



➔ NOMINATION D'UN CHERCHEUR DE L'IBITEC-S AU MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE.



"Par arrêté du 16 mai 2014,...Mme Anne Peyroche est nommée, à compter du 19 mai 2014, conseillère chargée de la recherche au cabinet de la secrétaire d'Etat chargée de l'enseignement supérieur et de la recherche, Mme Geneviève Fioraso".

Docteur en biologie, **Anne Peyroche** est chercheur en génétique moléculaire, biochimie des protéines, biologie cellulaire au CEA de Saclay (iBiTec-S), chef de l'équipe "Protéasome et réponses aux dommages de l'ADN" et adjointe au chef de service de biologie intégrative et génétique

moléculaire (SBiGeM).

Après un baccalauréat C mention Très Bien, Anne Peyroche intègre l'Ecole normale supérieure (Cachan) pour se préparer à la fois à une carrière de recherche et d'enseignement. Reçue Major à l'agrégation de Biochimie-Génie Biologique en 1994, elle commence son doctorat au CEA Saclay dans le service dirigé par **André Sentenac**, où elle est engagée comme chercheur en 1999 à l'issue de sa thèse. Sa carrière débute dans le laboratoire de **Cathy Jackson** sur la thématique du trafic intracellulaire des protéines.

Très rapidement, Anne Peyroche prend la direction scientifique d'un projet propre et encadre des étudiants en thèse et des techniciens. En 2004, elle fonde une équipe indépendante de recherche sur la thématique "Protéasome et réponses aux dommages de l'ADN". Les travaux de son équipe de recherche ont été récompensés en 2009 par le Prix Victor Noury, Thorlet, Henri Becquerel, Jules et Augusta Lazare décerné par l'Académie des sciences.

En plus de ses responsabilités de chef d'équipe, Anne Peyroche a accepté la responsabilité administrative d'adjointe au chef du service de biologie intégrative et génétique moléculaire, afin d'optimiser les conditions de travail au sein de son service. Particulièrement impliquée dans ses activités d'enseignement au niveau universitaire, Anne Peyroche s'intéresse également de près à l'attractivité des sciences dans le milieu scolaire, en particulier auprès des jeunes filles. Elle anime des ateliers scientifiques à l'école élémentaire et accueille de jeunes stagiaires de classe de 3e pour leur faire découvrir le quotidien d'un laboratoire de recherche.

En 2010, elle reçoit le Prix Irène Joliot-Curie de la jeune femme scientifique, destiné à promouvoir la place des femmes dans la recherche et la technologie en France, et met en lumière les carrières exemplaires de femmes de sciences qui allient excellence et dynamisme.

Depuis 2012, A.Peyroche participe au Comité National du CNRS. Sa nomination auprès de la secrétaire d'état Mme Geneviève Fioraso confirme un parcours tout à fait exceptionnel.

Le chef d'institut, **Jean-Marc Grognon**, et tous ses collègues lui adressent leurs plus vives félicitations et leurs encouragements dans cette nouvelle mission.

LE SOMMAIRE DE MAI 2014

ZOOM 1 : Une autre façon d'appréhender le mécanisme catalytique des hydrogénases.

ZOOM 2 : De nouveaux marqueurs des spores de *Bacillus anthracis*. Détection de bactéries en matrice alimentaire par amplification phagique et spectrométrie de masse.

Techno-Valo : Une nanocombinaison médicamenteuse.

Les actualités des services

Les publications

iBiThèse

→ UNE AUTRE FAÇON D'APPRÉHENDER LE MÉCANISME CATALYTIQUE DES HYDROGÉNASES

Les hydrogénases sont des enzymes qui catalysent l'oxydation réversible du dihydrogène (H_2) en protons et électrons ($H_2 \rightarrow 2H^+ + 2e^-$). Leur grande efficacité catalytique suscite un intérêt considérable. On pense en effet qu'elles pourraient être utilisées comme catalyseur d'oxydation de H_2 dans des piles à combustible ou pour la production d' H_2 par des microorganismes photosynthétiques. Elles sont aussi une source d'inspiration pour la conception de catalyseurs artificiels.

Les hydrogénases sont réparties en deux classes en fonction de la composition métallique de leur site actif. Les hydrogénases à [Fe-Fe] possèdent les efficacités catalytiques les plus élevées. Leur site actif, appelé cluster H, est constitué d'un centre [4Fe-4S] standard lié par l'intermédiaire d'une cystéine à un sous-site [$Fe_2(CO)_3(CN)_2(dtma)$] (dtma = dithiométhylamine) (Figure 1). L'hydrogénase de l'algue verte unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii* n'a pas d'autre cofacteur que le cluster H.

Au cours de la catalyse, le site actif lie une molécule d' H_2 (sur le Fe marqué *), puis perd un électron et un proton. Le cycle catalytique s'achève par le transfert d'un autre électron et d'un autre proton.

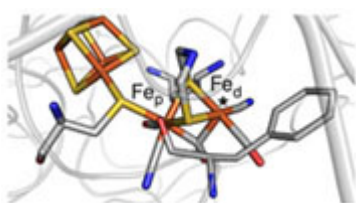


Figure 1 : Structure du cluster Hydrogène

Dans ce travail, une équipe du SB²SM, en collaboration avec plusieurs équipes françaises et européennes, a montré que l'inactivation oxydative réversible de cette enzyme résulte de la liaison d'une molécule de H_2 à des positions de coordination du fer qui sont normalement bloquées par les ligands CO intrinsèques (Figure 2, cercle pointillé bleu). Cette flexibilité de la sphère de coordination autour de l'atome de fer réactif confère à l'enzyme la capacité d'éviter des réactions nuisibles dans des conditions oxydantes, y compris l'exposition à l' O_2 . Cette flexibilité du cluster [Fe-Fe] dans le catalyseur naturel devrait inspirer la conception de

catalyseurs synthétiques pour l'oxydation de l'hydrogène.

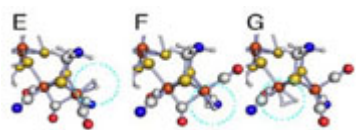


Figure 2 : Structures simulées de Hox-H₂, 2H₂ et 1H₂ - Orange= Fe ; blanc= C ou H ; jaune= S ; rouge= O ; bleu= N

Fourmond V*, Greco C, **Sybirna K**, Baffert C, Wang PH, Ezanno P, Montefiori M, Bruschi M, Meynial-Salles I, Soucaille P, Blumberger J, **Bottin H**, De Gioia L, Leger C.. The oxidative inactivation of FeFe hydrogenase reveals the flexibility of the H-cluster. *Nat. Chem.* (2014), **6**, 336-342.

