



Regard

sur la

Biochimie

Edito

UN REGARD DANS LE RETRO

Le calendrier 2014 sera déjà mis au rebut lorsque vous lirez ces lignes. Dresser le bilan d'une année écoulée demeure informatif même s'il n'est pas toujours bien vu de regarder dans le rétroviseur. Le proverbe arabe - ce n'est pas l'eau déjà écoulée qui fera tourner la meule - le suggérait déjà. Pour ce qui concerne la SFBBM, 2014 fut une année de belles réussites qu'il convient de souligner. Des actions lisibles et visibles. Au premier chef, citons la célébration du centenaire de sa fondation par Maurice Nicloux, avec comme points d'orgue le remarquable numéro spécial de Regard sur la Biochimie écrit par Guy Dirheimer et la Conférence FEBS-EMBO, deux événements marqués du sceau de la réussite. Ardemment souhaité par les membres, le paiement en ligne des cotisations par carte bancaire a été mis en place. Une présentation entièrement renouvelée de Regard sur la Biochimie a vu le jour au printemps dernier - période symbolique pour une renaissance - qui est désormais diffusé uniquement en ligne. Un des avantages réside en la souplesse et la plus

grande réactivité de publication au regard de l'actualité. Enfin, un nouveau contrat clarifié lie la SFBBM et Elsevier, l'éditeur du journal BIOCHIMIE.

Attestant la dynamique et la qualité exemplaire des publications de nos jeunes membres, le concours Article du Mois bénéficie toujours d'un grand succès. Toutes nos félicitations à Julien Soudet, heureux lauréat de l'Article de l'Année 2014, actuellement post-doctorant à Genève.

Vous serez conviés, au cours du premier trimestre, à voter pour le renouvellement de membres du conseil d'administration et du bureau de la SFBBM. Les noms et photos des candidats sont publiés dans ce numéro. Soyez nombreux à exprimer vos suffrages. Et comme la SFBBM a besoin de vous, n'oubliez pas de renouveler votre adhésion à la Société en réglant votre cotisation.

Souhaitant que 2015 vous apporte santé et prospérité, la rédaction de Regard sur la Biochimie vous présente ses meilleurs vœux pour cette nouvelle année.

Alain Krol

Vie de la société	2
Candidatures / élections	2
Prix / Bourses	4
La biologie Redox	6
De nouveaux tensioactifs	10
Paul Cohen	13
Congrès	14

Vie de la

Société

Elections pour le renouvellement du bureau et du conseil d'administration de la Société française de biochimie et biologie moléculaire.

En application du règlement intérieur, il sera procédé en 2015 à l'élection de trois secrétaires et de cinq membres du conseil d'administration.

CANDIDATURE AU CONSEIL D'ADMINISTRATION



RACHEL CERDAN

UMR 5235 CNRS – UM2, cc 107, Université Montpellier 2
Place Eugène Bataillon
34095 Montpellier Cedex 5
Tél : +33 (0) 4 67 14 40 39
Fax : +33 (0) 4 67 14 42 86
E-mail : rachel.cerdan@univ-montp2.fr



Pr FABRICE FLEURY

- *Responsable Eq 2 Mécanisme et régulation de la Réparation de l'ADN*
UMR CNRS n°6286 Fonctionnalité et Ingénierie des Protéines (UFIP)
Faculté des Sciences
2, rue de la Houssinière- BP 92208
44322 Nantes cedex 3
Tél : +33 (0) 2 51 12 56 38
Fax : +33 (0) 2 51 12 56 37
<http://www.ufip.univ-nantes.fr/>



Dr. CHRISTOPHE GRANGEASSE
- *Directeur de Recherche CNRS*

Equipe Bactéries Pathogènes et Phosphorylation des Protéines
Unité Bases Moléculaires et Structurales des Systèmes Infectieux
UMR 5086 - IBCP / CNRS / UCBL
7, passage du Vercors
69367 Lyon cedex 07
Tél : +33 (0) 4 72 72 26 88
Fax : +33 (0) 4 72 72 26 01
E-mail : c.grangeasse@ibcp.fr
Group website : <http://perso.ibcp.fr/christophe.grangeasse/>
Department website : <http://ibcp.fr>



ANNE HARDUIN-LEPERS - *PhD HDR - Directeur de recherche CNRS*

UMR CNRS 8576, FRE3637 (ex-IFR 147)
Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle
Université Lille Nord de France, Lille1,
Bâtiment C9
59655 Villeneuve d'Ascq, Cedex
Tél : +33 (0) 320 33 62 46
Fax : +33 (0) 320 43 65 55
E-mail : anne.harduin@univ-lille1.fr

CANDIDATURE AU CONSEIL D'ADMINISTRATION (SUITE)



HAMID MORJANI

MEDyC - Unité CNRS UMR7369
SFR CAP-Santé FED4231
UFR de Pharmacie
51, rue Cognacq Jay
51096 Reims cedex
Tél : +33 (0) 3 26 91 35 65
+33 (0) 6 10 37 13 30
Fax : +33 (0) 3 26 91 37 30
E-mail: hamid.morjani@univ-reims.fr



