

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301

Novembre 2015

n° 9

Edito



Les colloques scientifiques ont une importance primordiale pour les chercheurs : ils permettent d'échanger des idées, de montrer et de discuter des résultats et de suivre le travail des autres scientifiques dans le domaine. Pour les doctorants et post-doctorants, la première présentation faite dans un congrès représente souvent un moment marquant et très gratifiant. Depuis plusieurs années, le colloque annuel *Biotechnocentre* offre l'occasion aux jeunes d'exposer leur travail dans le domaine des « Sciences de la Vie et de la Santé ». Le CBM est également très actif dans l'organisation d'autres événements scientifiques (voir la rubrique « Manifestations scientifiques ») ce qui est un gage d'ouverture, de dynamisme et de vitalité

Eva Jurak Tott

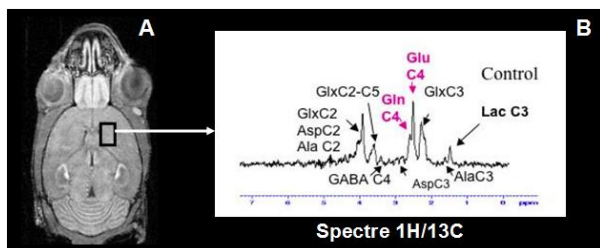
Projecteur sur...



Spectromètre imageur horizontal 7T Pharmascan (Bruker)

L'Imagerie par Résonance Magnétique est une technique de diagnostic très utilisée en clinique, ainsi qu'en recherche biomédicale et pharmaceutique depuis une vingtaine d'années. Elle a l'avantage d'être non invasive et non traumatisante ce qui permet de réaliser des études répétées sur le même individu. Le signal des protons des molécules d'eau est utilisé pour accéder à des informations anatomiques, morphologiques sur la physiologie des tissus. En parallèle, la Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) est également utilisée. Cette technique permet de détecter les signaux de noyaux présents à de faibles concentrations comme le ^{13}C (carbone 13) ou encore le ^{31}P (phosphore). On accède alors à des informations métaboliques en situation physiologique ou physio-pathologique.

L'équipe d'IRM du CBM travaille en étroite collaboration avec des équipes de biologistes et de chimistes afin de développer les méthodologies spécifiques *in vivo* nécessaires pour répondre à des problématiques biologiques comme l'inflammation pulmonaire, l'étude de la perfusion placentaire, l'autisme, le syndrome de Down, l'effet du bisphénol A sur le métabolisme cérébral et hépatique. Les chercheurs disposent de deux spectromètres imageurs Bruker horizontaux (un spectromètre Biospec 9.4T et un spectromètre Pharmascan 7T). L'imageur 7T est ouvert en tant que plateforme aux structures académiques ou non académiques, aux laboratoires privés ou publics.

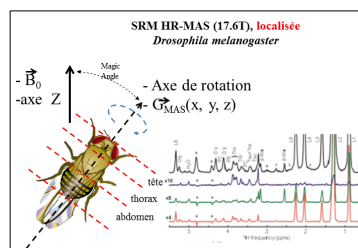


Coupe coronale de cerveau de rat réalisée à 9.4T et spectre $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ réalisé dans la zone sélectionnée du cerveau (carré noir) après 1 heure de perfusion marquée au glucose ^{13}C

Responsable technique de la plateforme : F. Szeremeta
Responsable scientifique : S. Mème

Résultats scientifiques à la Une

La RMN appliquée à l'étude du métabolisme chez la drosophile

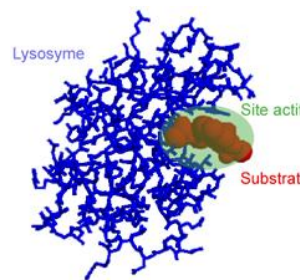


La drosophile est un modèle animal couramment utilisé en laboratoire du fait de nombreux avantages : élevage facile et rapide, nombreux outils génétiques sophistiqués permettant de modéliser des pathologies humaines. En plus, 70% des gènes impliqués dans des maladies humaines ont leurs homologues chez la drosophile. Des chercheurs de

deux laboratoires du campus CNRS d'Orléans (CBM et CEMHTI) ont mis au point une nouvelle méthodologie RMN pour identifier et localiser des métabolites présents chez la drosophile vivante. Celle-ci est basée sur la Résonance Magnétique Nucléaire en rotation à l'angle magique (RMN HR-MAS) et sur la localisation du signal par impulsions de gradients de champ magnétique utilisée en IRM. Le problème de sensibilité lié à la petite taille de la drosophile (quelques millimètres) a pu être résolu grâce à cette nouvelle technique. De plus, elle présente l'avantage de travailler directement sur la mouche et donc de s'affranchir d'éventuels problèmes de dégradation (lors de l'extraction des métabolites). Son application à des modèles de maladies humaines (cancers, Alzheimer, Parkinson...) devrait permettre d'identifier des anomalies métaboliques à des stades précoces de ces pathologies.