* Vincent Fourmond est un ancien doctorant du SB²SM

Ce travail a fait l'objet d'un article dans le Fil Science et Techno du CEA du 26 mars 2014 :

[Comprendre le fonctionnement des hydrogénases à centre \[Fe-Fe\]](#)

→ DEUX PUBLICATIONS DE L'ÉQUIPE "MÉTABOLOME, BIONALYSE APPLIQUÉE AUX BIOMARQUEURS ET PROTÉINES".

L'activité de l'équipe "**Métabolome, Bionalyse appliquée aux biomarqueurs et protéines**" de l'iBiTec-S (SPI/LEMM) repose sur le développement de techniques de bioanalyse (immunoanalyse et spectrométrie de masse) et de méthodes in vitro dans le cadre de partenariats industriels et académiques. Les principales applications sont les études de bioanalyse et de métabolisme des composés biologiquement actifs. Les thématiques du laboratoire concernent principalement la recherche de biomarqueurs d'efficacité et de toxicité par des études de métabolome, la mise au point de nouvelles méthodes de détection et de quantification pour les protéines recombinantes, les agents du bioterrorisme, les médicaments et l'activité métabolique, la pharmacocinétique et le métabolisme des traitements anti-HIV.

Deux publications récentes de l'équipe illustrent les méthodologies mises en place pour la détection de bactéries et leur identification dans des milieux complexes ainsi que la puissance de la spectrométrie de masse.

DE NOUVEAUX MARQUEURS DES SPORES DE *BACILLUS ANTHRACIS*.

Une équipe de l'iBiTec-S, en collaboration avec l'institut Pasteur, a identifié et validé 11 séquences nucléiques et protéiques permettant de différencier les spores de *Bacillus anthracis* de celles d'autres espèces de *Bacillus* phylogénétiquement très proches, dans le cadre du programme NRBCe¹.

La bactérie *Bacillus anthracis* (Ba) est responsable de la maladie du charbon, potentiellement mortelle en l'absence de traitement. Les spores de cette bactérie, constituant la forme de dissémination, sont référencées comme arme biologique par le CDC (Centers for Disease Control). Les lettres contaminées envoyées lors de l'attaque de 2001 aux Etats-Unis avaient provoqué 22 cas de maladie du charbon, dont 5 mortels.

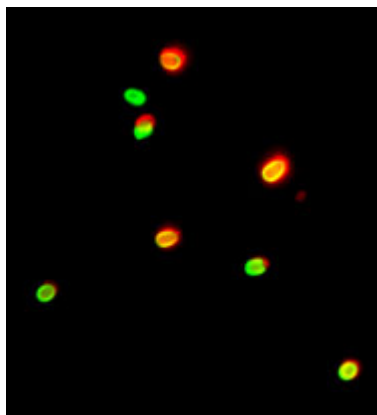


Figure 1 : Illustration de spores de Ba

Dans cette publication, 11 nouveaux marqueurs sont décrits, identifiés grâce à l'utilisation conjointe d'approches protéomique, génomique et bio-informatique. Ces marqueurs, codés par le chromosome (et non par les plasmides, comme habituellement décrit), permettent de discriminer très spécifiquement les spores de Ba. L'étude de validation a été réalisée sur un grand nombre (une cinquantaine) de souches de *Bacillus cereus/thuringiensis*, les plus proches possible de Ba d'un point de vue phylogénétique.

L'identification de tels marqueurs de haute spécificité est indispensable pour la mise en place de méthodes de détection sensibles en milieux complexes, et notamment la protéomique ciblée par spectrométrie de masse SRM (ou Selected Reaction Monitoring). Par cette approche et en utilisant ces nouveaux marqueurs, il est prévu de réaliser la détection de Ba en matrices environnementales sans mise en culture préalable.

¹ Programme interministériel de lutte contre le terrorisme nucléaire, radiologique, biologique, chimique et explosif.

Chenau J, Fenaille F, Caro V, Haustant M, Diancourt L, Klee SR, Junot C, Ezan E, Goossens PL, Becher F. (2014). Identification and Validation of Specific Markers of *Bacillus anthracis* Spores by Proteomics and Genomics Approaches *Mol. Cell. Proteomics*, **13**, 716-732.

DÉTECTION DE BACTÉRIES EN MATRICE ALIMENTAIRE PAR AMPLIFICATION PHAGIQUE ET SPECTROMÉTRIE DE MASSE.

Une équipe de l'iBiTec-S, en collaboration avec la société Bio Mérieux, a développé une approche analytique pour la détection de bactéries en matrices alimentaires, avec l'objectif de gagner en rapidité. Elle exploite le pouvoir d'amplification des phages et la spécificité de la spectrométrie de masse.

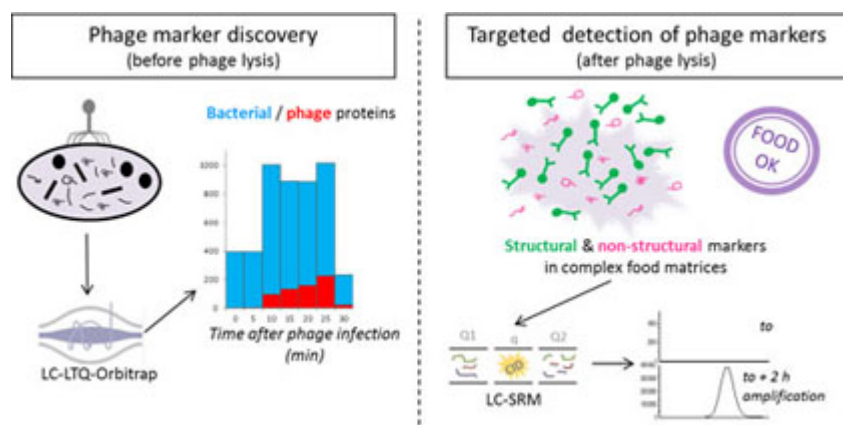


Figure 1 : Spectrométrie de masse pour l'identification de marqueurs de l'amplification phagique, puis leur détection ciblée.