Dr SOPHIE RAHUEL-CLERMONT

- *Responsable Eq 2 Mécanisme et régulation de la Réparation de l'ADN*

Laboratoire IMoPA
Equipe Enzymologie Moléculaire et Structurale
UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine
Biopôle, campus Biologie-Santé
9 Avenue de la Forêt de Haye, CS 50184
54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cédex
Tél : +33 (0) 383 685 541
Fax : +33 (0) 383 685 409
www.uhp-nancy.fr/content/view/full/2413
www.scbim.uhp-nancy.fr



FERNANDO RODRIGUES-LIMA

Univ Paris Diderot-Paris 7
Unit of Functional and Adaptive Biology (BFA)
- CNRS UMR 8251
Laboratory of Molecular and Cellular Responses to Xenobiotics
4, rue Marie Andree Lagroua Weill Halle
75205 Paris cedex 13
Tél : +33 (0) 1 57 27 83 32
Fax : +33 (0) 1 57 27 83 29
E-mail : Fernando.rodrigues-lima@univ-paris-diderot.fr
<http://bfa.univ-paris-diderot.fr>



Dr CLAIRE STINES-CHAUMEIL

- *Maître de Conférences en Biochimie*

Centre de Recherche Paul Pascal (CRPP-UPR 8641)
115 Avenue Albert Schweitzer
33600 Pessac
Tél : + 33 (0) 5 56 84 56 65
<http://www.crpp-bordeaux.cnrs.fr/>

CANDIDATURE AU POSTE DE SECRETAIRE

GÉNÉRAL



ALAIN KROL

Architecture et Réactivité de l'ARN
Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire
15 Rue René Descartes
67084 Strasbourg Cedex
E-mail : a.krol@ibmc-cnrs.unistra.fr

AUX RELATIONS INTERNATIONALES



JACQUES-HENRY WEIL

Université de Strasbourg
Tél : +33 (0) 3 68 85 18 32
E-mail: weiljh@unistra.fr

AUX RELATIONS SCIENTIFIQUES



GILLES LALMANACH

- *Professeur Cl. Ex.1, Université François Rabelais, Tours.*

Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR)/INSERM UMR1100. Mécanismes Protéolytiques dans l'Inflammation, UFR de Médecine.

Tél : (+33 (0) 2 47 36 61 51
E-mail : gilles.lalmanach@univ-tours.fr

Le vote se fera par voie électronique. Les sociétaires qui n'en ont pas la possibilité peuvent le faire par courrier postal en envoyant, sur papier libre **avant le 11 mars 2015** (cachet de la poste faisant foi), le(s) nom(s) du (des) candidat(e)s de leur choix, la liste devant être placée dans une enveloppe sans marque distinctive et envoyée dans une seconde enveloppe portant le nom et prénom du votant à :

SFBBM
Centre universitaire
45 rue des Saints-Pères
75270 Paris Cedex 6

Société

Appel à candidatures pour les prix Maurice Nicloux et Dina Surdin

LE PRIX MAURICE NICLOUX

Le prix Maurice Nicloux commémore le premier Président de la Société Française de Chimie Biologique fondée en 1914, devenue ensuite Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire (SFBBM).

Afin de distinguer des travaux scientifiques de haut niveau, ce prix est attribué annuellement par la SFBBM et **concerne les Maîtres de Conférences, Chargés de Recherche ou assimilés d'un niveau proche de Professeur et Directeur de Recherche, respectivement**, membres de la SFBBM, pour un ensemble de travaux de Biochimie et/ou de Biologie Moléculaire, ou pour un travail particulièrement original et important dans ces domaines.

Le lauréat reçoit, lors du congrès annuel de la SFBBM, la médaille Maurice Nicloux et un prix d'une valeur de 2000 euros. A cette occasion, il donne une conférence pour présenter ses travaux scientifiques.

Le jury est composé du Conseil d'Administration de la SFBBM.

Les candidatures doivent être présentées auprès du secrétaire général par tout membre du Conseil d'Administration en exercice, tout ancien président ou vice-président.

Les pièces à envoyer sont :

- ▶ Lettre de la personne qui présente le candidat,
- ▶ CV actualisé avec résumé des travaux et publications du candidat.

Les dossiers doivent parvenir par voie électronique, avant le 1er mars 2015, au secrétaire général de la SFBBM, Alain Krol: a.krol@ibmc-cnrs.unistra.fr et au secrétariat de la SFBBM : sfbbm@sfbbm.fr

..... Tout dossier arrivé après cette date ne sera pas pris en considération

LE PRIX DINA SURDIN

Depuis 1981, la Fondation Dina-Surdin accorde chaque année un prix d'un montant de 1300 euros à un jeune chercheur de moins de 35 ans, non statutaire, ayant soutenu sa thèse dans les deux années précédant l'attribution du prix. Le Conseil d'Administration de la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire est chargé par la Fondation de sélectionner les candidats

Les pièces à envoyer sont :

- ▶ Une demande sur papier libre d'attribution de prix, adressée à Monsieur le Secrétaire Général de la SFBBM,
- ▶ CV actualisé du candidat avec résumé des travaux et publications, adresse postale et électronique. La situation du candidat au moment de sa candidature doit être précisée sur son CV.

Le candidat devra par la suite adresser sa thèse à un rapporteur dont le nom et les coordonnées lui seront communiqués ultérieurement.

LE PRIX DINA SURDIN (SUITE)

Le lauréat reçoit son prix lors du congrès annuel de la SFBBM. A cette occasion, il donne une conférence pour présenter ses travaux scientifiques.

