

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301

Juin 2015

n° 8

Edito



Avec un financement total qui a dépassé les trois millions d'euros, deux grosses plateformes d'instrumentation du CBM ont pu être modernisées au cours de ces deux dernières années. Ces nouveaux équipements en Résonance magnétique nucléaire et en Spectrométrie de masse sont essentiels pour que nos équipes puissent conserver une position de leader dans les recherches sur le rôle des macromolécules dans les maladies comme le cancer ou les infections. Merci à tous nos financeurs, la Région Centre-Val de Loire, le FEDER, le CNRS et l'Université d'Orléans qui ont permis l'acquisition de ces instruments.

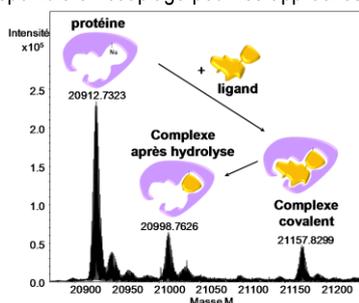
Eva Judak Toth

Projecteur sur...



La plateforme de Spectrométrie de masse et protéomique du CBM est dédiée à la recherche. Ses activités comprennent des projets collaboratifs, des projets internes de l'équipe de recherche adossée à la plateforme, ainsi qu'un service d'analyses. Le service est ouvert à la communauté scientifique régionale, nationale et internationale, qu'il s'agisse de laboratoires publics ou d'entreprises privées. Ses compétences couvrent un large panel de biomolécules : protéines entières, peptides, oligonucléotides, glycanes et petites molécules organiques. Les objectifs des analyses en spectrométrie de masse sont multiples : vérifier la qualité d'un produit, déterminer la formule brute d'un composé, identifier des protéines ou encore localiser des modifications post-traductionnelles ou chimiquement induites des protéines. La plateforme développe plus spécifiquement des méthodes de pointe pour la quantification et pour l'étude de la structure de protéines d'intérêt thérapeutique, en particulier des protéines membranaires, et leurs interactions avec des candidats médicaments ou des protéines partenaires.

La plateforme est équipée de plusieurs instruments complémentaires, dont un MALDI-TOF/TOF et une ESI-trappe ionique propres au CBM, et dispose de deux instruments ESI-UHR-QTOF à haute résolution partagés avec l'ICOA dans le cadre de la fédération de recherche Physique et Chimie du Vivant. Une UHPLC à nano débit est également disponible en couplage pour les approches protéomiques et pour le dessalage en ligne des protéines. Ces équipements ont été cofinancés par l'Europe (FEDER), la Région Centre-Val de Loire, l'Université d'Orléans et le CNRS. La plateforme est engagée dans une démarche qualité qui garantit le suivi des performances instrumentales, la traçabilité des analyses, le délai de livraison des résultats et la sauvegarde sécurisée des données.



Mise en évidence d'une hydrolyse inattendue lors de la liaison entre une protéine cible thérapeutique et un ligand.

Contacts :
 Responsable technique de la plateforme : guillaume.gabant@cnrs-orleans.fr
 Responsable scientifique : martine.cadene@cnrs-orleans.fr

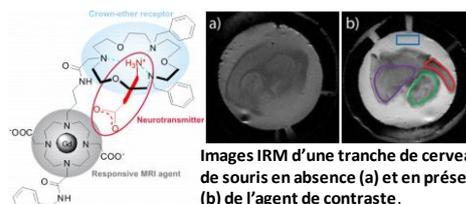
Résultats scientifiques à la Une

Un nouvel agent de contraste IRM pour la détection des neurotransmetteurs

Le développement d'agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est en plein essor. En particulier, les agents dits « intelligents » prennent une place primordiale en neuroscience. Ceux-ci permettent de visualiser en temps réel les changements de facteurs impliqués dans divers processus biologiques ou pathologiques.

Une équipe du CBM, en collaboration avec l'Institut Max Planck à Tübingen (Allemagne), a mis au point un premier agent de contraste « intelligent », à base de gadolinium, capable de reconnaître les neurotransmetteurs de type acides aminés (glutamate, etc...) et présentant une sélectivité vis-à-vis des neurotransmetteurs aminés biogènes (sérotonine, etc...) et de l'acétylcholine. Les neurotransmetteurs ont pu être détectés *ex-vivo* sur des tranches de cerveau de souris grâce à un changement de signal IRM en présence de cet agent.

Ce nouvel agent de contraste constitue un premier pas vers la visualisation *in situ* et en temps réel des neurotransmetteurs, ce qui offrira la possibilité de

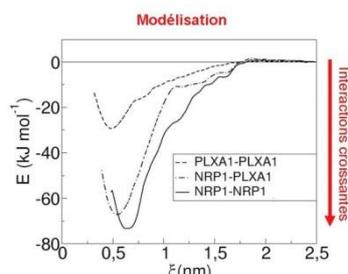


Images IRM d'une tranche de cerveau de souris en absence (a) et en présence (b) de l'agent de contraste.

comprendre les mécanismes de leur implication dans les fonctions cognitives et comportementales.