Un bactériophage (ou phage) est un virus n'infectant que des bactéries. La spécificité de reconnaissance des phages pour leur bactérie hôte peut aller de la souche bactérienne à plusieurs genres bactériens. Un autre intérêt des phages réside dans leur multiplication au sein de la bactérie hôte. Lors d'une seule réplication du phage, 100 à 20000 particules virales peuvent être libérées. Le nombre de protéines constituant chaque phage est donc multiplié d'autant. Cette capacité d'amplification a été combinée à l'analyse spécifique de protéines par spectrométrie de masse pour la détection de bactéries en matrices complexes, avec l'idée de réduire le temps habituellement consacré à l'étape de culture bactérienne.

Les approches de spectrométrie de masse de type "bottom-up" et "top-down" ont permis d'identifier des marqueurs protéiques spécifiques de l'amplification phagique, notamment après infection de bactéries *Escherichia coli* par le phage T4. Cette étape a été réalisée sur les bactéries infectées et non encore lysées naturellement par le phage. Ainsi toutes les protéines codées par le génome du phage sont concentrées au niveau intracellulaire, et les particules de phage ne sont pas encore assemblées ce qui facilite l'identification des marqueurs. Une analyse ciblée sur un appareil triple quadripolaire en mode SRM a ensuite été développée pour la détection sensible et spécifique d'une sélection de marqueurs de l'amplification.

La faisabilité de l'approche a été démontrée avec la détection de 5.105 cfu/mL de la bactérie *E. coli* dans des matrices alimentaires complexes (jus d'orange, cassoulet), après seulement 2 heures d'infection par le phage T4. Des optimisations sont réalisées pour améliorer encore les performances de la méthode, notamment une étape d'immunocapture du phage avant la détection par spectrométrie de masse (en développement avec le SPI/LERI).

Martelet A, L'Hostis G, Tavares P, Brasiles S, Fenaille F, Rozand C, Theretz A, Gervasi G, Tabet JC, Ezan E, Junot C, Muller BH, Becher F. (2014). Bacterial Detection Using Unlabeled Phage Amplification and Mass Spectrometry through Structural and Nonstructural Phage Markers. *J. Proteome Res.*, **13**, 1450-1465

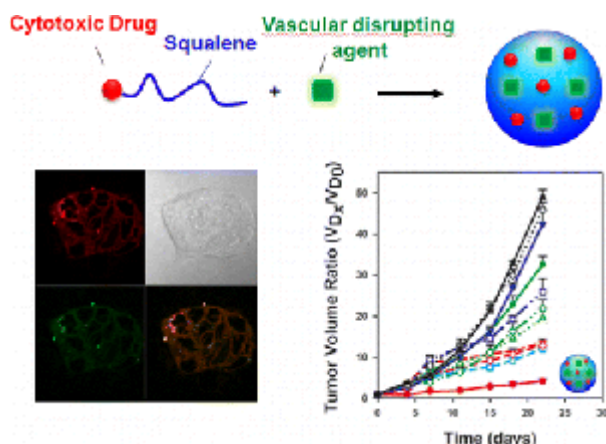
→ UNE NANOCOMBINAISON MÉDICAMENTEUSE.

Ce travail réalisé en collaboration entre deux équipes du LabEx LERMIT, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud et le LEMM de l'IBiTecS/SPI illustre l'intérêt d'un nanoobjet à base de squalène combinant deux médicaments, l'un perturbant la croissance des vaisseaux sanguins et l'autre, un anticancéreux, pour traiter plus efficacement les tumeurs.

Le cancer colorectal est l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde. La progression de la tumeur implique deux mécanismes principaux: la croissance des vaisseaux sanguins et celle des cellules cancéreuses. Bien que de nouveaux agents anticancéreux aient été développés au cours des dernières années, l'administration d'un seul médicament agissant sur la prolifération soit des vaisseaux sanguins (anti-angiogénique) soit des cellules cancéreuses (antimitotiques), s'avère souvent inefficace.

La nanotechnologie est prometteuse pour la délivrance de médicaments. Dans le cas du cancer du côlon, l'association d'agents anti-angiogénique et cytotoxique dans une seule nanoparticule devrait aider à améliorer les traitements en évitant l'action non synchronisée des médicaments administrés sous forme libre et n'arrivant pas de façon simultanée sur leur cible. Par exemple, l'agent anti-angiogénique peut dans un premier temps détruire les vaisseaux sanguins tumoraux qui sont nécessaires au médicament cytotoxique pour pénétrer dans la tumeur.

Une équipe dirigée par Patrick Couvreur de l'Université Paris-Sud a surmonté ce problème et a réussi à intégrer dans une même nanoparticule deux molécules, l'isocombrestatine (isoCA-4), une molécule qui perturbe la croissance des vaisseaux sanguins, et le squalène de gemcitabine (SQ-gem), une prodrogue de la gemcitabine, l'agent antimitotique. L'isoCA-4 est totalement insoluble dans l'eau et ce composé se dissout bien dans le squalène de gemcitabine qui est une structure lipidique. L'équipe a déjà testé ce traitement sur des souris porteuses de cellules de cancer du côlon humain.



Légende : La gemcitabine, composé anticancéreux conjugué avec le squalène (SQ-gem), a été nanoprecipité avec un agent anti-vasculaire, l'isocombrestastatin A-4 (isoCA-4), un nouvel isomère de la combretastatine A-4 (CA-4). L'observation par microscopie confocale indique que les nanocomposites de SQ-gem/isoCA-4 sont répartis de manière intracellulaire sous forme intacte. Utilisée sur un modèle de cancer du côlon humain, cette nanocombinaison SQ-gem/isoCA-4 s'est montrée la plus efficace induisant une régression quasi complète de la tumeur (93%, courbe rouge), tandis que la tolérance globale a été supérieure à celle observée avec les médicaments utilisés sous leur forme libre.

ACS Nano 2014, 8, 2018-2032. Copyright © 2014 American Chemical Society.