Les dossiers doivent parvenir par voie électronique, avant le 1er mars 2015, au secrétaire général de la SFBBM, Alain Krol: a.krol@ibmc-cnrs.unistra.fr et au secrétariat de la SFBBM : sfbbm@sfbbm.fr.

..... Tout dossier arrivé après cette date ne sera pas pris en considération

BOURSES 2015 DE LA SFBBM

POUR ASSISTER À DES CONGRÈS INTERNATIONAUX À L'ÉTRANGER

Deux types de bourses seront attribuées par la SFBBM :

- 1/ Bourses SFBBM-FEBS pour assister au 40ème Congrès de la FEBS à Berlin, du 4 au 9 juillet 2015. Tous les renseignements concernant ce congrès se trouvent sur le site web www.febs2015.org (date limite d'envoi des résumés : 2 mars 2015). Les bourses seront réservées à des candidats ayant au plus 35 ans, membres de la SFBBM à jour de leur cotisation depuis 2014. Les demandes devront être faites impérativement avant le 11 février 2015 sur un formulaire à demander au professeur Guy Dirheimer (guy.dirheimer.febs@wanadoo.fr).
- 2/ Bourses de la Fondation Jean-Pierre Ebel pour assister à des congrès internationaux, partout dans le monde, à l'exception du congrès ci-dessus. Elles seront réservées aux candidats en dernière année de thèse ou l'année après leur soutenance, membres de la SFBBM, à jour de leur cotisation depuis 2014. Les demandes devront être faites impérativement avant le 11 février 2015 sur un formulaire à demander au professeur Guy Dirheimer (guy.dirheimer.febs@wanadoo.fr).

LES DEMANDES SERONT EXAMINÉES PAR UN JURY DE LA SFBBM ET LES RÉSULTATS COMMUNIQUÉS AUX CANDIDATS AVANT LE 22 FÉVRIER.

La cotisation à la SFBBM et à la FEBS est valable pour l'année civile. Pour devenir membre, il suffit de compléter et d'adresser à la Société le formulaire d'adhésion se trouvant sur le site : <http://www.sfbbm.fr>. L'adhésion n'est pas immédiate. Elle doit être approuvée par le Conseil d'Administration. En prévision d'une demande de bourse à la FEBS, adhérez à la Société dès le début de l'année.

Pour être (ou rester) dans la liste de diffusion de la SFBBM, nous vous serions gré de transmettre au secrétariat de la Société vos modifications d'adresse électronique dès lors que vous ne recevez plus de messages. Courriel du secrétariat de la SFBBM : sfbbm@sfbbm.fr

Regard

sur la

Biochimie

BULLETIN DE LIAISON DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE BIOCHIMIE ET DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Reconnue d'utilité publique

(décret du 27/4/1933)

45, rue des Saints Pères

75270 Paris cedex 06

Tél. 01 42 86 33 77

Fax 01 42 86 33 73

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Frédéric Dardel

RÉDACTEUR EN CHEF
Alain Krol

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT
François Bontems

SECRETARIAT DE RÉDACTION
Maria Foka

RÉDACTEURS
Maria Luz Cardenas
Maria Foka
Norbert Latruffe

CRÉDIT PHOTO
Collections Ecole Polytechnique
/ J. Barande, Ph. Laviolle

www.sfbbm.fr
sfbbm@sfbbm.fr

APPEL À COTISATION

La SFBBM a besoin de vous. N'oubliez pas de régler votre cotisation 2015.

Elle vous donne droit à une déduction fiscale et vous permet d'assister à tarif réduit aux nombreuses manifestations scientifiques organisées par la Société.

Des bourses et des prix sont réservés aux jeunes chercheurs.

Rendez-vous sur le site www.sfbbm.fr

La Biologie

Redox

ENZYMOLOGIE DES MÉCANISMES DE SIGNALISATION CELLULAIRE REDOX PAR LES PEROXYRÉDOXINES

Bien que les réactions redox constituent le cœur de la bioénergétique, la biologie redox recouvre également un champ très large de processus associés à des fonctions de signalisation cellulaire. Au cours de l'évolution, avec l'apparition de l'oxygène dans l'atmosphère et de son rôle d'accepteur final d'électrons au cours du métabolisme aérobie, les cellules sont devenues le siège d'une production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), correspondant à une réduction incomplète de la molécule d' O_2 . Longtemps considérées comme des entités toxiques, certaines ERO sont aujourd'hui reconnues en tant que médiateurs d'événements de signalisation et leur rôle pourrait se révéler aussi commun que celui de la phosphorylation. Depuis une vingtaine d'années, le développement de ce champ thématique a conduit à une redéfinition de la notion du stress oxydant, initialement décrit comme un déséquilibre de la balance pro-oxydant vs. antioxydant, en tant que perturbation de la signalisation et de l'homéostasie redox.

Parmi les ERO, le peroxyde d'hydrogène apparaît comme particulièrement bien adapté à la fonction de messenger cellulaire : issu essentiellement de la dismutation de l'ion superoxyde O_2^- , spontanée ou catalysée par les superoxyde dismutases, c'est une molécule neutre, diffusible à travers les membranes directement ou via des canaux comme les aquaporines. Sa réactivité en tant qu'oxydant est modérée, et sa concentration locale et sa diffusion intracellulaires peuvent être finement régulées par un arsenal d'enzymes dites antioxydantes. L'une des premières études montrant la production spécifique de H_2O_2 en réponse à l'activation d'une NADPH-oxydase par un facteur de croissance a jeté les bases du concept de signalisation redox (1, 2).

