intervient pas dans ce processus de rigidification puisque le mutant Rap1[R580A] n'a pas d'effet sur la rigidification de l'ADN. Nos données bousculent le fait admis que la réactivité au  $KMnO_4$  caractérise une modification de la conformation de l'ADN. Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'Arginine responsable de la réactivité au  $KMnO_4$  est complètement conservée parmi les protéines Rap1 capables d'interagir directement avec l'ADN. Ainsi, si la réactivité au  $KMnO_4$  est un artéfact biochimique très utile pour les réactions de footprint, cette réactivité est probablement la signature d'une fonction particulière qui reste à caractériser.

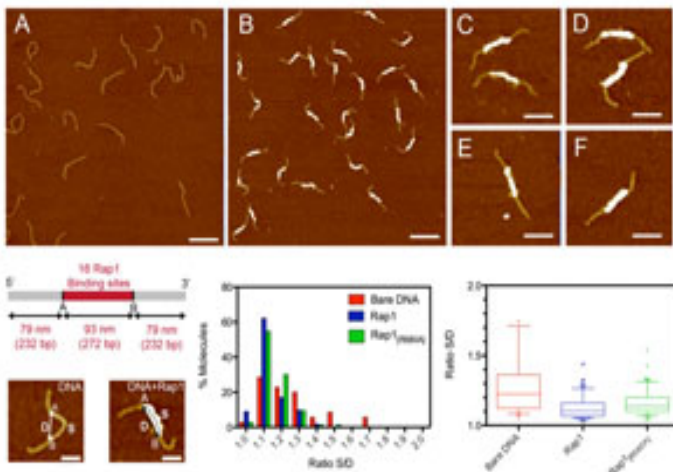
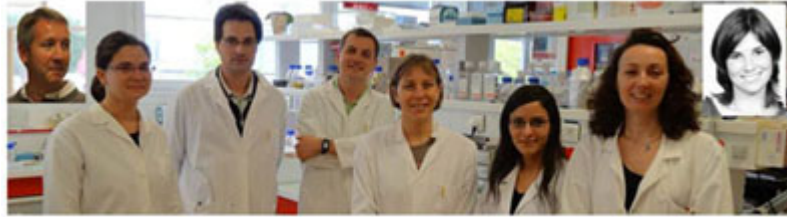


Figure 2: Expériences AFM de la liaison de Rap1 aux répétitions télomériques. A: complexe Rap1-wt/ADN. B-E: images élargies des complexes Rap1-wt/ADN complexes montrant la rigidification locale. F: Complexes Rap1[R580A]/ADN. G: molécules d'ADN nu avec 16 sites Rap1 localisés au centre du fragment. Les concentrations en ADN et protéines correspondent à un ratio de deux protéines par site de liaison. La barre d'échelle représente 200 nm en A, F-G et 100 nm en B-E.

**Le Bihan YV, Matot B, Pietrement O, Giraud-Panis MJ, Gasparini S, Le Cam E, Gilson E, Sclavi B, Miron S, Le Du MH.** (2013). Effect of Rap1 binding on DNA distortion and potassium permanganate hypersensitivity. *Acta Crystallogr. Sect. D-Biol. Crystallogr.*, **69**, 409-419.

## ➔ DÉPÔT D'UN BREVET PROTÉGÉANT LA SÉQUENCE D'INHIBITEURS DE L'INTERACTION ASF1-HISTONE.

**Albane Gaubert, Françoise Ochsenbein, Raphael Guérois, iBiTec-S/SB<sup>2</sup>SM/LBSR, Regis Courbeyrette, iBiTec-S/SBIGeM**



De gauche à droite: Jean-Christophe Cintrat, Jessica Andréani, Régis Courbeyrette, Raphael Guérois, Françoise Ochsenbein, May Bakail, Gwenaëlle Moal et Albane Gaubert. Et...Goulven Merer, Carl Mann et Jean-Yves Thuret

