

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301

Avril 2016

n° 10

Edito



La formation de jeunes par la recherche et pour la recherche est l'une des missions principales d'un laboratoire. Cela commence par les stages des étudiants en licence et en master, et implique évidemment aussi la formation de jeunes docteurs. Un projet de thèse est une immersion pendant trois ans dans un sujet très pointu de recherche, nécessitant un grand investissement personnel. Dans la période de novembre 2015 à janvier 2016, six doctorants ont soutenu leur thèse au CBM (voir rubrique « Thèses »). Nous

espérons que ces jeunes sortent non seulement avec des connaissances scientifiques solides, mais conserveront et transmettront leur passion pour les sciences et pour la recherche. Nous leur souhaitons bonne chance pour la suite de leur carrière !

Eva Jurál Tóth

Résultats scientifiques à la Une

Vers un seul agent de contraste pour imager l'activité enzymatique de trois manières

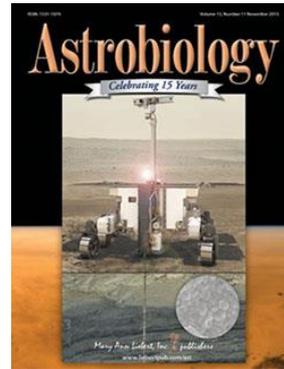


L'imagerie moléculaire vise à observer le fonctionnement des organes et organismes *in vivo* par des techniques les moins invasives possibles. Cette discipline représente un enjeu considérable pour la recherche biomédicale, le diagnostic et la médecine personnalisée. En effet, au lieu de visualiser des changements morphologiques (comme en imagerie traditionnelle) l'imagerie moléculaire a pour objectif de visualiser des changements physiologiques comme par exemple une activité enzymatique. Les enzymes sont en

effet impliquées dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques, et la visualisation de leur activité doit permettre de faire à terme des diagnostics beaucoup plus précoces. Deux équipes du CBM, en collaboration avec des chercheurs de l'ICSN (Gif-sur-Yvette), ont mis au point un prototype d'agents de contraste dédié à la détection d'une activité enzymatique grâce à trois modes d'imagerie complémentaires : l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pondérée en T1, l'IRM pondérée par l'échange chimique (CEST) et l'imagerie optique dans le domaine du visible et du proche infrarouge. La combinaison de ces trois techniques permet d'obtenir des informations plus sûres. Ces agents de contraste sont à base de complexes de cations lanthanide(III) où un même ligand complexant permet, pour la première fois, une détection dans les trois modes d'imagerie en changeant simplement de cation lanthanide : Gd pour la détection IRM T1, Yb et Tb pour l'IRM CEST et pour la luminescence proche infrarouge et visible, respectivement. Le remplacement d'un cation lanthanide par un autre induit des changements structuraux mineurs du complexe permettant d'envisager une même biodistribution et une même cytotoxicité pour les trois modes d'imagerie. L'article a fait l'objet de la couverture de la revue JACS.

He J., Bonnet C. S., Eliseeva S. V., Lacerda S., Chauvin T., Retailleau P., Szeremeta F., Badet B., Petoud S., Tóth E. and Durand P. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138 (9) 2913-2916 - doi : 10.1021/jacs.5b12084

Comment retrouver des traces de vie sur Mars ?



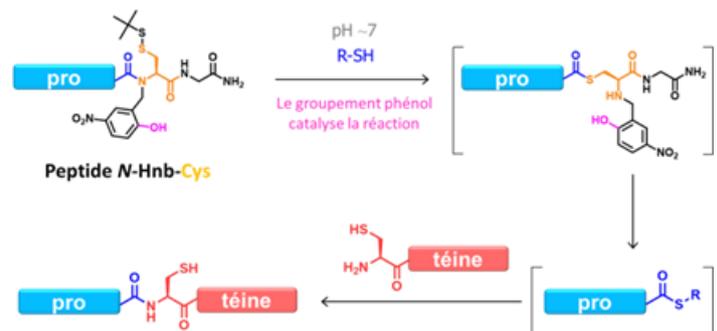
Quelles formes de vie ont pu se développer à la surface de Mars ? Où sont leurs traces ? Comment pouvons-nous les retrouver ?