Au niveau moléculaire, des mécanismes ont ainsi évolué pour détecter les changements locaux des conditions redox et convertir ces informations en événements agissant sur des voies de signalisation spécifiques. Ces mécanismes, qui requièrent un niveau de réactivité et de spécificité suffisants pour être pertinents à l'échelle de temps biologique, exploitent des modifications oxydatives de protéines en tant que cibles, mais aussi en tant que catalyseurs. Les protéines à cystéine tiennent une place prépondérante comme acteurs de ces voies de signalisation, à la faveur de la chimie redox du groupement thiolate du résidu Cys, qui peut exister sous de multiples formes et degrés d'oxydation, et peut jouer le rôle de « commutateur redox ». Cependant, tous les résidus Cys ne sont pas significativement réactifs avec H_2O_2 , et bien que certaines protéines puissent être oxydées directement, une classe de peroxydases à Cys, les **Peroxyrédoxines** (Prx), a émergé comme détecteur « spécialisé » de peroxydes, permettant de relayer le message redox à d'autres cibles. Ainsi, ces enzymes traditionnellement considérées comme antioxydantes joueraient en fait un rôle déterminant dans les mécanismes de signalisation redox. Dans notre équipe, l'un des thèmes de recherche développés concerne l'étude des mécanismes moléculaires de l'action de H_2O_2 via les Prx, en adoptant la perspective de l'enzymologie et en utilisant en particulier des approches cinétiques.

LES PEROXYDASES À THIOL :

DES ENZYMES MULTIFONCTIONS RÉGULÉES SELON LEUR ÉTAT REDOX

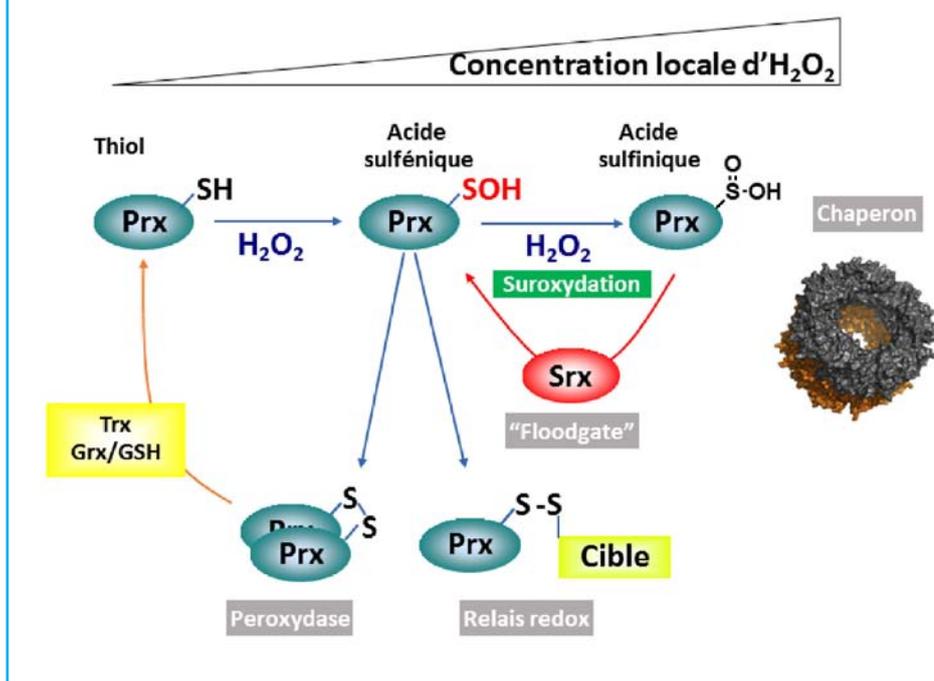


Figure 1.

Le rôle central des Peroxyrédoxines dans la signalisation cellulaire associée au peroxyde d'hydrogène.

La suroxydation stabilise la structure des Prx à deux Cys typiques sous forme de double décimère (Saccoccia, Di Micco, Boumis, Brunori, Koutris, Miele, Morea, Sriratanana, Williams, Bellelli, Angelucci F (2012) Structure **20**, 429-439). GSH : glutathion ; Grx : Glutarédoxine

Les Prx sont des petites protéines (de 19 à 27 kDa) qui ont été initialement impliquées chez la levure *S. cerevisiae* dans la protection des cellules contre les dommages induits par un stress oxydant. Ubiquitaires, abondantes et présentes dans la plupart des compartiments cellulaires, les Prx adoptent une structure de type thiorédoxine (Trx) caractérisée par un feuillet à 4 brins et 3 hélices. La première étape du cycle catalytique, commune à toutes les Prx, est l'attaque du substrat peroxyde par un résidu Cys conservé, la Cys peroxydasique (CP) qui est alors oxydée sous forme acide sulfénique (S-OH). Les peroxydases à thiol réagissent avec H_2O_2 avec une constante de vitesse de second ordre extrêmement élevée, de 10^5 à $10^7 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, largement supérieure à celles de la plupart de protéines à Cys, ce qui leur permet de détecter les faibles concentrations compatibles avec les processus de signalisation.