Les histones sont les principaux constituants protéiques des chromosomes. Elles contribuent au premier niveau de compaction de l'ADN chromosomique en formant un cœur protéique (un tétramère H3-H4 flanqué de deux dimères H2A-H2B) autour duquel l'ADN s'enroule pour former un nucléosome. Ces histones subissent des modifications chimiques qui constituent l'information épigénétique, héréditaire mais non portée par l'ADN. Lors de la réplication, de la transcription et de la réparation de l'ADN, les nucléosomes doivent être désassemblés puis réassemblés, tout en conservant l'information épigénétique. Des protéines chaperons d'histone jouent un rôle crucial dans ces processus en coordonnant le retrait des histones puis leur réapprovisionnement. L'équipe de **Françoise Ochsenbein** et **Raphaël Guérois** s'intéresse aux chaperons d'histone Asf1A et Asf1B (Anti-silencing factor 1) qui interagissent avec les histones H3 et H4.

**Leur objectif est de bloquer l'assemblage de la chromatine et ainsi provoquer des stress réplicatifs dans les cellules en prolifération (cellules cancéreuses) via l'inhibition par des peptides de l'interaction entre les chaperons d'histone Asf1A et Asf1B et les histones H3-H4. Pour cela, ils ont développé une stratégie originale de design rationnel de peptides présentant une forte affinité pour la chaperonne d'histones.**

Partant d'un premier peptide compétitif issu de la séquence de l'histone H3 (présentant une affinité de 10  $\mu$ M pour Asf1), l'équipe a synthétisé une série de peptides, mesuré leur affinité pour la chaperonne par microcalorimétrie, analysé la structure des peptides libres et liés en utilisant la RMN et la cristallographie des rayons X. Des outils performants de design in silico ont permis, grâce à 4 cycles successifs d'améliorer l'affinité pour atteindre le nM. Ils ont également montré que ces peptides sont capables de dissocier l'interaction Asf1-histone in vitro. De plus, couplés à des séquences peptidiques particulières, ils pénètrent dans les cellules. In vivo, dans des lignées U2OS (ostéosarcomes), ils induisent une mortalité de 30% après 48h à une concentration micromolaire et ralentissent la progression du cycle cellulaire alors que le peptide contrôle n'a aucun effet. Les effets cellulaires observés sont proportionnels à l'affinité des peptides pour Asf1 soulignant leur spécificité d'action. Ces résultats révèlent l'effet biologique potentiellement très intéressant de ces peptides sur des cellules en culture. Les prochaines étapes de développement de ces inhibiteurs consisteront à améliorer leur efficacité, d'une part, en combinant les technologies d'évolution dirigée et de design in silico et, d'autre part, en introduisant des fonctions chimiques non peptidiques. Pour cela, l'équipe dispose de la structure cristallographique à haute résolution du complexe entre Asf1 et le peptide de plus haute affinité. Ces développements viseront non seulement à optimiser l'affinité et la sélectivité des composés pour une des isoformes d'Asf1 (Asf1b) mais également d'augmenter leur biodisponibilité. Le choix de cibler préférentiellement Asf1b est guidé par des récentes publications du groupe de **Geneviève Almouzni** (Institut Curie) démontrant i) l'implication de l'isoforme Asf1B dans la prolifération des cellules tumorales, ii) ses qualités de marqueur pronostique pour le cancer du sein\*. L'impact des composés conçus dans le domaine de la cancérologie sera évalué sur des modèles animaux de tumeurs xenogreffées.

Pour mettre en œuvre cette étape du projet, l'équipe a obtenu un financement par le programme blanc SVSE5 en 2012. Ce projet coordonné par **Françoise Ochsenbein** implique les équipes de **Jean-Christophe Cintrat** (iBiTec-S/SCBM) pour la synthèse chimique, **Geneviève Almouzni** (Institut Curie) pour l'analyse des effets biologiques des molécules conçues, **Philippe Minard** (Université Paris Sud) pour le design par évolution dirigée d'un peptide sélectif pour Asf1B et **Nadia Cherradi** (iRTSV/BCI) pour les tests d'activité sur modèles animaux.

