

## Sommaire



### Zoom1

L'immunoanalyse comme outil pour la découverte de nouveaux catalyseurs et de nouvelles réactions chimiques

### Zoom2

Un rôle pour la protéine Hug 1 dans la réponse aux dommages de l'ADN via le contrôle de l'activité du complexe RNR

### Infos de l'institut

### Tour d'horizon

### Publications scientifiques

## Visite de la plateforme *NanoIn Vivo* de l'institut par le nouvel Administrateur du CEA, Daniel Verwaerde.

L'Administrateur général du CEA, Daniel Verwaerde, a visité le centre de Saclay le 22 avril 2015. Il a rencontré des chercheurs de différents laboratoires de la DSV, DRT, DEN/DANS présents sur le centre.

En ce qui concerne la DSV, c'est le projet **NanoInVivo** de l'IBITECS qui lui a été présenté. Ce projet rassemble des équipes de trois services de l'institut : le service de Chimie Bioorganique et de Marquage (**SCBM**), le Service d'Ingénierie Moléculaire des Protéines (**SIMOPRO**) et le Service de Pharmacologie et Immunoanalyse (**SPI**). *NanoInVivo* est une plateforme qui combine les savoir-faire du SCBM en termes de marquage au  $^3\text{H}$  et  $^{14}\text{C}$  de molécules ou de nano-objets, du SIMOPRO en terme d'imagerie quantitative sur le petit animal et du SPI en termes d'identification des molécules par spectrométrie de masse. Cette **plateforme unique au monde** permettra d'évaluer les risques toxicologiques de nano-objets ou de nano-médicaments, leur capacité à traverser les barrières biologiques, leurs distributions dans l'organisme ainsi que leur dégradation et la métabolisation de ces produits par l'organisme.

La plateforme *NanoInVivo* a des applications dans des domaines variés allant du diagnostic à la thérapie. Elle devrait permettre d'accélérer la validation de candidats médicaments. Le montage de *NanoInVivo* s'appuie sur des compétences étroitement liées aux métiers des chercheurs du CEA. Les exposés de Bernard Rousseau, Vincent Dive et François Fenaille ont été suivis d'une visite des laboratoires de marquage au  $^3\text{H}$  et  $^{14}\text{C}$  du SCBM.



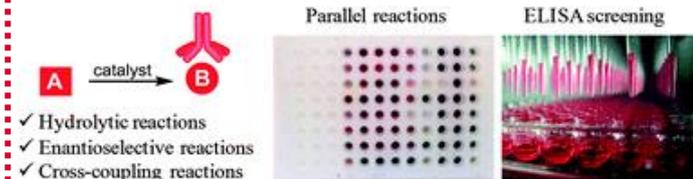
De gauche à droite : Bernard Rousseau (SCBM), François Fenaille (SPI), Didier Bordet (DRHRS), Daniel Verwaerde (Administrateur Général du CEA), Michel Werner (Chef de l'IBITECS) & Vincent Dive (SIMOPRO)

# Zoom sur les derniers travaux

Zoom 1

## L'immunoanalyse comme outil pour la découverte de nouveaux catalyseurs et de nouvelles réactions chimiques

Cette revue résume 15 ans de collaboration entre le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM) et le Service de Pharmacologie et Immunoanalyse (SPI) sur le thème de l'identification de nouveaux catalyseurs et réactions chimiques par les approches de criblage haut débit à l'aide des techniques immuno-enzymatiques.