La forme sulfénique de la Cys possède une réactivité qui en fait une plaque tournante à l'origine des multiples fonctions de ces enzymes (Figure 1):

(i) elle peut être réduite par réaction avec un autre résidu Cys, dit de régénération, pour les Prx à 2 Cys, pour former un pont disulfure qui sera réduit par le système Thiorédoxine/Thiorédoxine réductase/NADPH, complétant ainsi le cycle **peroxydase** ;

(ii) elle peut réagir avec une protéine à Cys cible pour former un pont disulfure mixte et **relayer** ainsi le message d'oxydation. C'est le cas par exemple du mécanisme d'activation du facteur de transcription Yap1 chez *S. cerevisiae* ;

(iii) en outre, cet intermédiaire sulfénique possède une surprenante propriété de **suroxydation** par son substrat H_2O_2 , qui conduit à une espèce suroxydée de l'enzyme sous forme acide sulfinique, une forme d'oxydation stable de la Cys. Cette propriété est spécifique d'une classe de Prx eucaryotes, les Prx à 2 Cys dites typiques.

Quelle est la signification biologique de ce phénomène de suroxydation ? De façon évidente, la suroxydation inactive les propriétés de peroxydase et de relais redox des Prx. C'est ce qui a conduit à l'élaboration de la théorie dite du « floodgate » selon laquelle les Prx agiraient en tant que vanne dans les événements de signalisation redox (4) : l'inactivation de l'activité peroxydase permettrait à H_2O_2 , généré en réponse à différents stimuli cellulaires au cours d'événements de signalisation, de s'accumuler localement et d'atteindre ses cibles. Cependant, l'état redox des Prx à 2 Cys typiques affecte non seulement leur activité enzymatique mais également leur structure oligomérique : la suroxydation favorise le déplacement d'un équilibre entre la forme dimérique de la Prx, qui constitue l'unité fonctionnelle, vers une forme décimérique constituée de l'assemblage de cinq dimères sous forme d'anneau, pouvant s'empiler et former des espèces de plus haut poids moléculaire. A ces assemblages a été associée in vitro une nouvelle activité de type chaperon holdase (Figure 1).

Redox

ENZYMOLOGIE DES MÉCANISMES DE SIGNALISATION CELLULAIRE REDOX PAR LES PEROXYRÉDOXINES

LA SULFIRÉDOXINE, UNE ENZYME À ACTIVITÉ SULFINYL RÉDUCTASE

La portée biologique de cette modification post-traductionnelle par sulfinylation a rapidement été avérée par la découverte d'une enzyme capable de réduire spécifiquement la fonction sulfinatée des Prx suroxydées, la **Sulfirédoxine** (Srx) (5). En régulant le degré de suroxydation des Prx et donc leurs différentes fonctions, la Srx joue ainsi un rôle déterminant de «commutateur de sulfinylation», avec un impact potentiel dans les mécanismes essentiels du vieillissement, du rythme circadien et des maladies associées à ces processus. Par exemple, le système Prx/Srx a été impliqué dans le développement de certains cancers comme celui du poumon (6). Dans le but de comprendre la coordination des cycles peroxydase, de suroxydation, de réduction par Srx et de leurs connexions avec les systèmes redox Trx et glutathion, il était nécessaire de connaître précisément les cinétiques réactionnelles de ces enzymes.

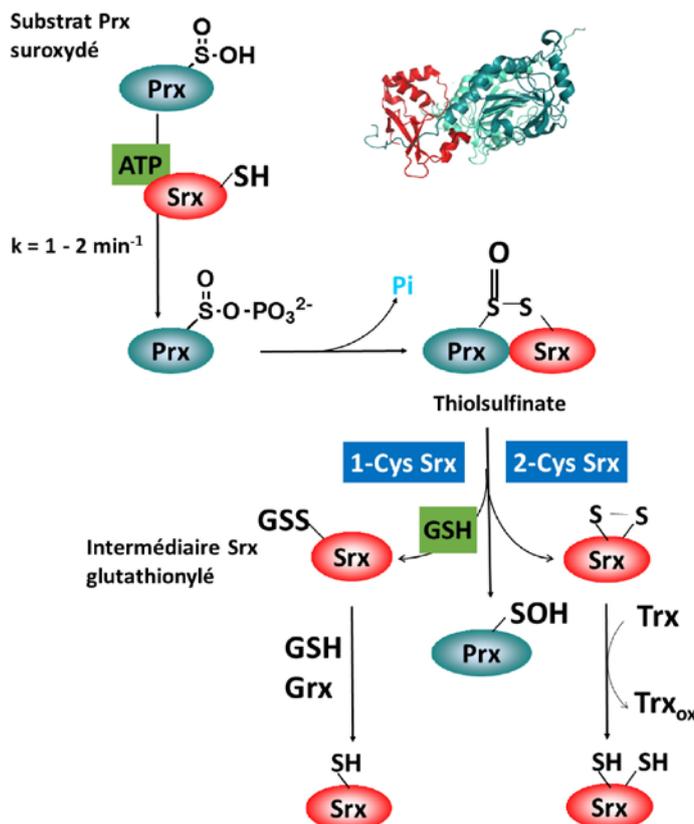


Figure 2.

Le mécanisme catalytique des Sulfirédoxines.