*Ces travaux ont été financés par l'ANR jeune chercheur (ANR JCJC BREAKBOUND, coordinateur **Françoise Ochsenbein**) et ont fait l'objet du travail de thèse d'**Albane Gaubert** (Elève de l'ENS Lyon financée par une bourse spécifique normalien gérée par l'université UPMC). Les tests cellulaires ont été réalisés avec l'aide de l'équipe de **Carl Mann** (iBiTec-S/SBIGeM), en particulier l'aide technique de **Régis Courbeyrette**. Les études structurales par cristallographie ont été réalisées au synchrotron SOLEIL, les études de RMN sur les spectromètres présents au CEA Saclay. Les calculs de design in silico sur le cluster Gabriel à Saclay. Les résultats obtenus font l'objet d'un dépôt de brevet\*\*. L'Institut Curie envisage une démarche auprès d'industriels en présentant le couple brevet CEA/brevet Curie (voir note ci-dessous).*

\* Corpet, A., De Koning, L., Toedling, J., Savignoni, A., Berger, F., Lemaitre, C., O'Sullivan, R. J., Karlseder, J., Barillot, E., Asselain, B., Sastre-Garau, X., and Almouzni, G. EMBO J 30, 480-493 (2011)  
Almouzni, G., and Corpet, A. Asf1B, marqueur pronostique et cible thérapeutique du cancer chez l'être humain. Patent PCT 10164424.3 (2011)

\*\* Brevet Français : Gaubert A., Courbeyrette R., Guerois R., Ochsenbein F. Peptides inhibiteurs de l'interaction entre Asf1 et les histones, et leurs utilisations. N° 1160536 au nom du CEA et de l'Université Paris VI. (2012).

## AGENDA

### Quelques dates du LabEx LERMIT :

**26 et 27 septembre 2013** - **Chaire Internationale d'Innovation Thérapeutique. Laurent Meijer** (station Biologique de Roscoff). [Site web](#).

**17 au 19 juillet 2013** - [Ecole d'été LERMIT](#), domaine du Manet à Montigny-le-Bretonneux.

**Agenda du LERMIT** : <http://www.labex-lermit.fr/fr/agenda?page=6#.UayyyvI912A>

### Autres conférences :

**17 septembre 2013** - [Congrès des entrepreneurs technologiques](#) - Sciences du vivant, avec la participation de Jacques Grassi, à Evreux.

**07 au 09 octobre 2013** - [Innovation Days 2013](#). Cité Universitaire de Paris.

**07 au 10 octobre 2013** - German-French [DNA repair meeting on Epigenetics and Genome Integrity](#), à Strasbourg-Illkirch, France.

**14 au 17 octobre 2013** - [7e congrès européen de protéomique](#), à Saint-Malo. Organisateur : Association européenne de protéomique (EuPA). Contributeurs DSV : Jean Armengaud ; Thierry Rabilloud....

**21 au 25 octobre 2013** - **10th International Conference on Tritium Science and Technology** ([Tritium 2013](#)), au Palais des Congrès à Nice.

**28 au 30 octobre 2013** - **Colloque Adebitech Innovation-Proteines-Prod**. Ce colloque a pour objectif de dresser un panorama des innovations technologiques et des attentes dans ce domaine. Un appel à posters est organisé. [Inscription](#). [Programme](#).

### Retrouvez la rubrique Séminaires sur l'intranet de DSV :

<http://www-dsv.intra.cea.fr/?-Seminaires-et-congres->

## PRIX & APPELS D'OFFRES

[Pôles de Compétitivité](#) : 3ème Appel à Projets de R&D structurants. Limite de la deuxième vague de dépôt 13 septembre 2013.

**Campus Paris Saclay**

FONDATION DE COOPERATION SCIENTIFIQUE

**Fondation de Coopération Scientifique du Campus Paris-Saclay AAP Recherche 2014**. Cette initiative vise à faire émerger des projets-phares au sein de la future Université Paris Saclay. Ceux-ci ont pour vocation de devenir ou d'incarner à terme des vitrines "recherche" vis-à-vis de l'extérieur et un élément essentiel de la stratégie collective impliquant l'ensemble des partenaires. Ils s'appuient en particulier sur des actions

organisées en réponse à des enjeux socio-économiques ou de connaissance, souvent interdisciplinaires.

Date limite d'envoi du dossier court : **16 septembre 2013** - [Pour en savoir plus](#).