*Principe de la méthodologie mise au point pour détecter de nouvelles réactions chimiques*

La recherche de nouveaux catalyseurs et de nouvelles réactions est l'un des piliers de la chimie organique. Cette

recherche est classiquement menée par des approches rationnelles reposant sur un concept servant de socle aux expériences devant être réalisées. Cependant, la part qu'occupe le hasard dans le processus de découverte n'est pas à négliger, la chimie étant jonchée de découvertes purement fortuites. Depuis 15 ans, deux équipes de l'IBITECS (SCBM et SPI) ont adopté une approche de découverte basée sur le criblage systématique de milliers de réactions chimiques à l'aide des techniques de l'immunoanalyse. Le bilan de cette approche peut maintenant être dressé. Celle-ci a permis d'identifier de nombreux catalyseurs, chimiques ou enzymatiques, permettant des transformations chimiques plus efficaces et parfois totalement nouvelles. Le développement de tests de criblage immunologiques de plus en plus performants a également permis de découvrir une dizaine de nouvelles réactions chimiques parmi lesquelles l'une d'entre elles présente un potentiel tout particulier que ce soit en chimie organique de synthèse qu'en biologie. Les diverses applications de cette réaction font actuellement l'objet de nombreuses études au SCBM.

**Creminon C, Taran F.** (2015). Enzyme immunoassays as screening tools for catalysts and reaction discovery. *Chem. Commun. (Camb)*. 51, 7996-8009  
<http://dx.doi.org/10.1039/C5CC00599J>

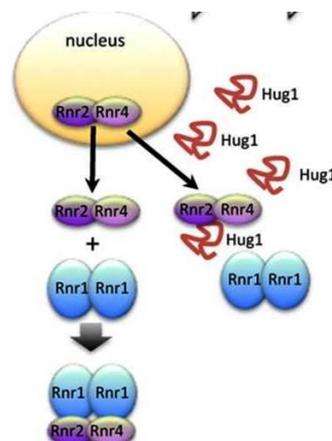
## Un rôle pour la protéine Hug 1 dans la réponse aux dommages de l'ADN via le contrôle de l'activité du complexe ribonucléotide réductase.

Une étude, coordonnée par une équipe du SBIGeM en collaboration avec une équipe du SB<sup>2</sup>SM, a permis de décrire le rôle de la protéine Hug1 dans la régulation de l'activité du complexe ribonucléotide réductase (RNR). Cette enzyme multimérique contrôle le niveau intracellulaire de deoxy-nucléotides triphosphates (dNTPs). Le contrôle du niveau de dNTPs est un processus essentiel pour garantir une réplication fidèle du génome aussi bien en présence qu'en absence de lésions de l'ADN et éviter l'accumulation de mutations. Dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*, l'activité de la RNR est très finement contrôlée : elle dépend de l'expression des gènes codant ses sous-unités, de la localisation cellulaire de ces sous-unités et est régulée de manière allostérique mais également par interaction avec différentes protéines régulatrices. Le niveau de RNR actif est contrôlé au cours du cycle cellulaire et en réponse aux dommages de l'ADN.

Les chercheurs de l'IBITECS ont identifié par un crible génétique une protéine de petite taille, Hug1 (61 acides aminés), comme un des acteurs de la régulation de la RNR. En combinant des approches biochimiques, biophysiques et génétiques, l'équipe a montré que la protéine Hug1 est une protéine intrinsèquement désordonnée qui interagit avec Rnr2, une des sous-unités du complexe RNR et perturbe ainsi

la formation du complexe (Figure). Le taux de Hug1 augmente en cas de dommage à l'ADN ou de stress répliatif. Ainsi, la quantité de protéine Hug1 (qui régule négativement la RNR) culmine au plus fort de l'activité de la RNR, ce qui est très différent des autres régulateurs négatifs connus de la RNR. Ces résultats ont permis de proposer que Hug1 agit comme un régulateur fin de l'activité de la RNR, un rhéostat limitant l'activité de celle-ci lorsqu'elle est au plus haut. Cette étude illustre à quel point l'activité de la RNR est régulée et comment une protéine intrinsèquement désordonnée participe à cette régulation.