Sarou-Kanian V., Joudiou N., Louat F., Yon M., Szeremeta F., Mème S., Massiot D., Decoville M., Fayon F. and Beloeil J.-C. *Metabolite localization in living drosophila using High Resolution Magic Angle Spinning NMR. Scientific reports, 2015, 5, 9872 - doi: 10.1038/srep09872.*

Prédiction de sites catalytiques enzymatiques



Les enzymes sont des protéines capables d'accélérer des transformations biochimiques à l'intérieur de la cellule. Cette action appelée catalyse enzymatique les place parmi les machines moléculaires les plus importantes pour la vie et parmi les molécules les plus étudiées dans l'industrie biomédicale. Pour effectuer cette catalyse les enzymes se servent d'une ou plusieurs parties très spécifiques de leur structure, les « sites catalytiques ». Il s'agit de quelques acides

aminés positionnés à des endroits très précis dans la structure tridimensionnelle de l'enzyme. Pour beaucoup d'enzymes le ou les sites catalytiques ne sont pas connus. Par conséquent, il est très important d'élaborer des outils informatiques pouvant prédire leurs positions.

Une équipe du CBM a développé une méthode, baptisée « cutoff lensing » (littéralement lentille structurale), pour localiser les sites catalytiques. Cette méthode, basée sur un modèle gros-grain de la structure des protéines et s'appuyant sur de nouveaux indicateurs structuraux, a un coût informatique très réduit et peut s'appliquer pour cribler de gros ensembles de structures. Elle a été validée en analysant une base de données contenant 835 enzymes pour lesquelles la position des sites catalytiques était connue. Les résultats montrent que la méthode permet de prédire exactement la position d'au moins un site catalytique pour plus de 50 % de ces enzymes et à un acide aminé près dans 70 % des cas. La méthode représente un outil léger et très puissant pouvant conduire à des avancées majeures dans le domaine de la recherche biologique.

Aubailly, S. and Piazza, F. *Cutoff lensing: predicting catalytic sites in enzymes. Scientific Reports, 2015, 5, 14874 - doi: 10.1038/srep14874.*

Portraits de deux chercheurs recrutés par l'agence régionale LE STUDIUM®



Le Dr Sohail Akhtar a été recruté dans l'équipe associée « Biomédicaments » pour mener un projet intitulé « Cellules usines ARN » (ARD2020), financé par la région Centre Val de Loire. Expert dans la formulation des agents thérapeutiques, Sohail Akhtar est titulaire d'une thèse en sciences pharmaceutiques de l'Université Hamdard de New Delhi en Inde. Il a effectué un premier stage post-doctoral de 2 ans et demi dans le département « Ciblage et délivrance de médicaments » à l'Université d'Utrecht aux Pays-Bas, où il a développé des nanoparticules pour la délivrance d'agents antimicrobiens et de médicaments neurothérapeutiques. Au cours de son second stage post-doctoral à l'U.S. Food and Drug Administration (FDA) à Silver Spring aux Etats-Unis, il a travaillé sur la qualification de produits pharmaceutiques (nanoparticules et microsphères) et sur l'identification des processus nécessaires à la réglementation de leur utilisation. Au cours de sa carrière, le Dr Sohail Akhtar a publié 46 articles et déposé deux brevets.



Le Dr Gyula Tircsó a été recruté dans l'équipe « Complexes métalliques et IRM pour applications biomédicales » dans le but de synthétiser et d'étudier de nouvelles molécules pour des applications radiopharmaceutiques. Il est spécialiste dans le domaine de la complexation des cations lanthanides et du manganèse (en particulier à la stabilité thermodynamique et l'inertie cinétique des complexes) pour des applications médicales. Il est titulaire d'une thèse en chimie de l'université de Debrecen en Hongrie. Après avoir occupé un poste de chercheur à l'Université du Texas à Dallas aux Etats-Unis, il est retourné à l'Université de Debrecen où il a obtenu un poste de maître de conférences, puis un poste de professeur associé. Le Dr Gyula Tircsó a publié 37 articles et déposé deux brevets.