[Concours de jeunes entreprises de biotechs 2013](#). Le lauréat du concours recevra un prix d'une valeur de 90 000 € remis par Genopole et ses partenaires. 27 septembre 2013.

### Retrouvez la rubrique Prix & Appel à Projets sur l'intranet de DSV :

<http://www-dsv.intra.cea.fr/?-Appels-a-projets-Prix->

## ACTUALITÉ DE L'IBITEC-S

### "L'ascension" de vos Faits Marquants

Comme vous le savez, les zooms scientifiques de la lettre de l'iBiTec-S deviennent des Faits Marquants (FM), retravaillés par l'Unité de Communication de DSV (**Stéphanie Delage**) pour les rendre lisibles au plus grand nombre. Les FM sont destinés en premier lieu à alimenter les présentations faites à la direction du CEA (Conseils de Direction Opérationnel et Conseils d'Administration) et constituent la base de données dans laquelle puisent tous ceux qui doivent présenter et valoriser les travaux de la DSV à l'externe, notamment auprès des tutelles. Le dossier de la revue [Talents de Mai-Juin 2013](#) leur est consacré. Vous pourrez en particulier y retrouver le témoignage de notre directeur, **Gilles Bloch**. Vos FM sont importants, ils sont l'indice de bonne santé de notre institut.



**Mais comment les Zooms scientifiques de l'institut sont-ils choisis ?** A la fin de chaque mois, BioDoc extrait les articles publiés par les chercheurs de l'institut. Les références qui apparaissent dans cette liste sont extraites de la base de donnée du Web of Science ce qui explique parfois le délai entre leur date d'apparition sur internet et leur date d'apparition dans la lettre. Cette liste est envoyée à une vingtaine de chercheurs de l'institut (tous les DR CEA et certains des DR CNRS et professeurs d'Université) afin qu'ils classent les articles par ordre de préférence. C'est en compilant tous les votes que nous extrayons les 4 ou 5 premiers articles dont les résumés seront affichés sur le web de l'iBiTec-S. De plus, les résumés des deux premiers articles du classement paraissent dans la lettre à la page "**Zooms scientifiques**".

### Journée Fête de la Musique et du Sport



Le 21 juin dernier, s'est déroulé un grand relais inter-services, organisé par la section course à pied de l'AS CEA Saclay dans le cadre de la fête de la musique et des sports.

Côté iBiTec-S, pas moins de 6 équipes ont participé. Un concours du nom d'équipe le plus original était organisé en parallèle et le SCBM s'est offert la troisième place avec les "Fous du Solvant". Voici un échantillon photographique de quelques beaux moments, concocté par **Véronique Berthonaud** (SBIgEM).

Retrouvez [toutes les photos de l'évènement](#) et le nom des gagnants sur l'intranet du centre.

### ACTUALITÉ DES SERVICES

#### → SB<sup>2</sup>SM - UMR8221 / SBIGEM



**Info I2BC** Le projet de création de l'**Institut de Biologie Intégrative de la Cellule** (I2BC) sur le campus CNRS de Gif sur Yvette se concrétise. Afin d'informer régulièrement les personnels concernés, le groupe de travail Communication de l'I2BC vient de rédiger la [1ère Newsletter](#) du futur institut. Dans celle-ci, vous retrouverez une rétrospective des actions menées depuis presque un an, ainsi que les projets à court et moyen terme. La diffusion de cette lettre est **interne**, consultable sur l'intranet de l'iBiTec-S. Bonne lecture!

#### → SPI

**Stéphanie Simon** est nommée Chef du laboratoire de recherche en immunoanalyse (SPI/LERI) au 1er juin 2013.

**Profilomic.** A lire dans le dossier du prochain [Journal de Saclay](#) (n°56 à paraître début juillet), la présentation du projet AgriFood GPS, cofinancé par Oséo, qui réunit sept partenaires industriels et académiques, dont la start-up Profilomic, essaimée de l'iBiTec-S, et l'institut CEA-LIST. Le but est de mettre au point des méthodes d'alerte pollution (ou fraude) et de savoir ce qu'il y a réellement dans nos assiettes. A lire également dans ce dossier, l'article sur la présence de polluants dans nos cours d'eau, avec de nouveau l'expertise en métabolomique de Profilomic, qui va mesurer la composition des effluents liquides des hôpitaux.