**Meurisse J, Bacquin A, Richet N, Charbonnier JB, Ochsenbein F, Peyroche A.** (2014). Hug1 is an intrinsically disordered protein that inhibits ribonucleotide reductase activity by directly binding Rnr2 subunit. *Nucleic Acids Res.* 42, 13174-13185 <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gku1095>



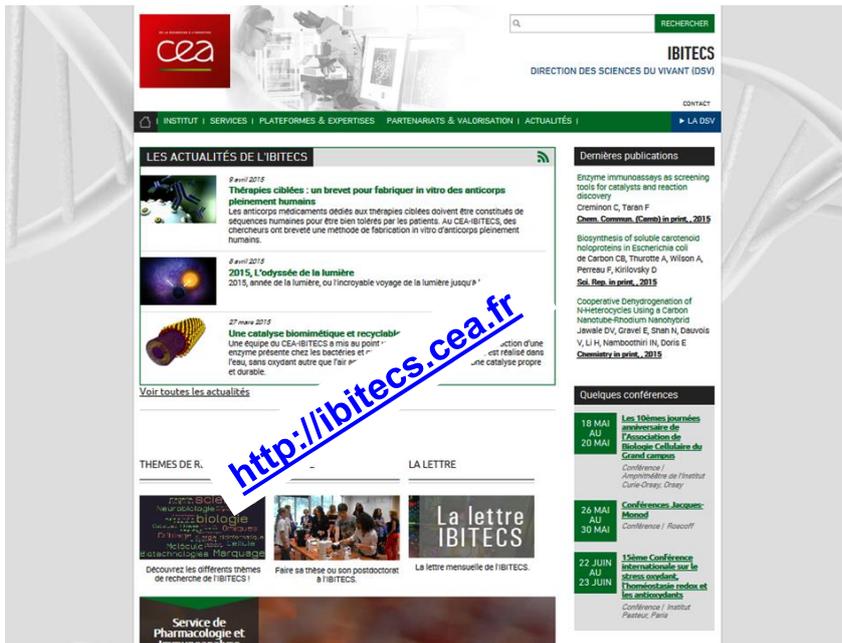
*Modèle proposé pour l'action de Hug1 dans la régulation du RNR. En fin de phase S ou lors de la réparation des dommages de l'ADN, Hug1 s'accumulerait et viendrait inhiber l'activité du RNR en se fixant sur la sous-unité R2. Un rôle de rhéostat a ainsi été proposé pour cette protéine intrinsèquement désordonnée.*

Zoom 2



## Actualités de l'IBITECS

Le nouveau site web de l'Institut



Après plusieurs mois de travail, le nouveau site web a enfin été mis en ligne fin mars, ainsi que celui de la [DSV](#) et de ses instituts. Un nouvel outil, Sharepoint, choisi par la direction de la communication du CEA dans le cadre de l'offre [L2I](#) (ingénierie de l'information), permet aux unités de communiquer (sites web) et collaborer (espaces de travail collaboratifs et référentiels documentaires), au quotidien. Les intranets et espaces collaboratifs sous Sharepoint seront mis en ligne dans un deuxième temps.

La mise en ligne de la version anglaise du site est prévue pour le mois de mai. Les **personnes intéressées et motivées** qui souhaiteraient s'investir aux côtés de [la webmestre](#) pour faire vivre le site sont invitées à sa faire connaître.

N'hésitez pas à nous faire part de vos remarques, suggestions et.....**bonne navigation !**

Frédérique, Magali, Eva, Marion, Capucine

## Nomination

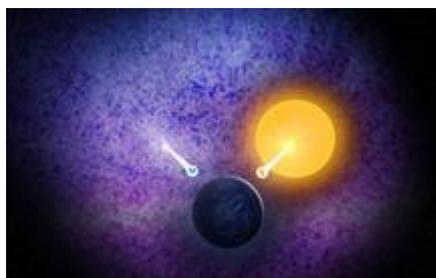
**Eliane Deck-Chaumont** a été nommée adjointe au Chef de l'Institut d'Imagerie Biomédicale (DSV/I2BM) en charge des affaires administratives. Elle conserve par ailleurs ses fonctions d'adjointe au Chef de l'IBITECS.