*1-Cys-Srx, Srx possédant un résidu Cys impliqué dans le cycle catalytique, d'origine mammifère et de plantes notamment. 2-Cys-Srx : Srx issues de levures apparentées à *S. cerevisiae*, possédant deux Cys impliquées dans le cycle catalytique.*

Trxox : Trx oxydée, dont les deux Cys forment un pont disulfure dans le site actif. L'unité fonctionnelle de la Prx (dimère en bleu) forme un complexe avec la Srx (en rouge) (Jönsson, Johnson, Lowther (2008) Nature 451, 98-101).

Nous avons ainsi établi le mécanisme catalytique de la Srx de *S. cerevisiae*, dont l'activité requiert l'ATP, le Mg^{2+} comme cofacteurs, et un réducteur à thiol (Figure 2). Ce mécanisme repose sur une première étape d'activation chimique de la fonction acide sulfonique sous forme d'anhydride phosphorylé sulfonique, par transfert direct du phosphate- γ de l'ATP, et dépend de la formation d'un complexe quaternaire Prx/Srx/ATP/ Mg^{2+} . Nous avons montré que la réaction catalysée par Srx, qui est relativement lente avec une constante de vitesse de 2 min^{-1} , est limitée par le processus chimique de transfert du phosphate- γ de l'ATP (7). Nous pensons que cette caractéristique de la Srx, commune aux enzymes d'autres origines, doit être directement corrélée à son rôle dans la régulation redox. Notre équipe cherche maintenant à identifier la nature des déterminants moléculaires responsables de cette « faible » vitesse en étudiant des complexes de Prx et Srx avec des analogues fluorescents de l'ATP. La seconde étape du cycle consiste en la réduction, rapide, de la fonction acide sulfonique phosphorylée par attaque de la Cys catalytique de Srx. Ceci conduit à un nouveau type d'intermédiaire covalent dans lequel les deux partenaires Prx et Srx sont liés par une liaison covalente de type thioisulfinate Prx/Srx, un intermédiaire catalytique mis en évidence pour la première fois par notre équipe (8).

Enfin, la régénération de la Srx sous forme active et la libération de la Prx réduite nécessitent une étape de réduction ou recyclage de l'espèce thioisulfinate couplée à un réducteur à thiol « externe ». L'intermédiaire thioisulfinate est intrinsèquement réactif vis-à-vis des thiols, ce qui contribue à l'efficacité de cette étape. Cependant, son mécanisme diffère selon l'origine de l'enzyme : chez *S. cerevisiae*, nous avons montré *in vitro* et *in vivo* que le recyclage de Srx implique le système Trx, avec formation d'un pont disulfure intramoléculaire entre la Cys catalytique et une Cys de recyclage, qui est réduit par la Trx (9). Dans le cas des Srx de mammifères et de plantes, nous avons établi que le glutathion, et non la Trx, réduit directement l'intermédiaire thioisulfinate, libérant un intermédiaire Srx glutathionylé. De façon surprenante, l'efficacité de cette étape est assurée par la reconnaissance de la molécule de glutathion au sein du complexe thioisulfinate lui-même, ce qui établit un lien avec une autre activité de la Srx identifiée, la déglutathionylation de certaines protéines à Cys (10).

LES Prx COMME RELAIS REDOX

L'un des exemples les mieux documentés d'un mécanisme d'activation par relais redox est celui du facteur de transcription Yap1, un régulateur clef de la réponse transcriptionnelle au stress oxydant chez la levure *S. cerevisiae*. Cette réponse dépend de la formation de ponts disulfures intramoléculaires, catalysés par la peroxydase à thiol Orp1 (également appelée Gpx3) après oxydation sous forme d'acide sulfénique Orp1-SOH par H_2O_2 , un mécanisme qui dépend *in vivo* d'un facteur protéique supplémentaire, Ybp1. La forme sulfénique, très réactive, peut donc évoluer soit vers le cycle peroxydase de l'enzyme soit vers le cycle d'activation de Yap1 (Figure 1). Par conséquent, la compétition due à cette réactivité intrinsèque soulève la question de la spécificité du mécanisme d'activation de Yap1. Nous

avons abordé cette question par des méthodes cinétiques, afin de montrer comment Ybp1, malgré une cinétique largement en faveur de la voie peroxydase, permet à Orp1-SOH de réagir avec Yap1 en jouant le rôle de facteur d'assemblage d'un complexe ternaire Yap1/Orp1/Ybp1 (11).

Ces quelques exemples illustrent la richesse de cette branche de la biologie redox qu'est la régulation redox des protéines à thiol, dont l'importance biologique est révélée d'année en année. Devant la multiplicité des réactions et des partenaires à Cys potentiels, seule la combinaison d'approches *in vivo* et d'approches de biochimie et de cinétiques enzymatiques permettra de décrire ces voies de signalisation et de les replacer dans leur contexte cellulaire.