#### → SPI - SIMOPRO

Une belle retombée presse pour le projet Venomics, puisqu'il s'offre une pleine page dans la rubrique Science & Médecine du journal [Le Monde du 5 juin 2013](#).

Un nouvel article (Xenophora n°144) : VENOMICS à Tahiti. "A la recherche des Conidae de Polynésie Française", de **David Toutou** et **Pierre Escoubas**.

#### → BIODOC

**Rappel - L'INSTN propose une formation** qui vous permettra d'acquérir des méthodes et outils pour accéder rapidement et efficacement à l'information scientifique et technique (IST). [La fiche "Outils de l'IST au CEA"](#).

[Café-Rencontre HAL-CEA](#) le 11 juillet 2013 de 13 heures à 14 heures dans la bibliothèque scientifique de Saclay (Bât. 526). Vous êtes tous les bienvenus.

### SOUTENANCES THÈSES & HDR

**Benjamin Bourgeois** (SB<sup>2</sup>SM) soutiendra le 1er Juillet 2013 son doctorat portant sur la régulation de la voie de signalisation au TGF-beta par la protéine de l'enveloppe nucléaire MAN1. ED 387 (iViV). UPMC.

**Jessica Andreani** (SB<sup>2</sup>SM) soutiendra le 9 juillet 2013 sa thèse intitulée "Analyse évolutive, prédiction structurale et inhibition des interactions protéine-protéine". ED 387 (iViV). UPMC.

### ARCHIVES

Retrouver le format PDF de nos [lettres d'informations](#) sur internet.

Avenier F, Herrero C, Leibl W, Desbois A, Guillot R, Mahy JP, Aukauloo A. (2013). Photoassisted Generation of a Dinuclear Iron(III) Peroxo Species and Oxygen-Atom Transfer. [Angew. Chem.-Int. Edit.](#), **52**, 3634-3637.

Batista-Nascimento L, Toledano MB, Thiele DJ, Rodrigues-Pousada C. (2013). Yeast protective response to arsenate involves the repression of the high affinity iron uptake system. [Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res.](#), **1833**, 997-1005.

Boussac A, Rappaport F, Brettel K, Sugiura M. (2013). Charge Recombination in S(n)TyrZ(center dot)Q(A)(-center dot) Radical Pairs in D1 Protein Variants of Photosystem II: Long Range Electron Transfer in the Marcus Inverted Region. [J. Phys. Chem. B](#), **117**, 3308-3314.

Culcasi M, Casano G, Lucchesi C, Mercier A, Clement JL, Pique V, Michelet L, Krieger-Liszky A, Robin M, Pietri S. (2013). Synthesis and Biological Characterization of New Aminophosphonates for Mitochondrial pH Determination by P-31 NMR Spectroscopy. [J. Med. Chem.](#), **56**, 2487-2499.

Gueneau E, Dherin C, Legrand P, Tellier-Lebegue C, Gilquin B, Bonnesoeur P, Londino F, Quemener C, Le Du MH, Marquez JA, Moutiez M, Gondry M, Boiteux S, Charbonnier JB. (2013). Structure of the MutL alpha C-terminal domain reveals how Mlh1 contributes to Pms1 endonuclease site. [Nat. Struct. Mol. Biol.](#), **20**, 461-+.

Kerfeld CA, Kirilovsky D. (2013). Structural, Mechanistic and Genomic Insights into OCP-Mediated Photoprotection. [Adv. Bot. Res.](#), **65**, 1-26.

Le Bihan YV, Matot B, Pietrement O, Giraud-Panis MJ, Gasparini S, Le Cam E, Gilson E, Sclavi B, Miron S, Le Du MH. (2013). Effect of Rap1 binding on DNA distortion and potassium permanganate hypersensitivity. [Acta Crystallogr. Sect. D-Biol. Crystallogr.](#), **69**, 409-419.

Masella M, Borgis D, Cuniasse P. (2013). A multiscale coarse-grained polarizable solvent model for handling long tail bulk electrostatics. [J. Comput. Chem.](#), **34**, 1112-1124.

