

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301

Octobre 2014

n° 6

Edito



L'arrivée de jeunes chercheurs augmente fortement la richesse d'un laboratoire scientifique. Ils apportent de nouvelles idées, connaissances, expertises qui sont indispensables pour une recherche dynamique et productive. Ces derniers mois, le CBM s'est renforcé par le recrutement de Svetlana Eliseeva, jeune chargée de recherche CNRS dans la thématique de la chimie pour imagerie, d'Anthony Delalande, jeune maître de conférences dans la thématique de la vectorisation, et par l'installation d'une toute nouvelle équipe consacrée au développement de vaccins ARN. Nous leur souhaitons la bienvenue !

Eva Jurak Tott

Projecteur sur...

Biomédicaments et vaccins ARN



Les biomédicaments désignent une classe de médicaments produits à partir d'une source biologique par des procédés biotechnologiques. La caractérisation et la détermination de leur qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de

leur procédé de fabrication.

Par exemple, on peut citer différentes protéines recombinantes à visée thérapeutique comme l'érythropoïétine, certains facteurs de croissance, l'insuline, les facteurs sanguins VIII et IX et les anticorps thérapeutiques. L'ARN messager (ARNm) constitue une nouvelle classe de biomédicaments comme vaccins anti-cancer ou anti-infection. Les vaccins ARNm présentent l'avantage d'être mieux exprimés que les vaccins ADN dans les cellules du système immunitaire. Une fois exprimé, l'ARNm codant l'antigène offrira la possibilité de produire les différentes épitopes susceptibles de provoquer la réponse immune.

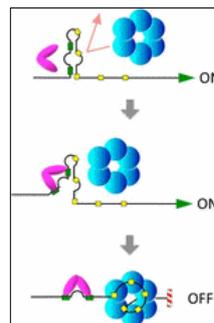
Des vaccins ARNm anti-tumoraux sont déjà en développement clinique pour le cancer de la prostate et du carcinome métastatique du poumon non à petites cellules. L'établissement de cellules-usines robustes permettant de produire en masse de façon reproductible des ARNm nécessite des investissements importants aussi bien au niveau scientifique que technologique. Ceci constitue un frein pour le développement de ce type de vaccins.

Au sein du consortium « Biomédicaments » créé lors de l'appel à manifestation d'intérêt de la région Centre, un projet intitulé **cellules-usines ARN** a été lauréat de l'Ambition R&D 2020. Il est porté au CBM par le Pr. Chantal Pichon et le Dr. Rachid Rahmouni. De nouveaux chercheurs et techniciens ont été recrutés pour mener à bien ce challenge international, à l'issue duquel un transfert technologique vers une ou plusieurs sociétés sera envisageable pour développer des vaccins innovants

Contact :
Chantal Pichon, responsable scientifique - chantal.pichon@cnrs-orleans.fr

Résultats scientifiques à la Une

Une avancée pour la création de nouveaux antibiotiques

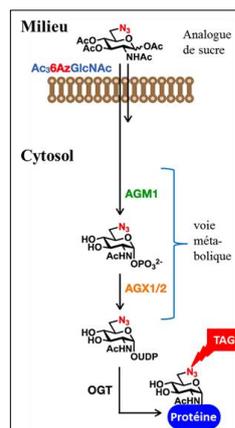


La capacité des bactéries à adapter rapidement leur programme d'expression génique aux conditions environnementales est un élément constitutif de leur robustesse et pathogénicité. Une équipe du CBM, en collaboration avec une équipe du CNRS de Gif-sur-Yvette, vient de révéler un nouveau mécanisme de régulation génique contribuant à cette formidable adaptabilité et impliquant deux protéines régulatrices : CsrA et Rho. En s'associant à l'ARN pgaABCD d'*Escherichia coli*, CsrA réprime l'expression de gènes impliqués dans la formation de biofilms. Le rôle usuel de CsrA sur l'ARN est d'obstruer les sites de fixation des ribosomes (qui copient l'ARN en protéines). Dans

le cas de pgaABCD, la fixation de CsrA a un autre rôle : elle remodèle la structure de l'ARN au cours de sa synthèse et libère un site de fixation pour Rho. Une fois fixé, Rho utilise son activité de moteur moléculaire pour dissocier l'ARN polymérase et interrompre la synthèse de l'ARN (et l'expression des gènes pgaABCD). Ces données établissent un nouveau modèle de régulation génique et confortent l'idée que Rho est un élément central du métabolisme bactérien et une cible attractive pour le développement de nouveaux antibiotiques.