**Les J-Docs 28-29 mai 2015** : N'oubliez pas et nous vous attendons nombreux ! Le programme de ces deux journées: les doctorants de 3<sup>ème</sup> année feront un exposé oral et ceux de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> année présenteront un poster. Les posters sont exposés lors d'un buffet auquel tous les chercheurs de l'IBITECS sont conviés. Pour toute information sur ces journées, contactez [Maïté Paternostre](#).

## SB<sup>2</sup>SM – UMR9198

Dans le cadre de **l'année internationale de la lumière**, deux actus sont à noter :

- ✓ **Lab'Show** au SB<sup>2</sup>SM dans le laboratoire de Bruno Robert du **18 au 22 mai 2015**.  
« De la lumière à la vie...et de la lumière à l'énergie du futur » [Pour s'inscrire](#) (intranet)



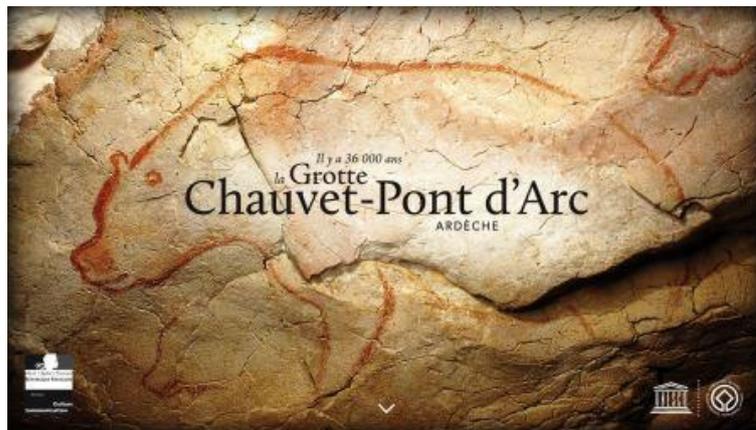
## ✓ 2015 L'Odysée de la lumière

L'exposition « [2015 : L'Odysée de la Lumière](#) » se tient à la Cité des sciences et de l'industrie jusqu'au 30 août 2015. Cette exposition offre la possibilité au visiteur de suivre le voyage de **deux particules de lumière MAX et SOHO**, chacune empruntant des chemins très différents au sein de l'Univers. Dans le [web documentaire](#) associé à l'exposition (conçu par le CEA), la dernière étape du voyage correspond à l'arrivée du photon SOHO sur la terre et explique le [mécanisme de la photosynthèse](#). La photosynthèse est à l'origine de très nombreuses recherches menées depuis longtemps à l'IBITECS, et qui ouvrent aujourd'hui le champ des bioénergies. Merci à **Pierre Sétif** (SB<sup>2</sup>SM) d'avoir expliqué en termes simples pour le web documentaire ce phénomène très compliqué de la photosynthèse.



## Actu SBIGeM

Inauguration par le président de la République de la réplique de la grotte Chauvet



### Vingt ans après...

La grotte Chauvet refait surface. Annoncée en décembre 1994, la découverte de la grotte Chauvet en Ardèche a eu un retentissement considérable. Son importance, au moins égale à celle de Lascaux, a ensuite été confirmée au fur et à mesure des recherches qui y sont effectuées : la grotte contient plus de 400 représentations animales parfaitement conservées qui comptent parmi les plus anciennes au monde (36 000 ans), et la fermeture du porche par un éboulement de falaise il y a plus de 20 000 ans nous a livré un site intact, permettant l'analyse des empreintes humaines et animales, ainsi que des études paléontologiques et même moléculaires des restes animaux. Ces dernières ont été réalisées à l'**IBITECS** par l'équipe de **Jean-Marc Elalouf**. Une présentation complète des recherches menées depuis 1998 par l'équipe dirigée par Jean Clottes puis par Jean-Michel Geneste peut être consultée dans le numéro d'avril des Dossiers d'Archéologie ([hors-série 28](#)). Une visite virtuelle complète est possible sur le [nouveau site web de la grotte](#), qui contient également de nombreux documents et vidéos relatifs à la découverte de la grotte, la recherche et la conservation.