Ming X, Carver K, Fisher M, Noel R, Cintrat JC, Gillet D, Barbier J, Cao CH, Bauman J, Juliano RL. (2013). The small molecule Retro-1 enhances the pharmacological actions of antisense and splice switching oligonucleotides. [Nucleic Acids Res.](#), **41**, 3673-3687.

Narainsamy K, Marteyn B, Sakr S, Cassier-Chauvat C, Chauvat F. (2013). Genomics of the Pleiotropic Glutathione System in Cyanobacteria. [Adv. Bot. Res.](#), **65**, 157-188.

Un S. (2013). Structure and Nature of Manganese(II) Imidazole Complexes in Frozen Aqueous Solutions. [Inorg. Chem.](#), **52**, 3803-3813.

Toledano MB, Delaunay-Moisan A, Outten CE, Igarria A. (2013). Functions and Cellular Compartmentation of the Thioredoxin and Glutathione Pathways in Yeast. [Antioxid. Redox Signal.](#), **18**, 1699-1711.

**Vous l'attendiez tous chers doctorantes et doctorants de l'iBiTec-S, la lettre de juin est sous vos yeux !!!**

**D'abord, à notre tour, un grand merci et bravo à tous ceux qui ont pu participer aux deux journées des doctorants de l'iBiTec-S.**

**Comme vous avez pu le remarquer, à partir de cette année l'organisation des conférences était sous la coupe des thésards de l'iBiTec-S. Cette année, la plus part des chairmen et chairwomen étaient des membres de l'iBiThèse. L'année prochaine nous vous ferons parvenir des demandes de participations afin que vous puissiez entreprendre ces rôles importants et enrichissants.**

**Au programme de la lettre de ce mois :**

- La visite des services de l'iBiTec-S pour y rencontrer les doctorants nous conduira cette fois au SB2SM avec **Isaline, Jérémy et Guillaume** du Laboratoire de Biologie Structurale et Radiobiologie (LBSR).
- Nous continuerons ensuite par prendre des nouvelles d'un ancien thésard du SCBM, **Pierre Lacotte** travaillant maintenant chez Spectralis.
- Ensuite, vous pourrez découvrir un compte rendu alléchant de la première édition des rencontres des doctorants de la DSV qui ont eu lieu en octobre dernier à Porquerolles.
- Pour finir, la touche humoristique à ne pas jeter à la poubelle!!!

Vos correspondants IbiThèse,  
**Céline, Fabien, Guillaume, Jérôme, Neetu, Pauline, Sana, Sandrine, Simon et Stéphanie**

→ **IBITHÉSARDS D'AUJOURD'HUI, CHERCHEURS DE DEMAIN :**

**Questions à Isaline Herrada de L'ED387 (iViv). Contact :** [hisaline.herrada@cea.fr](mailto:hisaline.herrada@cea.fr)

**Quel est ton sujet de thèse ?**

L'étude d'interactions protéine-protéine à l'enveloppe nucléaire.

**Quel est ton labo et ton directeur de thèse ?**

Je travaille au sein du Laboratoire de Biologie Structurale et Radiobiologie sous la direction de **Sophie Zinn-Justin**.

**Quelles sont tes passions dans la vie à part la science ? Si ta seule passion dans ta vie est la science parles-en aussi.**

Je n'ai pas vraiment de passions (dans le vrai sens du terme). Mais j'aime bien lire, cuisiner et surtout j'aime beaucoup parler.

**Qu'apporte ta thèse à ton quotidien ?**

En dehors des tensions et du stress que la thèse peut apporter au quotidien, j'aime beaucoup mon sujet. Se lever tous les matins pour faire quelque chose qui nous plaît, cela n'a pas de prix.

**Que veux-tu faire après ta thèse ?**

Je n'y ai pas encore vraiment réfléchi.

**Quelles sont les techniques scientifiques que tu maîtrises ?**

Maîtriser est un bien grand mot, mais j'utilise couramment des techniques de biochimie préparative comme les différentes chromatographies, et des techniques de biologie structurale et de biophysique comme la RMN et la calorimétrie.