Figueroa-Bossi N., Schwartz A., Guillemardet B., D'Heygère F., Bossi L. and Boudvillain M. RNA remodeling by bacterial global regulator CsrA promotes Rho-dependent transcription termination. *Genes and Development*, 2014, 28: 1239-1251 - doi: 10.1101/gad.240192.114

Un analogue de sucre pour traquer des protéines impliquées dans différentes maladies



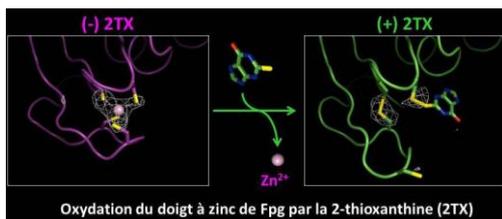
Chez les individus souffrant de diabète, de cancer ou de maladies neurodégénératives, la capacité des cellules à interpréter correctement les signaux venant de l'extérieur est perturbée. Parmi les protéines qui transmettent ces signaux se trouvent des protéines qui portent des molécules de sucre attachées à un ou plusieurs acides aminés. Dans les conditions pathologiques, la quantité et la localisation des sucres sur ces protéines sont altérées et celles-ci ne peuvent plus transmettre les signaux efficacement. Pour détecter les changements dans la distribution des sucres des chercheurs de l'université de la Californie du Sud (Los Angeles) et du CBM ont testé des analogues de ces sucres facilement identifiables et ont mis en évidence le métabolisme cellulaire qui permet l'attachement de ces sucres synthétiques à

des protéines du cytosol. Quand ces sucres modifiés sont ajoutés aux milieux cellulaires en culture ils sont intégrés spécifiquement dans les protéines du cytosol et permettent de repérer les protéines qui les portent et de caractériser les perturbations concernant ces sucres. Ce nouvel analogue de sucre est un outil précieux pour déterminer le rôle des sucres sur les protéines dans différentes pathologies.

Chuh K.N., Zaro B.W., Piller F., Piller V. and Pratt M.R. Changes in Metabolic Chemical Reporter Structure Yield a Selective Probe of O-GlcNAc Modification. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136: 12283-12295 - doi: 10.1021/ja504063c

Cet article a fait l'objet d'une information « En direct des laboratoires » de l'Institut de Chimie du CNRS <http://www.cnrs.fr/inc/index.htm>

Vers la conception d'inhibiteurs sélectifs d'enzymes de réparation de l'ADN pour des stratégies anti-cancéreuses



Les ADN glycosylases sont des enzymes qui participent à la réparation de l'ADN en initiant le système de réparation par excision de base (BER); ces enzymes éliminent dans l'ADN cellulaire les bases modifiées (5-méthycytosine) et/ou endommagées (alkylées, oxydées, dégradées, désaminées). Ainsi, l'approche qui consiste à rechercher des inhibiteurs sélectifs des ADN glycosylases apparaît pertinente pour le développement de nouvelles stratégies de lutte contre le cancer et le vieillissement. Pour la première fois, des chercheurs du CBM ont caractérisé la structure 3D de l'enzyme ADN glycosylase Fpg complexée à des modèles d'ADN lésé en présence d'une drogue : la 2-thioxanthine. Ces études ont permis de révéler que la cible de la drogue est le doigt à zinc de l'enzyme, un des domaines d'interaction de ces protéines à l'ADN. Ce travail ouvre la voie à la conception rationnelle de nouveaux inhibiteurs plus efficaces et à l'évaluation préclinique de ces inhibiteurs.

Biela A., Coste F., Culard F., Guerin M., Goffinont S., Gasteiger K., Cieřla J., Winczura A., Kazimierczuk Z., Gasparutto D., Carell T., Tudek B. and Castaing B. Zinc finger oxidation of Fpg/Nei DNA glycosylases by 2-thioxanthine: biochemical and X-ray structural characterization. *Nucleic Acid Research*, 2014, 42: 10748-10761 - doi: 10.1093/nar/ku613

Thèses soutenues (juillet 2014)



Cosmétologie «Modèle de photovieillissement de la peau en physiologie : étude de l'expression des microARNs et des propriétés anti-âge de polyphénols glucosylés.» Mahdi Nadim (Financement CIFRE).