1. Sundaresan, M., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., Irani, K., and Finkel, T. (1995) *Science* **270**, 296–299
2. Holmström, K. M., and Finkel, T. (2014) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 411–421
3. Ellis, H. R., and Poole, L. B. (1997) *Biochemistry* **36**, 13349–13356
4. Wood, Z. A., Poole, L. B., and Karplus, P. A. (2003) *Science* **300**, 650–653
5. Biteau, B., Labarre, J., and Toledano, M. B. (2003) *Nature* **425**, 980–984
6. Wei, Q., Jiang, H., Xiao, Z., Baker, A., Young, M. R., Veenstra, T. D., and Colburn, N. H. (2011) *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 7004–9
7. Roussel, X., Boukhenouna, S., Rahuel-Clermont, S., and Branlant, G. (2011) *FEBS Lett.* **585**, 574–578
8. Roussel, X., Béchade, G., Kriznik, A., Van Dorsselaer, A., Sanglier-Cianferani, S., Branlant, G., and Rahuel-Clermont, S. (2008) *J. Biol. Chem.* **283**, 22371–22382
9. Roussel, X., Kriznik, A., Richard, C., Rahuel-Clermont, S., and Branlant, G. (2009) *J. Biol. Chem.* **284**, 33048–33055
10. Boukhenouna, S., Mazon, H., Branlant, G., Jacob, C., Toledano, M., and Rahuel-Clermont, S. (2014) *Antioxid. Redox Signal.* (sous presse)
11. Bersweiler, A. et al., en préparation
Antoine Bersweiler, Samia Boukhenouna et Sophie Rahuel-Clermont
Équipe Enzymologie Moléculaire et Structurale, Laboratoire IMoPA
UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy
Sophie Rahuel-Clermont est récipiendaire du prix Maurice Nicloux 2013

De nouveaux

Tensioactifs

POUR ÉTUDIER LES PROTÉINES MEMBRANAIRES : APPLICATION À L'ÉTUDE DU MÉCANISME DE L'INFECTION PHAGIQUE

Les protéines membranaires sont les portes et les fenêtres des cellules et des compartiments cellulaires: elles contrôlent les flux entrants et sortants de matière, d'énergie et d'information. Elles sont également la cible de ~60% des médicaments (1). Étant enchâssées dans la membrane, elles nécessitent l'utilisation de détergent pour leur extraction et leur manipulation en solution aqueuse (2). Les détergents partagent avec les lipides leur structure amphiphile : se sont des tensioactifs. Cependant, les détergents n'ont qu'une chaîne aliphatique hydrophobe, les lipides en ayant deux. Cette différence au niveau de la géométrie de la molécule influence le type d'agrégat formé : alors que les lipides s'auto-associent en bicouches - à l'image des membranes - les détergents forment, au dessus de leur concentration micellaire critique (cmc), de petits agrégats globulaires appelés micelles, qui forment une phase hydrophobe soluble dans la phase aqueuse. L'addition de détergents aux membranes biologiques provoque leur solubilisation. Une "bouée" de molécules de détergent vient s'organiser autour de la région hydrophobe des protéines, et le complexe protéine-détergent est en équilibre avec des micelles de détergent (Fig. 1A).

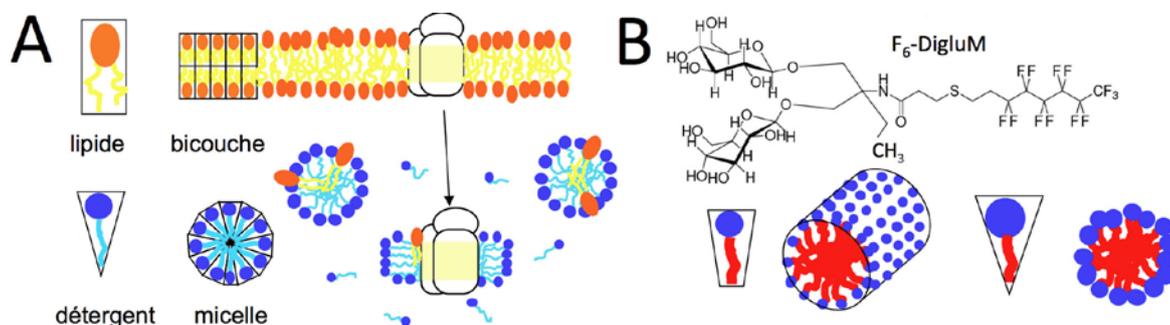


Figure 1

Le détergent utilisé a un impact important sur les rendements d'extraction, la stabilité de la protéine en solution et son étude biophysique, fonctionnelle et structurale (3,4). En effet, bien souvent, les détergents inactivent les protéines solubilisées. Différentes hypothèses peuvent être formulées pour l'expliquer :

i) la chaîne aliphatique des détergents, plus courte et plus flexible que celle des lipides, viendrait s'insérer entre deux hélices transmembranaires et déstabiliser l'édifice protéique ;

ii) au cours de la purification, les lipides et autres cofacteurs hydrophobes associés à la protéine sont solubilisés dans la phase hydrophobe des micelles libres ;

iii) la bouée de détergent n'a pas les mêmes caractéristiques physico-chimiques que la bicouche lipidique (pression latérale, etc). Pour pallier ce problème d'instabilité des protéines en détergent, différents laboratoires développent de nouveaux détergents et/

ou molécules alternatives (5,6). C'est dans cette optique que notre équipe, en collaboration avec une équipe de chimistes d'Avignon, se penche sur les potentialités de tensioactifs fluorés (TAFs) pour la manipulation des protéines membranaires (6). Les TAFs ont la même structure que les détergents : une tête hydrophile et une chaîne hydrophobe, mais cette dernière est fluorée plutôt qu'hydrogénée (Fig. 1B). Les chaînes fluorées sont plus volumineuses et plus rigides que leurs homologues hydrogénées. De ce fait, les TAFs ont moins tendance à déstabiliser les protéines membranaires par insertion directe. Cette géométrie altérée des TAFs conduit souvent à la formation de micelles allongées (Fig. 1B) (7). D'autre part, les hydrocarbures et les fluorocarbures ne sont pas ou peu miscibles: les micelles de TAFs ne sont donc pas un bon solvant pour les cofacteurs hydrophobes stabilisant les protéines.