Le groupe d'**Alain Pruvost** au LEMM (Spectrométrie de masse appliquée à la pharmacocinétique et au métabolisme des médicaments) a développé une seule et même méthode analytique originale pour les deux matrices biologiques (plasma et tissu tumoral), permettant d'analyser simultanément malgré leurs propriétés physico-chimiques très différentes, les 3 composantes issues de la nanocombinaison (gemcitabine, SQ-gem et l'isoCA-4). Cette méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) a permis d'obtenir des données de pharmacocinétique et de distribution tissulaire qui apportent un éclairage crucial sur les raisons de l'efficacité d'un tel traitement (inhibition de 93% du développement tumoral). Cette forme nanocombinée semble également être mieux tolérée par les souris que l'administration simultanée des deux molécules sous leur forme libre.

Alain Pruvost (SPI/LEMM)

Maksimenko A, Alami M, Zouhri F, Brion JD, **Pruvost A**, Mougin J, Hamze A, Boissenot T, Provot O, Desmaële D, Couvreur P. (2014). Therapeutic modalities of squalenoyl nanocomposites in colon cancer: an ongoing search for improved efficacy. [ACS NANO](#), 8(3):2018-2032.

AGENDA

06 juin 2014 - Colloque annuel de l'ITMO Bases Moléculaires et Structurales du Vivant (BMSV) : ["Frontiers of Chemical Biology: Investigating life with chemistry"](#), Paris.

02-04 juillet 2014 - Colloque BioSynSys (Biologie de Synthèse et Biologie des Systèmes, J.Weissenbach dans le comité scientifique), Toulouse

27-29 août 2014 - [Translational nanomedicine international meeting](#) : "Transforming medical needs into new nanomedicine". Angers

14-18 septembre 2014 - 13th international symposium on dendritic cells, à Tours. [Programme.](#)

02-04 October 2014 - [SFNano 2014 Workshop](#), "Relevant tools and models for the translation of advanced drug delivery", Porto, Portugal

A noter : le premier meeting annuel de la [Société française de Nanomédecine](#) aura lieu du 9 au 12 décembre 2014 à Nancy.

Retrouvez la rubrique Séminaires sur l'intranet de DSV : <http://www-dsv.intra.cea.fr/?-Seminaires-et-congres->

PRIX & APPELS D'OFFRES

Prix Irène Joliot-Curie 2014.

Trois catégories :

"**Femme scientifique de l'année**" Dotation : 40 000 euros.

"**Jeune femme scientifique**" Dotation : 15 000 euros.

"**Parcours femme entreprise**". Dotation : 15 000 euros.

Date limite de candidature : **11 juin 2014** - [En savoir plus](#)

Ligue contre le cancer : appel d'offres recherche 2015. Date limite de candidature : **11 juillet 2014** - [En savoir plus](#)

Lancement des prix de l'Académie nationale de Pharmacie (Médicament, Biologie et Santé publique). Date limite de réception des documents : **13 septembre 2014** - [En savoir plus](#)

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

Nomination de trois chercheurs "Experts Seniors" de l'IBITECS dans la filière Experts du CEA.



Stéphanie Simon (SPI) pour ses travaux en immunologie et bio-analyses **Yves Ambroise (SCBM)** pour ses travaux

en chimie organique **Matthieu Gerard (SBIGeM)** pour ses travaux en génétique moléculaire et génomique

Le titre d'expert senior est la reconnaissance de l'autorité et du rayonnement de la personne. Dans un domaine donné, les experts seniors forment un réseau de cadres de haut niveau, appelés à faire progresser la connaissance, à diffuser leur savoir et à apporter leur contribution au-delà de leur unité d'origine : ils partagent leur expertise au service des missions du CEA et répondent aussi à des

demandes externes (DRHS).

Fête de l'IBITECS

A l'occasion de notre traditionnelle fête de l'institut **le 27 juin 2014**, deux conférenciers prestigieux sont invités à présenter leurs travaux dans la matinée du 27.



Laurent Meijer (*Photo Claude Prigent*). Après un doctorat à l'université de Lille, **Laurent Meijer** côtoie les plus prestigieux laboratoires des Etats-Unis avant d'intégrer la station biologique de Roscoff où il dirige actuellement l'équipe "Phosphorylation de protéines et pathologies humaines".

En 1988, il détecte et caractérise une enzyme de la famille des kinases, CDK1. Il étudie alors ces protéines kinases, régulateurs essentiels de la multiplication et aussi de la mort cellulaire. Comprenant l'importance, en biologie et en pathologie, du complexe formé par CDK1 avec la cycline B, il isole et caractérise de nombreux composés biologiques inhibiteurs des kinases. Avec son équipe actuelle et divers collaborateurs, il obtient la cristallisation de plusieurs couples inhibiteur/kinase. Certains inhibiteurs sont aujourd'hui en phase d'essais précliniques ou cliniques pour leurs activités anticancéreuses. D'autres présentent un intérêt pour traiter la polykystose rénale, la maladie d'Alzheimer ou les accidents vasculaires cérébraux. Ses travaux sur les invertébrés marins (arénicole, oursin, étoile de mer) l'ont ainsi conduit à la découverte de molécules potentiellement de grand intérêt thérapeutique.

Aujourd'hui, **Laurent Meijer** espère développer un modèle cellulaire original de la maladie d'Alzheimer.

[Ses prix et distinctions.](#)



Andrew D. Griffiths (*crédits photo : ESPCI ParisTech*) est un biologiste et chimiste britannique, spécialiste du criblage à haut débit. Il est professeur de biochimie à l'ESPCI ParisTech.

Andrew D. Griffiths est docteur de l'Université de Leicester à 24 ans. Il poursuit sa carrière au laboratoire de biologie moléculaire du Medical Research Council à Cambridge où il est nommé chercheur titulaire. **AD.Griffiths** découvre et met au point un nouveau système de sélection rapide et de criblage à haut débit, la compartimentation in vitro (IVC). Ce système est par exemple applicable à la sélection d'acides nucléiques, au criblage des interactions protéines-protéines ou de petites molécules à visée thérapeutique. En 2004, il bénéficie d'une chaire d'excellence du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour créer un laboratoire de biologie chimique à l'Institut ISIS de l'Université de Strasbourg, dirigé par Jean-Marie Lehn puis Thomas Ebbesen. Il met au point de nouvelles méthodes d'évolution dirigée et combine des techniques d'IVC et de microfluidique. En 2011, il est nommé professeur de biochimie à l'ESPCI ParisTech.

Les recherches d'**Andrew Griffiths** ont conduit à la création de plusieurs entreprises de biotechnologies ; RainDance Technologies avec Jérôme Bibette, Cambridge Antibody Technology (racheté par AstraZeneca) avec Greg Winter et Domantis (acheté par GSK).