Dynamique moléculaire «Processus de diffusion dans des membranes biologiques étudiées par simulation moléculaire et modèles analytiques.» Sławomir Stachura (Financement ANR Sputnik).

Portrait



Nouvelle chargée de recherche première classe recrutée au CNRS, Svetlana V. Eliseeva mènera ses recherches sur la création de composés de coordination luminescents à base de lanthanides et de nanoparticules pour la bioanalyse et la bio-imagerie. Elle a obtenu son diplôme de chimie avec les honneurs de l'Université d'Etat de Moscou (MSU) en 2003 et son doctorat de chimie inorganique en 2006 sous la direction du Professeur Natalia P. Kuzmina. Après deux ans de stage postdoctoral effectué dans le cadre d'un programme conjoint entre le département des sciences des matériaux du MSU et de la société Saint-Gobain (France), elle a mené des recherches à l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (au sein du groupe du Professeur J.-C. G. Bünzli, 2009-2010) puis à la Katholieke Universiteit Leuven (dans le groupe du Professeur K. Binnemans, 2010-2011) avant de rejoindre le Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans (groupe du Professeur S. Petoud) en septembre 2011. Elle a été tout d'abord chercheuse STUDIUM®, puis chercheuse avec une bourse européenne Marie-Curie.



Journée Fédération de recherche FR2708 - CBM/ICOA - 30 juin 2014 - Orléans

Cette rencontre annuelle permet aux chercheurs du CBM et de l'ICOA d'exposer l'avancée de leurs travaux scientifiques, de renforcer les collaborations CBM/ICOA déjà existantes et d'en initier de nouvelles.

Pour cette édition 2014, l'accent avait été mis sur la biologie structurale avec trois conférences plénières* qui ont donné une dimension internationale à cette journée.

Ce fut aussi l'occasion pour les jeunes doctorants et post-doctorants des deux laboratoires de présenter leurs travaux. Une session poster a permis aux participants d'échanger sur leurs différentes thématiques de recherche dans une ambiance très conviviale. Enfin, notons que cette rencontre a eu lieu dans le cadre magnifique de l'Hôtel Dupanloup, lieu privilégié pour le bouillonnement scientifique.

* Tad Holak, Jagiellonian University, Cracow, Poland
Isabelle Krimm, ENS Lyon, France
Nicolas Moitessier, Mc Gill University, Montreal, Canada



Conférence "Reaction Kinetics in Soft and Condensed Matter" (RKSCM) - 1er au 4 juillet 2014 - Centre international pour la recherche de l'université d'Orléans, Hôtel Dupanloup.

La conférence a rassemblé plus de 45 scientifiques provenant d'Europe, des Etats Unis, du Japon et de Corée. Le programme détaillé ainsi que la version électronique du livret des abstracts sont disponibles sur le site web de la conférence. <http://dirac.cnrs-orleans.fr/~piazza/RKCM2014>.

La conférence a été un franc succès au vue de la grande richesse thématique des contributions scientifiques, due notamment à l'ouverture de cette édition 2014 aux études sur la matière molle. De nombreux retours, de la part de participants après la conférence, ont confirmé ce succès avec notamment l'émergence de nouvelles collaborations scientifiques comme celle entre le groupe du Professeur Piazza au CBM et les groupes du Professeur Dzubielia et du Professeur Ballauff au Helmholtz Zentrum de Berlin.



Lancement du Réseau Thématique de Recherche "Image" - 26 septembre 2014 - Orléans

La journée de lancement du Réseau Thématique de Recherche (RTR) « Image » a eu lieu le 26 septembre 2014 à Orléans. Ce Réseau sur l'image au sens large vient d'être financé pour 4 ans par la Région Centre. Il doit permettre aux chercheurs d'échanger sur leurs travaux et de confronter leurs expériences réciproques sur les réussites et les difficultés dans l'exploitation des images.

Le RTR « Image » est un point d'entrée direct pour tout organisme (industriel ou laboratoire) qui souhaiterait améliorer un procédé de formation, optimiser une technique de traitement ou de caractérisation ou développer une technique de visualisation ou de modélisation, en rapport avec l'image. <http://rtrimage.sciencesconf.org/>