La grotte Chauvet n'a jamais et ne sera jamais ouverte au public, afin de la préserver des dégradations dues aux fréquentations intensives. Cette démarche de conservation est appliquée à tous les sites importants découverts récemment, afin d'éviter les erreurs commises à Lascaux notamment, dont la préservation a exigé la fermeture en 1963. Vingt ans après un fac-similé (Lascaux 2) a ouvert à quelques dizaines de mètres de la grotte originale, permettant à de nombreux visiteurs (400 000 par an) de découvrir la virtuosité des artistes Solutréens. Pour Chauvet, passée directement après sa découverte du monde du silence au monde de la science, c'est également un délai de 20 ans qui a été nécessaire pour que devienne accessible au public un espace de restitution. Celui-ci, dénommé *Caverne du Pont-d'Arc*, a été inauguré par **François Hollande le 10 avril 2015**, et son ouverture au public est effective à compter du 25 avril. Il est situé près de Vallon-Pont-d'Arc, à 2 km à vol d'oiseau de la grotte originelle. La *Caverne du Pont-d'Arc*, plus petite que la grotte elle-même qui compte 500 m de galeries, permet de voir la majorité des grands panneaux peints, et un effort important a également été réalisé pour restituer les caractéristiques géologiques du site (concrétions, forme et aspect des parois) et sa richesse paléontologique (reproduction d'ossements d'ours des cavernes). C'est un ensemble impressionnant qui est donné à voir, que les visiteurs devraient découvrir avec enthousiasme.

Jean-Marc Elalouf



### Soutenances Thèses & HDR

**Edmond Gravel** (SCBM) soutiendra son HDR le 26/05/2015, Université Paris Sud



### Arrivées et départs

**Christophe Carles** et **François Leteurre** (SBIGeM) rejoignent l'IRCM à Fontenay aux Roses.

**Jean-Marc Elalouf** et **Marie-Claude Marsolier-Kergoat** (SBIGeM) rejoignent le Musée de l'Homme de Paris (UMR CNRS/MNHN) dans le cadre d'une mise à disposition.



### Agenda

Un **workshop intéressant**: "[Current approaches to assess chemical contaminant mixture effects and regulatory implications](#)", organisé par la Société de Pharmacologie-Toxicologie Cellulaire et le Groupe de travail Toxicologie-Environnement-Santé du programme PRINCEPS - **Vendredi 19 juin 2015**, Université Paris Diderot **Gratuit pour les étudiants**



### Prix – Appels d'offres

Retrouvez la rubrique Prix & Appel à Projets sur [l'intranet de la DSV](#)

# Tour d'horizon



## 4<sup>ème</sup> édition de l'Ecole d'été du LERMIT

La 4<sup>ème</sup> Ecole d'été du LabEx LERMIT se déroulera du 15 au 17 juillet 2015, au domaine du Manet à Montigny-le-Bretonneux.

Thème 2015: « [La chaîne du médicament](#) »

Trois journées pour faire le point sur le développement du médicament de la modélisation, à la pharmaco-économie en passant par la toxicologie, les cibles thérapeutiques, l'adressage...

## Journées Famille et Amis - Juin 2015

Réservez dès à présent votre week-end des 13 (14h-18h) et 14 juin (11h-18h) 2015 !