**En quelques mots clefs comment définirais-tu ton sujet de thèse ?**

RMN - Enveloppe nucléaire - Interaction protéine/protéine

**La question inattendue : celle que tu aurais aimé répondre mais que l'on ne t'a pas posée, à toi de jouer !**

Que serais-tu prête à faire pour avoir un poste fixe avant 35 ans ? Beaucoup de choses ...

**Questions à Jeremy Amram de L'ED425 (bourse MENRT) Contact :** [jeremy.amram@cea.fr](mailto:jeremy.amram@cea.fr)

**Quel est ton sujet de thèse ?**

Caractérisation structurale des complexes multi-protéiques de la recombinaison non-homologue de l'ADN chez l'homme.

**Quel est ton labo et ton directeur de thèse ?**

LBSR sous la direction de **Jean-Baptiste Charbonnier**.

**Quelles sont tes passions dans la vie à part la science ? Si ta seule passion dans ta vie est la science parles-en aussi.**

Mmmh, un truc bateau disons... le Cinéma !

**Qu'apporte ta thèse à ton quotidien ?**

Du souci ! **Que veux-tu faire après ta thèse ?**

Un Post-Doc ? De l'enseignement ? Grande question.

**Quelles sont les techniques scientifiques que tu maîtrises ?**

"Maîtriser" ? J'aimerais bien. Pour jouer le jeu, on va dire... Biologie Moléculaire, la culture de cellule d'insectes, la production de protéines recombinantes chez E. coli et en cellules d'insectes, la purification et préparation d'échantillon protéiques et enfin différentes techniques de Biophysique analytique telles que le dichroïsme circulaire, la microcalorimétrie, la chromatographie analytique, la cristallogénèse/cristallographie, la DLS...

**En quelques mots clefs comment définirais-tu ton sujet de thèse ?**

Mon sujet de thèse consiste dans les grandes lignes à produire et purifier des protéines entières impliquées dans le NHEJ humain pour reconstituer et étudier des complexes protéiques par cristallographie et par microscopie électronique à transmission.

**La question inattendue : celle que tu aurais aimé répondre mais que l'on ne t'a pas posée, à toi de jouer !**

Joker

**Questions à Guillaume Gaullier de L'ED387 "Interdisciplinaire pour le vivant" (iViv), financement Irtélis**

**Contact :** [guillaume.gaullier@cea.fr](mailto:guillaume.gaullier@cea.fr)



**Quel est ton sujet de thèse ?**

Etude des déterminants structuraux associés à la formation et à la résolution de la t-loop des télomères humains

**Quel est ton labo et ton directeur de thèse ?**

DSV / iBiTec-S / SB2SM / Laboratoire de Biologie Structurale et Radiobiologie ; sous la direction de **Marie-Hélène Le Du**.

**Quelles sont tes passions dans la vie à part la science ? Si ta seule passion dans ta vie est la science parles-en aussi.**

Depuis quelques années ce sont les musiques traditionnelles qui me passionnent : musiques d'Irlande, d'Ecosse, de Bretagne, de Suède, du Québec, et un peu de musique old time américaine. J'aime toutes les écouter, j'aime en jouer certaines (je joue du tin whistle et de la flûte traversière en bois, principalement avec du répertoire irlandais) et j'aime en danser d'autres (les danses bretonnes). Autrement j'aime bien la voile et le ski, mais c'est moins facile à pratiquer régulièrement et donc ces deux activités ne m'ont jamais occupé autant que la musique.

**Qu'apporte ta thèse à ton quotidien ?**

Des doutes, se demander régulièrement à quoi vont servir ces travaux, mais aussi des joies comme par exemple celle de découvrir un résultat encourageant un lundi matin en revenant de 5 jours de pont parce qu'on avait pris soin de lancer une expérience avant le week-end. Cela m'apporte aussi beaucoup de recul et de sens critique sur les notions de précision et d'exactitude : il n'y a qu'en



pratiquant une science expérimentale qu'on prend pleinement conscience que toute la connaissance que l'on possède est en fait plus ou moins approximative.

#### **Que veux-tu faire après ta thèse ?**

Si c'est en sciences, quelque chose qui ne m'éloigne pas trop des manips (à long terme, enseignant-chercheur ou IR me plairait bien, mais surtout pas finir par faire plus de tâches administratives que scientifiques comme cela arrive pour bien des chercheurs). Si ce n'est pas en sciences, alors qui sait ?...