Oukhatar F., Mème S., Mème W., Szeremeta F., Logothetis N.K., Angelovski G., Toth E. MRI

sensing of neurotransmitters with a crown ether appended Gd³⁺ complex. ACS Chemical Neuroscience, 2015, 6: 219-225 - doi: 10.1021/cn500289y.



Distance entre les centres de masse des domaines transmembranaires des récepteurs

L'inhibition de l'association de domaines transmembranaires ouvre des perspectives considérables pour la conception de nouveaux médicaments anticancéreux

Les mécanismes de division et de migration cellulaires anarchiques associés aux cancers nécessitent l'association de récepteurs membranaires qui intègrent les signaux moléculaires du microenvironnement tumoral. Les interactions entre les régions des récepteurs se trouvant dans le cœur de la membrane (domaines transmembranaires) sont aujourd'hui considérées comme très importantes pour le contrôle des effets biologiques liés à l'activation de ces récepteurs.

Au CBM la simulation numérique de dynamique moléculaire en présence d'un modèle explicite de membrane a été utilisée afin d'étudier les différents modes d'association des domaines transmembranaires de deux récepteurs (Neuropilin-1 et Plexin-A1) impliqués dans des processus cancéreux. Cette approche a permis de prédire une hiérarchie des différents modes d'associations transmembranaires de ces récepteurs, en accord avec des données expérimentales obtenues par D. Bagnard (Unité Inserm 1109, Université de Strasbourg) et P. Hubert (CNRS LISM UMR 7255, Université Aix Marseille). Ces travaux ouvrent des perspectives nouvelles pour le développement d'antagonistes peptidiques anticancéreux.

Acı-Sèche S., Sawma P., Hubert P., Sturgis J.N., Bagnard D., Jacob L., Genest M., Garnier N. Transmembrane recognition of the semaphorin co-receptors neuropilin 1 and plexin A1: coarse-grained simulations. PLoS One, 2014, 9, e97779 - doi: 10.1371/journal.pone.0097779.

Portrait



Depuis janvier 2015, Vincent Aucagne dirige l'équipe « Chimie des Protéines de Synthèse et Glycoingénierie ». Après son post-doc à Edimbourg, au cours duquel il a mis au point des outils inédits pour la synthèse d'architectures moléculaires entrelacées de type rotaxane, il a été recruté au CNRS en 2006 dans l'équipe d'Agnès Delmas. Depuis il développe de nouveaux outils moléculaires pour la synthèse chimique de protéines, afin de simplifier cette

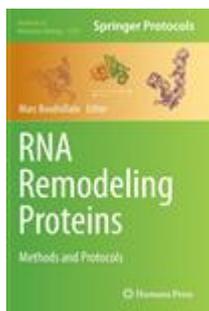
approche et d'en dépasser les limites actuelles. Au cours des trois dernières années, l'activité de Vincent Aucagne s'est élargie à la chimie médicinale des pseudo-peptides et à la synthèse de glycoprotéines. Son expertise de la glycochimie, acquise en thèse, combinée à ses centres d'intérêts actuels en chimie des protéines et *chemical biology*, lui ont permis de nouer des liens fructueux avec deux glycobiochimistes du CBM qui ont intégré l'équipe. Sa formation de chimiste organicien du soufre lui a aussi permis de développer une méthodologie de synthèse de thioesters peptidiques, sur laquelle repose une partie importante de ses projets de recherche.

Depuis 2006, ses travaux ont donné lieu à 24 publications dans des journaux parmi les plus réputés dans le domaine, et généré directement 4 brevets. Ses travaux bénéficient du soutien de la Ligue contre le Cancer, de l'ANR, et de la Région Centre-Val de Loire.

Réseaux et partenariats

Le projet d'Alain Legrand et Lucile Mollet « Implication et mode d'action du gène humain GALIG en situation normale et pathologique : leucémies et maladie de Parkinson », a été retenu dans le cadre de l'appel à projets de recherche innovants 2014 financés par le Conseil Général du Loiret. Ce projet est réalisé en collaboration avec les services d'Hématologies Clinique et Biologique (Dr Schoenwald et Dr Guéry) et de Neurologie (Dr Ozsancak et Dr Auzou) du CHRO. Une bourse de doctorat a été allouée, ainsi qu'un soutien financier qui a permis l'acquisition d'un appareil de PCR de type droplet PCR (Bio-Rad QX200) permettant une quantification absolue d'ARN et d'ADN. Cet appareil est le premier de ce type en Région Centre-Val de Loire.

Ouvrage



Dans la cellule, les molécules d'ARN forment avec leurs cofacteurs protéiques des structures complexes et changeantes dont l'authenticité conditionne la destinée et les fonctions biologiques.