[Lettre n°4 de l'I2BC](#) - A noter l'annonce de la prochaine **assemblée générale de l'I2BC** qui aura lieu **le 8 juillet 2014 à 14h00** ; Salle de la

terrasse avec retransmission à l'auditorium du bâtiment 21 Gif sur Yvette.

ACTUALITÉ DES SERVICES

Deux communiqués de presse à l'IBITECS ce mois-ci !

→ SIMOPRO

Développement d'une nouvelle génération d'anti-virus : communiqué du CEA publié le 29 avril 2014.

Une collaboration internationale, pilotée par l'Université de British Columbia (Canada), et impliquant le CEA-IBITECS (**SIMOPRO**), identifie le rôle clé et inédit d'une enzyme, la protéase MMP-12, dans la régulation de la réponse immunitaire à une infection virale. Sur cette base, les chercheurs ont développé un inhibiteur de la MMP-12. Testé chez un modèle rongeur, celui-ci s'est révélé efficace pour renforcer la réponse immunitaire à ce type d'infection. Ces travaux, publiés dans *Nature Medicine*, ouvrent la voie à la mise au point d'une stratégie thérapeutique antivirale innovante.

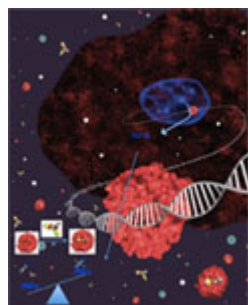


Figure : Illustration du fonctionnement de la MMP-12 (en rouge) sur l'interféron-alpha : la MMP-12 rentre dans le noyau de la cellule (en bleu), interagit avec l'ADN (en gris). À l'extérieur de la cellule, l'inhibiteur de la MMP-12 bloque le site actif de la MMP-12 modulant le taux d'interféron-alpha (en jaune). © CEA

Lire l'intégralité du communiqué : sur [le site du CEA](#) - sur [le site de la DSV](#)

Référence : A new transcriptional role for matrix metalloproteinase-12 in antiviral immunity. DJ Marchant, CL Bellac, TJ Moraes, SJ Wadsworth, A Dufour, GS Butler, LM Bilawchuk, RG Hendry, AG Robertson, CT Cheung, JNg, LAng, Z Luo, K Heilbron, MJ Norris, W Duan, TBucyk, A Karpov, **L Devel, D Georgiadis**, RG Hegele, H Luo, DJ Granville, **V Dive**, BM McManus & CM Overall (2014) *Nature Medicine*.

→ SCBM

Faire de la chimie à l'intérieur d'une cellule : communiqué du CEA, CNRS, Univ.Strasbourg publié le 06 mai 2014.

Une équipe du CEA-IBITECS (SCBM), en collaboration avec le CNRS et une équipe de l'Université de Strasbourg (Unistra), a développé de nouveaux réactifs pouvant servir à comprendre le mode d'action d'un médicament au cœur de sa zone de fonctionnement. Ces réactifs, appelés "azotures chélatants" sont capables de se coupler quasi instantanément et de façon hautement sélective à tout composé possédant une triple liaison. La grande nouveauté de ce travail est la capacité de réaliser ce couplage dans tous les milieux y compris à l'intérieur d'une cellule. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication comme VIP (very important paper) le 02 mai 2014 sur le site d'Angewandte Chemie International Edition.

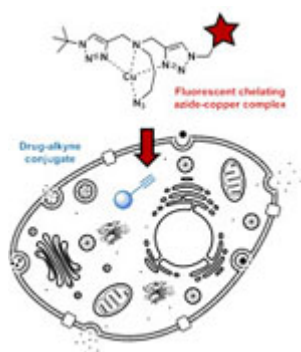


Figure : Structure générique des azotures chélatants développés par les chercheurs du CEA-IBITECS en collaboration avec l'Unistra et le CNRS. Ces composés permettent d'assembler - ou de "clicker" - deux éléments (rond bleu et étoile rouge) de façon spécifique : les autres éléments présents n'interagissent pas avec la réaction. Ceci est rendu possible en fixant sur le premier élément un dipôle appelé azoture (N3)

possédant une structure complexant un atome de cuivre et sur l'autre, un groupement alcyne (triple barre en bleu). Ces réactifs peuvent par exemple servir à comprendre le mode d'action d'un médicament lorsque l'on a préalablement introduit sur celui-ci le groupement alcyne et un groupement fluorescent sur l'azoture chélatant. © CEA

Lire l'intégralité du communiqué : sur [le site du CEA](#) - sur [le site de la DSV](#)

Référence : Copper-Chelating Azides for Efficient Click Conjugations in Complex Media. **V. Bevilacqua**, M. King, **M. Chaumontet**, M. Nothisen, **S. Gabillet**, **D. Buisson**, **C. Puente**, A. Wagner, **F. Taran**. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014 - VIP Paper - **Brevet correspondant :** Nouveaux azotures, procédés de fabrication et leurs applications. **F. Taran**, **M. Chaumontet**, **V. Bevilacqua**. [Voir le brevet](#).

Labex Lermite - Eric Doris est membre du comité scientifique et d'organisation du cinquième [Symposium Franco-Tchèque "Vltava" de Chimie](#) qui se déroulera les 8 et 9 septembre 2014 à Institut de Chimie des Substances Naturelles sur le campus de Gif-sur-Yvette.

→ SB²SM - UMR8221

Bill Rutherford, ancien chef du service de bioénergétique de l'institut est nommé Professeur à la Royal Society of London (Chair in Biochemistry of Solar Energy, Department of Life Sciences, Imperial College London).

Une quinzaine d'élèves de 2ème année de l'école Polytechnique ont été accueillis au CEA pour une visite de quelques laboratoires appartenant à la DANS, à la DSM ou à la DSV. A la DSV/IBITECS, l'équipe de **Maïté Paternostre** a exposé ses travaux sur les mécanismes d'assemblages de peptides thérapeutiques en lien avec l'application de ces assemblages dans le domaine de la formulation à libération prolongée de ces mêmes peptides.

→ BIODOC



La DSV est désormais membre de

BioMed Central (BMC). Cette souscription donne droit à 15% de réduction sur les frais de publication de tous [les journaux BMC et Springer Open](#). La [page CEA/DSV](#) de l'éditeur BMC. Les autres membres en [France](#).