Le centre de Saclay ouvrira ses portes le samedi et le dimanche pour vous permettre de faire découvrir votre lieu de travail à votre famille et/ou à vos amis. [Les inscriptions sont ouvertes !](#) (lien intranet)



## 10<sup>èmes</sup> Journées Anniversaires de Biologie Cellulaire du Grand Campus

Du 18 au 20 mai 2015, amphithéâtre de l'Institut Curie-Orsay, Bâtiment 111

Cette édition « **Spéciale 10 Ans** » verra son programme étendu sur deux jours et demi, en anglais avec un contenu scientifique riche et étoffé :

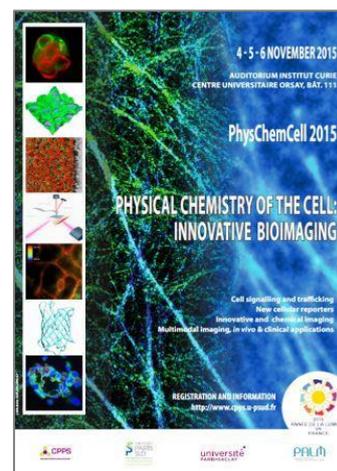
6 invités prestigieux et une session dédiée spécifiquement aux plateformes soutenant les projets de recherche de biologie cellulaire du Grand Campus

[Pour en savoir plus...](#)



## Physical Chemistry of the cell: innovative bioimaging

Cette conférence, qui réunit des chercheurs des différents sites et établissements du **périmètre Paris-Saclay** et des **conférenciers internationaux**, concerne tout particulièrement les (futurs) Départements SdV et Chimie et leur interface, puisqu'il s'agit d'**imagerie cellulaire**, avec un accent particulier sur ses **aspects analytiques** (sondes, contrastes, multimodalités...) et leurs applications biomédicales. **Centre universitaire Orsay, 4-6 Novembre 2015** [PhysChemCell2015](#)



## Cours de français en juillet 2015

L'ALFAP (partenaire de Science accueil) organise un cours semi-intensif de Français Langue Etrangère niveau Débutant sur **Orsay (91)**.

Ce cours aura lieu du 7 au 30 juillet 2015, à raison de 3 soirs par semaine les 2 premières semaines et 2 soirs par semaine les 2 dernières semaines. [Pour en savoir plus](#)



# Publications scientifiques

Boukhenouna S, Mazon H, Branlant G, Jacob C, Toledano MB, Rahuel-Clermont S. (2015). Evidence That Glutathione and the Glutathione System Efficiently Recycle 1-Cys Sulfiredoxin In Vivo. *Antioxid. Redox Signal.*, 22, 731-743. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2014.5998>

Cassier-Chauvat C, Chauvat F. (2015). Responses to Oxidative and Heavy Metal Stresses in Cyanobacteria: Recent Advances. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 871-886. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms16010871>

Celis AI, Geeraerts Z, Ngmenterebo D, Machovina MM, Kurker RC, Rajakumar K, Ivancich A, Rodgers KR, Lukat-Rodgers GS, DuBois JL. (2015). A Dimeric Chlorite Dismutase Exhibits O-2-Generating Activity and Acts as a Chlorite Antioxidant in *Klebsiella pneumoniae* MGH 78578. *Biochemistry*, 54, 434-446. <http://dx.doi.org/10.1021/bi501184c>

Chandra T, Ewels PA, Schoenfelder S, Furlan-Magaril M, Wingett SW, Kirschner K, Thuret JY, Andrews S, Fraser P, Reik W. (2015). Global Reorganization of the Nuclear Landscape in Senescent Cells. *Cell Reports*, 10, 471-483. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.055>

Credou J, Volland H, Berthelot T. (2015). Photolinker-free photoimmobilization of antibodies onto cellulose for the preparation of immunoassay membranes. *J. Mat. Chem. B*, 3, 1079-1088. <http://dx.doi.org/10.1039/c4tb01138d>

Creminon C, Taran F. (2015). Enzyme immunoassays as screening tools for catalysts and reaction discovery. *Chem. Commun. (Camb)*, in print, <http://dx.doi.org/10.1039/C5CC00599J>

de Carbon CB, Thurotte A, Wilson A, Perreau F, Kirilovsky D. (2015). Biosynthesis of soluble carotenoid holoproteins in *Escherichia coli*. *Sci. Rep.*, in print, <http://dx.doi.org/10.1038/srep09085>