#### **Quelles sont les techniques scientifiques que tu maîtrises ?**

Biochimie des protéines : préparative (expression dans *E. coli*, purification des protéines recombinantes par chromatographies, cristallogenèse) et analytique (SDS-PAGE, gel filtration analytique, protéolyse ménagée). Biophysique : spectrophotométrie UV-visible, dichroïsme circulaire. Et plus à venir...

#### **En quelques mots clés comment définirais-tu ton sujet de thèse ?**

Biologie structurale intégrative de deux protéines télomériques humaines et de leur complexe avec l'ADN.

#### **La question inattendue : celle que tu aurais aimé répondre mais que l'on ne t'a pas posée, à toi de jouer !**

The question is: who cares?! [http://youtu.be/8N\\_tupPBtWQ](http://youtu.be/8N_tupPBtWQ)

### → PRÉSENTATION D'UN ANCIEN THÉSARD DE L'IBITEC-S : PIERRE LACOTTE DU SCBM



Bonjour,

A l'issue de ma thèse, que j'ai effectuée au SCBM sous la direction d'**Yves Ambroise**, j'ai été embauché en tant que Responsable R&D et applications chez Spectralys Innovation. Spectralys est une PME innovante située à Romainville, et développe des capteurs à destination prioritaire des industriels de l'agroalimentaire. Ces capteurs sont basés sur le recueil de l'empreinte fluorescente émise par les matrices alimentaires après excitation lumineuse. Ces empreintes permettent de traduire fidèlement la qualité et la composition chimique de l'aliment à chacun des stades de sa transformation.

En tant que Responsable R&D, je dirige les projets de recherche en interne, ainsi que le développement de nouvelles applications pour ces analyseurs en relation avec les clients. Je manage également l'équipe R&D, constituée de 5 personnes.

Si vous souhaitez plus d'informations, vous pouvez me contacter à l'adresse suivante :

[pierre.lacotte@spectralys.fr](mailto:pierre.lacotte@spectralys.fr)

### → JOURNÉES DSV À PORQUEROLLES

Cette année se poursuivra la 2ème édition des rencontres des 2èmes année de thèse de la DSV à Porquerolles !

L'année dernière, 71 étudiants de la DSV ont participé à la première édition. Lors de cette rencontre chacun d'entre eux ont eu l'occasion de présenter leurs premiers travaux de thèse in english of course ! La plus part des étudiants étaient d'origine étrangère et les alliances culturelles scientifiques et humaines étaient d'une grande réussite !

Ces 3 jours de rencontres ont été rythmés par des présentations sur les infrastructures de la DSV, les programmes transverses et les investissements d'avenir exposées par différentes personnalités de la DSV comme **Gilles Bloch** ou **Jacques Grassi**. Ces présentations clefs nous ont permis de réaliser la richesse scientifique et les actions de la DSV ! Le dernier soir nous avons eu le privilège d'assister à une présentation très inspirante et de très bons conseils de **Michel Morange** sur l'Histoire de la science et la publication scientifique.

Cette rencontre entre étudiants de la DSV est une occasion unique pour partager et échanger nos expériences en thèse dans un cadre convivial et idyllique. Nous avons pu aussi réaliser de belles rencontres humaines avec des étudiants venant d'horizons scientifiques et culturels différents.

Nous vous conseillons vivement de participer à cette expérience unique qui se réalise à un moment opportun de votre thèse !

**Stéphanie, Jérôme et Sandrine** (correspondants iBiThèse)

### → LA TOUCHE HUMORISTIQUE DU MOIS!

Vous passez tous les jours à côté sans la valoriser, et bien l'association Doc en stock veut y remédier!

<http://poubelles-recherche.fr/>

#### **Directrice de Publication**

Magali Le Discorde

#### **Conception**

François Ourly

#### **Comité de rédaction**

Maïté Paternostre ..|.. Jean-Marc Grognet  
Jean-Yves Thuret ..|.. Denis Servent  
Yves Ambroise ..|.. Guillaume Lenoir  
Frédérique Tacnet ..|.. François Fenaille