Procédure d'abonnement papier au journal du centre de Saclay : Horizons

Il est possible de recevoir Horizons en exemplaire papier (en plus de l'e-mail avec téléchargement) en renseignant [un formulaire](#). Des exemplaires papier seront également bientôt disponibles à BioDoc.

SOUTENANCES THÈSES & HDR

Guillaume Lenoir (SB²SM) soutiendra son HDR le 12 juin 2014 à 14h00 - Université Paris Sud (IBBMC, Bât 430).

Céline Pellentz-Lemattre (SBIGeM) soutiendra son doctorat intitulé "Etude de la plasticité du protéasome : identification et caractérisation de cibles et de régulateurs" le 03 juillet 2014 - Université Paris Sud.

Abed J, Lebreton C, Champier G, Cuvillier A, Cogne M, Meresse B, Dugave C, Garfa-Traore M, Corthesy B, Cerf-Bensussan N, Heyman M. (2014). Abnormal apical-to-basal transport of dietary ovalbumin by secretory IgA stimulates a mucosal Th1 response. [Mucosal Immunol.](#), **7**, 315-324.

Alexandre MTA, Gundermann K, Pascal AA, van Grondelle R, Buchel C, Robert B. (2014). Probing the carotenoid content of intact *Cyclotella* cells by resonance Raman spectroscopy. [Photosynth. Res.](#), **119**, 273-281.

Benkaidali L, Andre F, Maouche B, Siregar P, Benyettou M, Maurel F, Petitjean M. (2014). Computing cavities, channels, pores and pockets in proteins from non-spherical ligands models. [Bioinformatics](#), **30**, 792-800.

Chenau J, Fenaille F, Caro V, Haustant M, Diancourt L, Klee SR, Junot C, Ezan E, Goossens PL, Becher F. (2014). Identification and Validation of Specific Markers of *Bacillus anthracis* Spores by Proteomics and Genomics Approaches. [Mol. Cell. Proteomics](#), **13**, 716-732.

Fourmond V, Greco C, Sybirna K, Baffert C, Wang PH, Ezanno P, Montefiori M, Bruschi M, Meynial-Salles I, Soucaille P, Blumberger J, Bottin H, De Gioia L, Leger C. (2014). The oxidative inactivation of FeFe hydrogenase reveals the flexibility of the H-cluster. [Nat. Chem.](#), **6**, 336-342.

Galzerano D, Feilke K, Schaub P, Beyer P, Krieger-Liszkay A. (2014). Effect of constitutive expression of bacterial phytoene desaturase CRTI on photosynthetic electron transport in *Arabidopsis thaliana*. [Biochim. Biophys. Acta-Bioenerg.](#), **1837**, 345-353.

Girard HA, El-Kharbachi A, Garcia-Argote S, Petit T, Bergonzo P, Rousseau B, Arnault JC. (2014). Tritium labeling of detonation nanodiamonds. [Chem. Commun.](#), **50**, 2916-2918.

Heyno E, Innocenti G, Lemaire SD, Issakidis-Bourguet E, Krieger-Liszkay A. (2014). Putative role of the malate valve enzyme NADP-malate dehydrogenase in H₂O₂ signalling in *Arabidopsis*. [Philos. Trans. R. Soc. B-Biol. Sci.](#), **369**, -.

Isvoran A, Craciun D, Ciorsac A, Perrot N, Beswick V, Nedellec P, Sanson A, Jamin N. (2014). A bioinformatics study concerning the structural and functional properties of human caveolin proteins. [J. Serb. Chem. Soc.](#), **79**, 133-150.

Leverenz RL, Jallet D, Li MD, Mathies RA, Kirilovsky D, Kerfeld CA. (2014). Structural and Functional Modularity of the Orange Carotenoid Protein: Distinct Roles for the N- and C-Terminal Domains in Cyanobacterial Photoprotection. [Plant Cell](#), **26**, 426-437.

Macernis M, Sulskus J, Malickaja S, Robert B, Valkunas L. (2014). Resonance Raman Spectra and Electronic Transitions in Carotenoids: A Density Functional Theory Study. [J. Phys. Chem. A](#), **118**, 1817-1825.

Maksimenko A, Alami M, Zouhiri F, Brion JD, Pruvost A, Mougin J, Hamze A, Boissenot T, Provot O, Desmaele D, Couvreur P. (2014). Therapeutic Modalities of Squalenoyl Nanocomposites in Colon Cancer: An Ongoing Search for Improved Efficacy. [ACS NANO](#), **8**, 2018-2032.

Martelet A, L'Hostis G, Tavares P, Brasiles S, Fenaille F, Rozand C, Theretz A, Gervasi G, Tabet JC, Ezan E, Junot C, Muller BH, Becher F. (2014). Bacterial Detection Using Unlabeled Phage Amplification and Mass Spectrometry through Structural and Nonstructural Phage Markers. [J. Proteome Res.](#), **13**, 1450-1465.

Montanaro S, Herrero C, Merli D, Fagnoni M, Poggi A, Protti S, Sheth S, Albini A. (2013). Experiments with the titanium dioxide-ruthenium tris-bipyridine-nickel cyclam system for the photocatalytic reduction of CO₂. [Green Process. Synth.](#), **2**, 335-343.

Ortega-Ramos M, Jittawuttipoka T, Saenkham P, Czarnecka-Kwasiborski A, Bottin H, Cassier-Chauvat C, Chauvat F. (2014). Engineering *Synechocystis* PCC6803 for Hydrogen Production: Influence on the Tolerance to Oxidative and Sugar Stresses. [PLoS ONE](#), **9**, e89372.

Tassali N, Kotera N, Boutin C, Leonce E, Boulard Y, Rousseau B, Dubost E, Taran F, Brotin T, Dutasta JP, Berthaut P. (2014). Smart Detection of Toxic Metal Ions, Pb²⁺ and Cd²⁺, Using a Xe-129 NMR-Based Sensor. [Anal. Chem.](#), **86**, 1783-1788.

Tranchant I, Vera L, Czarny B, Amoura M, Cassar E, Beau F, Stura EA, Dive V. (2014). Halogen Bonding Controls Selectivity of FRET Substrate Probes for MMP-9. [Chem. Biol.](#), **21**, 408-413.

Bonjour à tous !