La formation (ou le réarrangement) de ces assemblages ribonucléoprotéiques est souvent un processus énergétiquement défavorable qui requiert l'intervention de protéines auxiliaires de « remodelage » comme, par exemple, des ARN chaperones ou des ARN hélicases. Dans ce livre édité par Marc Boudvillain, chercheur au CBM, des experts du domaine décrivent les méthodes actuellement utilisées pour étudier les diverses classes

de protéines participant au remodelage de l'ARN et des assemblages ribonucléoprotéiques. Le scientifique averti y trouvera des protocoles détaillés pour identifier *in cellulo* ces protéines, leurs cofacteurs, et/ou leurs cibles ARN ainsi que de nombreuses méthodes pour en disséquer les mécanismes moléculaires d'action *in vitro*.

Rédigés dans le format populaire de la série « Methods in Molecular Biology », les 26 chapitres de l'ouvrage offrent également de nombreux trucs et astuces pratiques qui aideront le scientifique moins expérimenté à aborder ce champ thématique interdisciplinaire en forte évolution.

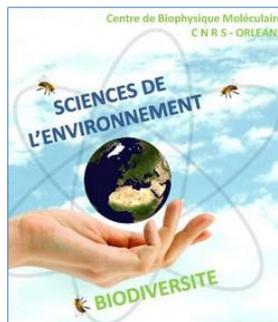
D'Hégyère F., Schwartz A., Coste F., Castaing B., Boudvillain M. Monitoring RNA unwinding by the transcription termination factor Rho from *Mycobacterium tuberculosis*. In *RNA Remodeling Proteins*, 2015, vol. 1259, chap. 18, 293-311 - doi:10.1007/978-1-4939-2214-7_18.



Journée scientifique et inaugurale « Spectrométrie de masse et Résonance magnétique nucléaire - Un saut technologique à Orléans pour les sciences du vivant » - 05 février 2015 - Orléans

Le jeudi 5 février 2015, l'auditorium Charles Sadron était comble pour une matinée scientifique intense autour de 4 présentations d'experts invités en Spectrométrie de masse et en Résonance magnétique nucléaire. Sandrine Sagan a démontré l'impact de la Spectrométrie de masse quantitative pour résoudre des questions importantes en biologie, tandis qu'Olivier Laprevote a illustré, sous l'angle de la toxicologie, le rôle de la Spectrométrie de masse haute résolution pour le développement d'une médecine personnalisée. Les conférences d'Hervé Desvaux et de Muriel Delepierre sur la RMN ont respectivement retracé les développements méthodologiques essentiels qui ont ponctué les 70 ans d'histoire de cette riche technique, et de très beaux exemples d'applications dans le domaine de la biologie structurale.

L'après-midi inaugural a permis aux invités de découvrir la plateforme de RMN du CBM, puis une partie du plateau de Spectrométrie de masse HRMS de l'ICOA où un cocktail a clôturé la journée.



13^{ème} colloque de l'Association des doctorants du CBM - 20 février 2015 - Orléans

Les sciences de l'environnement et la biodiversité étaient à l'honneur de cette édition 2015. Jean-Marc Bonmatin du CBM a démarré la matinée en abordant l'impact des néonicotinoïdes, pesticides neurotoxiques, sur la biodiversité, et en particulier, sur le déclin des abeilles et des insectes pollinisateurs. Il nous a fait part de sa dernière publication*

ainsi que celles de collègues parues dans la même revue, démontrant l'impact de ces molécules sur l'environnement (contamination des plantes, sols, eaux et air), et leurs effets sur la faune, les poissons et les oiseaux étant particulièrement touchés. Michael Dubow a poursuivi en décrivant la grande diversité bactérienne des déserts. Jérémie Jakob a montré l'intérêt des molécules fossiles pour la compréhension des environnements anciens. Améziène Herzine a conclu en présentant les effets d'une exposition périnatale à un herbicide, le glufosinate d'ammonium. Au cours de cette journée les doctorants ont aussi présenté leurs travaux lors d'une séance posters conviviale.

* Bonmatin J.-M., Giorio C., Girolami V., Goulson D., Kreuzweiser D.P. et al. Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. *Environmental Science and Pollution Research*, 2015, 22: 35-67 - doi: 10.1007/s11356-014-3332-7.

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301



Directrice de la Publication : Eva JAKAB TOTH, Directrice
Responsables de la Rédaction : Patrick MIDOUX et Thierry ARTUSO, Directeurs adjoints
Secrétaire de la Rédaction : Isabelle FRAPART, Assistante communication
Comité éditorial : Marylène BERTRAND, Martine CADENE, Célia BONNET, Martine GUERIN, Béatrice VALLEE, Membres de la Commission communication
Contact : isabelle.frapart@cns-orleans.fr – Site : <http://cbm.cnrs-orleans.fr/>



Juin 2015

n° 8