Cette étude permet de répondre en partie à ces questions et de dresser un inventaire des scénarios pouvant conduire à la détection, ou non, de signatures biologiques lors d'une mission martienne, en fonction de l'apparition (ou non) de la vie sur Mars, de la préservation de ces biosignatures, des limites de détection des instruments utilisés et de la localisation géographique du robot par rapport aux traces de vie potentielles,

sans négliger la possibilité d'une contamination.

Westall F., Foucher F., Bost N., Bertrand M., Loizeau D., Vago J. L., Kminek G., Gaboyer F., Campbell K. A., Bréhéret J.-G., Gautret P. and Cockel C. S. Biosignatures on Mars: what, where and how? Implications for the search for Martian life. *Astrobiology*, 2015, 15 (11) 998-1029 – doi : 10.1089/ast.2015.1374

La synthèse des peptides thioesters enfin simplifiée



Cet article présente une nouvelle méthodologie complètement automatisée de synthèse de peptides thioesters, molécules clef pour la synthèse chimique de protéines. Cette méthode combine une réaction intramolécule bio-inspirée à la très classique synthèse peptidique en phase solide. Ce procédé simple et à moindre coût pourra être mis en œuvre par des non-spécialistes. Une étape importante vers l'automatisation de la synthèse chimique de protéines vient d'être franchie.

Terrier V., Adihou H., Arnould M., Delmas A. F. and Aucagne V. A straightforward method for automated Fmoc-based synthesis of bio-inspired peptide crypto-thioesters. *Chemical Science*, 2015, 7 (1) 339-345 - doi : 10.1039/C5SC02630J

Thèses (soutenues de novembre 2015 à janvier 2016)



Régulation génique «Étude de la conservation de la terminaison de la transcription Rho-dépendante au sein de la biodiversité.» François D'Heygère (Financement Région Centre-Val de Loire).

Exobiologie «Signatures chimiques et minéralogiques de la photosynthèse oxygénique dans des sédiments de l'Archéen et du Paléoproterozoïque» Axelle Hubert (Financement ANR).

Sondes pour l'imagerie optique «Lanthanide Based Dendrimers for Photodynamic Therapy and Biological Optical Imaging» Iuliia Nazarenko (Financement Synchrotron SOLEIL / Région Centre-Val de Loire).

Signalisation cellulaire «Rôle de la neurofibromine dans la signalisation des RCPGs : études des récepteurs 5-HT6 et MC1R dans la neurofibromatose de type 1» Wissem Deraredj-Nadim (Financement MENESR).

Structure des protéines «Modélisation du dichroïsme circulaire des protéines. Modèle simple et application» Viet-Dung Tran (Financement Synchrotron SOLEIL / Région Centre-Val de Loire).

Protéines synthétiques «Synthèse biomimétique et automatisée de peptides crypto-thioester pour la ligation chimique native. Application à des peptides naturels riches en cystéine» Victor Terrier (Financement «Fondation pour le développement de la chimie des substances naturelles et ses applications» placée sous l'égide de l'Académie des Sciences).

Manifestations scientifiques...

LE STUDIUM® Conferences - "Medicinal flavor of metal complexes: diagnostic and therapeutic applications" - 07 au 09 décembre 2015

Dans le cadre des « Studium® Conferences », Gyula Tircsó (chercheur invité de l'université de Debrecen, Hongrie) et Éva Jakab-Tóth ont organisé 2 journées à l'Hôtel Dupanloup sur le thème des complexes métalliques pour l'imagerie médicale et le diagnostic. 80 personnes venant du monde entier ont participé à ces journées, qui de l'avis de tous, ont été un franc succès. Une conférence grand public sur le thème des métaux et de la vie a également été donnée par Clotilde Policar (UPMC, Paris).