La fête de l'institut se déroulera le vendredi 27 juin et pour bien commencer cette journée, vos dévoués correspondants vous proposent un petit déj' iBiThèse. Merci de compléter le doodle suivant pour confirmer votre présence : <http://doodle.com/gaeyxinzfwnattpx>.

Au sommaire ce mois-ci:

- 3 nouveaux arrivants : Dinh Vu au SCBM, Laure au SB2SM et Adrien au SBIGEM
- Des nouvelles de Fabien (SCBM) et Sophie (SPI)
- 2 nouveaux docteurs
- Les infos des ED
- Et bien sûr : LA section humour !

Vos dévoués correspondants,

Céline, Pauline, Clémence, Céline, Kathleen, Stéphanie, Marine, Aurélien, Simon et Jérôme

PRESENTATION THESARDS - POSTDOCS

DÉCOUVRONS LE PORTRAIT DE ĐINH VŨ, THÉSARD AU SCBM :

Đinh Vũ NGUYỄN, Ecole doctorale ED 470, Financement du laboratoire Pierre Fabre, dinhvu.nguyen@cea.fr

Quel est ton labo et ton responsable ?

Laboratoire du Marquage au Tritium/ Directeur de thèse : **Eric DORIS**.

Quel est ton sujet de thèse ?

Synthèse des molécules biologiquement actives.

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

Il paraît simple sur papier mais une fois à la paillasse, je comprends vite que ce n'est pas le cas ☹.

Quelles sont les techniques scientifiques que tu maîtrises ?

Des techniques de synthèse organique classique (synthèse sous pression de gaz, basse température,...), purification (chromatographie, distillation, recristallisation,...) et analyse (IR, RMN, LCMS,...).

Qu'apporte la thèse à ton quotidien ?

Des problèmes scientifiques qui me préoccupent en permanence, un esprit rigoureux dans le travail et surtout apprendre à bien organiser les choses

Que veux-tu faire après la thèse ?

A long terme j'aimerais monter une petite entreprise de chimie analytique dans mon pays natal, mais pour le moment un postdoc à l'étranger puis un poste d'ingénieur de recherche m'intéressent bien.

Quelles sont tes passions dans la vie à part la science ?

J'adore voyager, de préférence en train ou en bus et un peu

moins en avion. Mon rêve est de retourner dans mon pays natal en train, et si possible avant la fin de ma thèse. Sinon je suis un grand fan du sport, notamment du foot. J'aurais pu être footballeur au lieu d'étudier la chimie ☺

Si tu es étranger, que penses-tu de la France et Paris ? Quelle est la chose que tu adores et celle que tu détestes le plus ?

La France est incontestablement un très beau pays. A force de voyager je trouve que parfois il n'est pas nécessaire d'aller loin pour voir de beaux paysages car j'en trouve plein en France. A propos de Paris, c'est une ville cosmopolite et surtout j'aime bien les musées, par contre les parisiens sont loin d'être à la hauteur de ce qu'on dit des Français. En tout cas on ne peut pas s'ennuyer ici.

J'aime bien la gastronomie française, particulièrement les viennoiseries. J'apprécie aussi la culture de faire du sport des Français, que ce soit pendant la journée de travail ou le weekend. En revanche, les Français (désolé pour ceux ou celles qui estiment être concernés) râlent trop, des fois vraiment de façon exagérée, et puis je trouve qu'il y a trop de vacances en France.

La question inattendue : celle à laquelle tu aurais aimé répondre mais que l'on ne t'a pas posée, à toi de jouer ! Quel est mon pays natal ? (Réfléchissez bien avant de répondre svp !!!) ?

DEUX NOUVEAUX POSTDOCS CE MOIS-CI, LAURE AU SB2SM ET ADRIEN AU SBIGEM



Laure SAUJET, ANR, laure.saujet@cea.fr

Quel est ton labo et ton responsable ?

Je travaille dans le Laboratoire des Mécanismes fondamentaux de la Bioénergétique sous la direction

d'Hervé Bottin.

Quel est ton sujet de post-doc ?

Le titre de mon sujet de post-doc est : "Enzymologie des hydrogénases à Fer d'algues : étude de la sensibilité à l'oxygène".

En quelques mots clefs comment définirais-tu ton sujet de post-doc ?

Nous étudions l'enzymologie des hydrogénases à Fer d'algues afin de mieux comprendre les mécanismes d'inactivation de ces enzymes par l'oxygène. Les connaissances nouvelles qui en découleront pourront permettre d'améliorer les propriétés de ces catalyseurs pour des applications dans le domaine des bioénergies.

Quel était ton sujet de thèse ?

Le réseau de régulation de la sporulation chez Clostridium difficile.

Comment la thèse a-t-elle changé ta vie ?

En master, j'étais quelqu'un de très réservée et manquant

beaucoup de confiance. Lors de ma thèse, j'ai fait des choses dont je ne me serais jamais sentie capable comme une présentation orale de mes résultats de recherche lors d'un congrès international. La thèse m'a donc permis de prendre confiance en moi et de me sentir prête à relever beaucoup de défis.

Quelles sont les techniques scientifiques que tu maîtrises ?

Les techniques que je maîtrise sont les suivantes : techniques classiques de microbiologie, manipulation en chambre anaérobie, mutagenèse des clostridies, mutagenèse dirigée, PCR, qRT-PCR, transcriptome, clonage, Western-Blot, Dot Blot, Southern Blot, électrophorèse, surexpression et purification de protéines.

Que veux-tu faire après ton post-doc ?

Après mon post-doctorat, j'aimerais rejoindre le secteur privé sur un poste de chercheur microbiologiste en lien avec les énergies renouvelables.

Quelles sont tes passions dans la vie à part la science ?

Lors de ma thèse, j'ai développé une passion pour la guitare car j'ai ressenti le besoin de m'investir dans quelque chose d'autre que les facteurs sigma de sporulation. J'ai tout d'abord commencé à apprendre seule la guitare acoustique grâce à YouTube et je prends maintenant des cours de guitare électrique depuis 2 ans.

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

Qu'est-ce qui te plaît beaucoup au CEA ? Les oies, surtout depuis qu'elles ont eu des petits ! J'ai envie d'en voler un ou deux pour les mettre dans mon bureau !



Adrien GEORGES, Post-Doc CNRS, financement ARC, adrien.georges@cea.fr

Quel est ton labo et ton responsable ?
Equipe Werner, **Julie Soutourina**.