Huynh L, Perrot N, Beswick V, Rosilio V, Curmi PA, Sanson A, Jamin N. (2015). Reply to "Comment on 'Structural Properties of POPC Monolayers under Lateral Compression: Computer

Simulations Analysis". *Langmuir*, 31, 888-889. <http://dx.doi.org/10.1021/la504104e>

Jawale DV, Gravel E, Shah N, Dauvois V, Li H, Namboothiri IN, Doris E. (2015). Cooperative Dehydrogenation of N-Heterocycles Using a Carbon Nanotube-Rhodium Nanohybrid. *Chemistry*, in print, <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201500148>

Kalyva M, Zografos AL, Kapourani E, Giambazolias E, Devel L, Papakyriakou A, Dive V, Lazarou YG, Georgiadis D. (2015). Probing the Mechanism of Allylic Substitution of Morita-Baylis-Hillman Acetates (MBHAs) by using the Silyl Phosphonite Paradigm: Scope and Applications of a Versatile Transformation. *Chem.-Eur. J.*, 21, 3278-3289. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201405626>

Legrand T, Elie V, Kotecha S, Junot C, Jacqz-Aigrain E, Pruvost A. (2014). An optimal LC-MS/MS method for determination of azithromycin in white blood cells: application to pediatric samples. *Bioanalysis*, 6, 2317-2328 <http://dx.doi.org/10.4155/bio.14.81>

Malferrari M, Turina P, Francia F, Mezzetti A, Leibl W, Venturoli G. (2015). Dehydration affects the electronic structure of the primary electron donor in bacterial photosynthetic reaction centers: evidence from visible-NIR and light-induced difference FTIR spectroscopy. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 14, 238-251. <http://dx.doi.org/10.1039/c4pp00245h>

Meyer SU, Thirion C, Poleskaya A, Bauersachs S, Kaiser S, Krause S, Pfaffl MW. (2015). TNF-alpha and IGF1 modify the microRNA signature in skeletal muscle cell differentiation. *Cell Commun. Signal.*, 13, Open Access. <http://dx.doi.org/10.1186/s12964-015-0083-0>

Udi Y, Grossman M, Solomonov I, Dym O, Rozenberg H, Moreno V, Cuniasso P, Dive V, Arroyo AG, Sagi I. (2015). Inhibition Mechanism of Membrane Metalloprotease by an Exosite-Swiveling Conformational Antibody. *Structure*, 23, 104-115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2014.10.012>

## Les services de l'IBITECS

**SCBM**  
Service de Chimie  
Bioorganique  
et de Marquage  
CEA

**SPI**  
Service  
de Pharmacologie  
et d'Immunoanalyse  
CEA

**SIMOPRO**  
Service d'Ingénierie  
Moléculaire  
des Protéines  
CEA

**SBIGEM**  
Service de Biologie  
Intégrative et Génétique  
Moléculaire  
I2BC – UMR9198  
CEA/CNRS/UPSud

**SB2SM**  
Service  
de Bioénergétique,  
Biologie Structurale  
et Mécanismes  
I2BC – UMR9198  
CEA/CNRS/UPSud

## L'institut

**IBITECS**  
CEA Saclay  
Bât. 532  
F-91191  
Gif-Sur-Yvette Cedex

**Responsable**  
Michel Werner

**Site Web**  
<http://ibitecs.cea.fr/dsv/ibitecs>  
(F Tacnet, E Cochey-Cahuzac)

## Edition

**Directrice de Publication**  
Frédérique Tacnet

**Conception**  
François Ourly

**Comité de rédaction**  
Maïté Paternostre  
Magali Le Discorde  
Jean-Yves Thuret  
Denis Servent  
Yves Ambroise  
Guillaume Lenoir  
François Fencille