Valorisation

La SATT(*) Grand Centre a décidé de soutenir au stade de *projet de maturation* le projet « Pyrdo » porté par Sylvain Routier, Professeur à l'ICOA et en collaboration avec Hélène Bénédicti, Directrice de recherche au CBM. Ce projet vise à développer de nouveaux inhibiteurs bispécifiques pour des kinases PI3K et mTOR. Ces kinases sont impliquées dans de nombreux cancers, et constituent actuellement des cibles thérapeutiques de choix. Grâce à ce financement *projet de maturation*, une dizaine de composés vont être caractérisés plus finement dans le but de sélectionner les meilleures molécules qui seront ensuite testées *in vivo* chez la souris en phase préclinique.

(*) Société d'Accélération du Transfert de Technologie

Prix



Au cours des 9^{èmes} journées du **Cancéropôle Grand-Ouest**, qui se sont tenues aux Sables d'Olonne du 17 au 19 juin 2015, **Amandine Serrano**, doctorante(*) dans l'équipe "Mort cellulaire programmée", a reçu l'un des deux **prix du meilleur poster** pour son travail de thèse portant sur « *L'expression du gène GALIG au cours de la différenciation myéloïde* ».

(*) Ces recherches, en collaboration avec le CHRO, sont financées par le Conseil départemental du Loiret.

Manifestations scientifiques...

1^{ère} réunion du GDR Cosm'actifs - 28 et 29 septembre 2015 - Nouan-Le-Fuzelier



Le groupe de recherche GDR3711 Cosm'actifs a été créé en janvier 2015 afin de rassembler la communauté scientifique autour de quatre axes en relation avec la cosmétologie. Il regroupe 50 équipes françaises (250 chercheurs) dont les spécialités vont de la chimie à la biologie en passant par la biophysique et la modélisation numérique. Plusieurs équipes du CBM y sont présentes dans l'axe « Cibles et modèles biologiques ». La première réunion scientifique qui s'est tenue à Nouan-le-Fuzelier, a permis de mener une réflexion sur l'apport de la recherche française dans ce domaine, comme par exemple, le développement de nouveaux modèles *in vitro* pour remplacer l'expérimentation animale.

28^{ème} colloque Biotechnocentre - 15 et 16 octobre 2015 - Seillac



L'association Biotechnocentre dynamise la recherche en Région Centre Val de Loire en promouvant des interactions entre les organismes publics et les entreprises privées qui travaillent dans les domaines des « Sciences de la Vie et de la Santé ». Biotechnocentre accompagne aussi les jeunes chercheurs dans leur formation.

Lors de son colloque annuel Biotechnocentre a mis en valeur les dernières avancées remarquables des laboratoires et entreprises de la région Centre. D'autres conférenciers « hors région » ont enrichi ce colloque en présentant des recherches de haut niveau. Cette année, quatre doctorants du CBM ont été sélectionnés pour présenter leurs travaux sous forme de communications orales, sept doctorants ont présenté des posters dont un a été primé.

GDR MuFoPAM - 26 et 27 octobre 2015 - Orléans



Les 2^{èmes} journées scientifiques du groupe de recherche « MultiFonction des Peptides AntiMicrobiens » (CNRS GDR3625 MuFoPAM) dirigé par Céline Landon, chercheur au CBM, ont eu lieu les 26 et 27 octobre 2015, sur le site de l'Hôtel Dupanloup. Ce réseau multidisciplinaire favorise les synergies et l'émergence de projets transversaux indispensables au développement de ces peptides à très fort potentiel. Cette année, plus de 80 participants ont échangé autour de quatre sessions scientifiques et d'une table ronde « Les PAMs(*) dans le pipeline des industriels : rêve ou réalité ? ».

(*) Peptides AntiMicrobiens

Announce

LE STUDIUM® Conferences - 07 au 09 décembre 2015 - Orléans



Deux journées de conférence internationales intitulées « **Medicinal flavor of metal complexes: diagnostic and therapeutic applications** » seront organisées du 07 au 09 décembre prochain par Gyula Tircsó et Éva Jakab Tóth, deux chercheurs du CBM, dans le cadre des « Studium® Conferences ».

Lettre d'actualité du CBM
Centre de Biophysique Moléculaire - UPR4301

Novembre 2015

n° 9