Quel est ton sujet de post-doc ?

Etude d'un nouveau lien fonctionnel entre le complexe Médiateur et la machinerie de

réparation de l'ADN dans les cellules humaines.

En quelques mots clefs comment définirais-tu ton sujet de post-doc ?

Préciser la relation entre la transcription et la réparation de l'ADN, mieux comprendre un mécanisme de réponse aux stress toxiques, établir un lien avec les pathologies de la réparation de l'ADN chez l'Homme.

Quel était ton sujet de thèse ?

FOX L2 et ses corégulateurs dans la fonction ovarienne.

Comment la thèse a-t-elle changé ta vie ?

Je ne sais pas si elle a changé ma vie mais j'ai vécu la thèse comme un passage à l'âge adulte, professionnellement mais pas seulement... J'ai appris à assumer mes choix et mes idées.

Quelles sont les techniques scientifiques que tu maîtrises ?

Analyser les échecs, et accessoirement diverses techniques d'analyse génomique (ChIP, RT, qPCR) et protéomique (électrophorèse bidimensionnelle, co-IP) ainsi que la culture de cellules de mammifères (maîtriser est un bien grand mot cela dit).

Que veux-tu faire après ton post-doc ?

Idéalement enseignant/chercheur.

Quelles sont tes passions dans la vie à part la science ?

J'ai beaucoup de centres d'intérêts mais pas de passion particulière qui prenne le pas sur les autres. J'aime lire, jouer, regarder films et séries, photographier, randonner, cuisiner, bricoler, et globalement toute activité qui me rapproche de ma femme et de mes amis.

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

Une petite bière ?

➤ BRAVO DOCTEUR



Félicitations à **Denise GALZERANO** (SB2SM) et **Sophie WAVRIN** (SPI) qui ont soutenu avec succès.

➤ QUE SONT-ILS DEVENUS ??

APRÈS LA SOUTENANCE, LA SUITE DU PARCOURS DE SOPHIE WAVRIN (SPI).

Bonjour à tous,

J'ai réalisé ma thèse de 2011 à 2014 au laboratoire INRA d'Immuno-Allergie Alimentaire sous la direction de **Karine Adel-Patient**. Mon sujet de thèse consistait à étudier le rôle d'expositions par voie cutanée ou respiratoire à des allergènes alimentaires sur le développement de la sensibilisation allergique. A l'issue de ma thèse, j'ai été recrutée en tant que chercheur au sein de DBV Technologies, une biotechnologie située en Ile-de-France et spécialisée dans le développement de Patchs cutanés pour le traitement de l'allergie alimentaire, notamment à l'arachide et au lait. Cette opportunité me permet de poursuivre mon travail sur la thématique des allergies alimentaires et de découvrir la recherche dans le domaine privé. Je suis chargée de conduire différents projets de recherche en interne mais également des collaborations avec différents partenaires industriels.

N'hésitez pas à me contacter à l'adresse suivante : sophie.wavrin@dbv-technologies.com

Après ma thèse au SCBM, j'ai trouvé un emploi de professeur de chimie et de biologie dans une école privée à Genève. Mon rôle est de former des élèves de manière accélérée (6 mois au lieu de 2 ans) afin de les préparer, entre autres, à l'examen de maturité fédérale suisse. Le niveau est situé entre la terminale et la première année de faculté française. Les élèves viennent de divers horizons avec des niveaux et des âges très différents. Il faut donc savoir jongler avec ces différents niveaux. Ce n'est pas toujours facile mais très intéressant.

Je prépare également des élèves pour un oral de chimie, un peu l'équivalent des "colles" de prépa.

En résumé, mon travail est très varié et enrichissant. De plus, cerise sur le gâteau, j'ai la chance d'avoir le lac Léman à deux pas dans un cadre magnifique. fabien.knittel@laposte.net

▼ INFOS DIVERSES

L'édition 2014 du Prix Irène Joliot-Curie est lancée. Ce prix est destiné à promouvoir la place des femmes dans la recherche et la technologie en France. L'édition 2014 comporte trois catégories :

- **Femme scientifique de l'année** : récompense une femme ayant apporté une contribution remarquable dans le domaine de la recherche publique par l'ouverture de son sujet, l'importance de ses travaux et la reconnaissance dans son domaine scientifique tant au plan national qu'international (dotation : 40 000 euros).
- **Jeune Femme scientifique** : met en valeur et encourage une jeune femme qui se distingue par un parcours et des travaux qui en font une spécialiste de talent dans son domaine (dotation : 15 000 euros).
- **Parcours Femme entreprise** : récompense une femme qui a su développer son excellence scientifique et technique dans une fonction de recherche & développement au sein d'une entreprise, ou qui a contribué à créer une entreprise innovante, notamment en y transférant des résultats issus de ses travaux de recherche (dotation : 15 000 euros).

La date de clôture des candidatures est fixée au 11 juin 2014.

Espace éthique IDF : grands rendez-vous en juin avec l'éthique et les débats d'idées...

En région Île-de-France, ce mois de juin sera ponctué de grands rendez-vous avec l'éthique de la recherche et les débats d'idées...

"Dix heures de l'éthique", "50 ans de la Déclaration d'Helsinki" : des moments privilégiés de réflexion et d'échanges, complétés par le colloque organisé avec le Comité d'éthique de l'INSERM le 17 juin.

Retrouvez le programme de ces manifestations et n'hésitez pas à vous y inscrire sur le site de [l'espace d'éthique de la Région Île-de-France](#) (inscription indispensable, nombre de places est limité) et n'hésitez pas à diffuser l'information autour de vous. Source : ED n°426

▼ SECTION HUMOUR

Besoin d'une pause entre deux cultures ? Jupiter scientifique vous

propose une compilation de blagues (en anglais) que seuls des scientifiques peuvent comprendre :

<http://www.jupiterscientific.org/sciinfo/sciencejokes.html>

Et pour ne pas faire de jaloux, il y en a pour tous les goûts : bio, chimie physique...

ARCHIVES

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

Directrices de Publication

Frédérique Tacnet & Magali Le Discorde

Conception

François Ourly

Comité de rédaction

Maïté Paternostre ..|.. Jean-Marc Grognet

Jean-Yves Thuret ..|.. Denis Servent
Yves Ambroise ..|.. Guillaume Lenoir
François Fenaille