Journée Fédération de recherche FR2708 - CBM/ICOA - 28 janvier 2016 - Orléans



Les chercheurs du CBM et de l'ICOA se sont réunis lors du colloque annuel de leur Fédération de recherche. Cette journée est un moment privilégié d'échanges entre les chimistes et les biologistes. De nombreuses collaborations unissent déjà les deux laboratoires, et sept communications orales ont mis en lumière des projets collaboratifs innovants. Deux interventions de chercheurs de l'INEM (Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires - UMR7355) du campus orléanais ont aussi permis de mieux connaître les spécialités de ce laboratoire afin d'intégrer ces nouvelles compétences dans la Fédération de recherche.

La session poster a permis aux différents participants d'échanger sur leurs sujets de recherche ; de nouvelles collaborations pouvant se dessiner. La journée s'est terminée par la conférence plénière de Boris Vauzeilles directeur de recherche à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay et associé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles. Son travail remarquable vise à développer de nouvelles méthodes innovantes pour détecter rapidement et efficacement des contaminations bactériennes. Les applications de ces recherches ouvrent de vastes perspectives dans le domaine de la santé publique.

Annonces

3^{ème} workshop du LIA MiR-TANGo - 08-10 mai 2016 - Hôtel Dupanloup - Orléans

Le troisième workshop du LIA franco polonais MiR-TANGo, qui associe le CBM et l'Université Jagellon de Cracovie, se tiendra du 08 au 10 mai 2016. Ces journées s'articuleront autour du thème "MicroRNAs-mediators of differentiation and biomarkers of diseases".

7th French-Czech "Vltava" Chemistry Meeting - 05-06 septembre 2016 - Hôtel Dupanloup - Orléans

Deux journées scientifiques intitulées «Advancing Chemistry through Bilateral Collaborations» sont organisées par le Pr. Josef Hamacek du CBM. Des chercheurs français et tchèques présenteront 12 conférences plénières. Ces rencontres sont une opportunité unique pour présenter, partager et discuter les résultats scientifiques et pour susciter des collaborations entre les laboratoires des deux pays. <http://www.lestudium-ias.com/event/vltava2016>.

Portraits



Sara Lacerda vient d'être recrutée en tant que chargée de recherche première classe dans l'équipe «Complexes métalliques et IRM pour applications biomédicales». Elle a obtenu son doctorat en chimie inorganique à l'Université de Lisbonne (Portugal) en 2009. Puis, elle est allée à l'Université de Lübeck (Allemagne) pour un premier stage postdoctoral. Entre 2010 et 2012, elle a travaillé au CBM sur l'étude de

liponoparticules à base de lanthanides comme sondes bimodales IRM/Optique. Ensuite, elle a effectué à Londres un troisième postdoctorat au King's College (2013-2015). Elle a alors travaillé sur le développement de nouveaux agents de contraste IRM/PET spécifiques pour la détection des plaques d'athérosclérose instables. Le projet qu'elle va développer au CBM concerne la conception et le développement de sondes d'imagerie IRM/PET pour un ciblage spécifique des tumeurs métastatiques et sites d'inflammation d'arthrite rhumatoïde, en collaboration avec le CEMHTI.



Début 2016, Ferenc K. Kálmán est arrivé au Centre de Biophysique Moléculaire comme chercheur Studium dans le but de synthétiser et d'étudier des complexes de Mn(II) «intelligents» dans l'équipe «Complexes métalliques et IRM pour applications biomédicales». Il a obtenu son diplôme de thèse en chimie en 2008 à l'Université de Debrecen en Hongrie. Au cours de sa thèse, il a travaillé sur l'étude fondamentale de complexes de

lanthanide(III) (stabilité, inertie...). Il a ensuite effectué un stage postdoctoral à l'université de Turin (Italie) pendant lequel il a travaillé sur l'applicabilité d'apoferritines chargées en manganèse en tant que sondes d'imagerie IRM. En 2011, il est retourné à l'université de Debrecen en tant que chercheur. Ferenc K. Kálmán est l'auteur de 22 publications dans des journaux internationaux et 5 brevets.