Nous avons en effet montré que plusieurs protéines membranaires solubilisées en TAFs sont maintenues en solution sous forme homogène et active (voir ref. 6 pour une revue). Au fil des ans, nous avons optimisé les molécules afin qu'elles satisfassent les exigences du chimiste (simplicité de synthèse et de purification, rendements raisonnables) et du biochimiste (structure chimique définie, stabilité dans le temps, solubilité à haute concentration, basse cmc, petite taille des micelles, et capacité à stabiliser les protéines). Je détaille ici un exemple de l'utilisation des TAFs : l'étude d'un complexe formé entre une protéine de phage et son récepteur, par la technique de diffusion des neutrons aux petits angles (SANS). Cette étude combine les deux projets que je développe : la mise au point de TAF pour l'étude des protéines membranaires d'une part, et l'étude du mécanisme d'infection du phage T5 d'autre part.

Les bactériophages, ou virus bactériens, sont les organismes les plus abondants sur terre (8). Du fait de leur abondance et de la présence de prophages dans les génomes bactériens, ils jouent un rôle majeur dans l'écologie, l'évolution et la pathogénie des populations bactériennes. La plupart des phages sont capables de détruire la bactérie hôte avec une grande spécificité. Leur utilisation à des fins thérapeutiques, pour lutter contre les infections bactériennes a été mise en évidence très tôt après leur découverte (9). Longtemps mise de côté en raison du succès des antibiotiques, la phagothérapie suscite un nouveau regain d'intérêt face à l'émergence de multirésistances chez de nombreuses bactéries pathogènes. La majorité des phages sont formés d'une capsid, renfermant l'ADN viral, et d'une queue permettant la reconnaissance de l'hôte et le transfert de l'ADN dans son cytoplasme. Le phage T5 (Fig. 2A), qui infecte la bactérie à Gram négatif *Escherichia coli*, constitue un excellent modèle d'étude pour comprendre le mécanisme d'infection des phages de la famille des siphoviridæ, qui possèdent une longue queue flexible (60% des phages). Les onze protéines qui composent la queue de T5 sont toutes identifiées et seulement quatre d'entre elles forment la fibre droite localisée à l'extrémité distale de la queue de T5 (10). Par ailleurs, c'est le seul phage pour lequel le couple protéine de liaison au récepteur (pb5)/récepteur bactérien (FhuA) est connu et caractérisé sur le plan fonctionnel. La liaison entre pb5, localisé à l'extrémité de la fibre droite, et FhuA, protéine de la membrane externe, est nécessaire et suffisante pour déclencher l'éjection d'ADN : l'interaction provoque l'ouverture de la capsid, libérant son ADN. Simultanément, la fibre droite subit des changements de conformation conduisant à la perforation de l'enveloppe bactérienne et l'insertion d'un canal protéique à travers lequel le génome viral est transporté jusque dans le cytoplasme de l'hôte. Ce mécanisme présente des homologues importantes

avec celui des F-pyocines. Ces bactériocines, sécrétées en particulier par plus de 90 % des souches de *Pseudomonas aeruginosa*, tuent spécifiquement d'autres souches bactériennes dont de nombreuses souches pathogènes, par perforation de leur paroi cellulaire. Je m'attelle à déchiffrer ce mécanisme de perforation de la paroi bactérienne par le phage T5, et une première question a été d'identifier, in vitro, quels sont les changements de conformation de pb5 induits par interaction avec FhuA, qui permettent de transmettre le signal d'éjection de l'ADN. Nous avons montré, par une étude biochimique et biophysique, que lors de l'interaction entre les deux protéines, ~15% de structures aléatoires de pb5 étaient converties en structures cristallines (12). Le complexe FhuA-pb5, tout comme pb5 seule, sont récalcitrants à la cristallisation. Cependant, afin de sonder les changements de conformation à plus grande échelle, nous avons utilisé le SANS, qui permet de résoudre la structure à basse résolution des protéines en solution. Tous les composants de l'échantillon, y compris, dans le cas des protéines membranaires, le détergent lié et

en micelles, participent au signal SANS, mais avec une amplitude qui dépend de leur composition chimique et de celle du solvant. Certains composants peuvent être éteints en substituant en partie, dans le tampon de mesure, H₂O par D₂O. Par exemple, les protéines hydrogénées ont un point de contraste nul à ~45% D₂O, et l'octylglucoside, un détergent classiquement utilisé, à 19% D₂O (12). Lors de nos études sur les TAFs, nous avons mis en évidence que le point de contraste nul du F6DigluM (Fig. 1B), un TAF particulièrement stabilisant pour les protéines membranaires, est le même que celui des protéines hydrogénées. Nous pouvons ainsi simultanément éteindre la contribution des protéines hydrogénées (hprot) et du tensioactif, et accéder spécifiquement à la structure d'un partenaire deutérié (dprot) au sein d'un complexe (Fig. 2B). L'enveloppe de l'échantillon dpb5, comparée à celle de F6DigluM-hFhuA-dpb5 permet de comparer la structure de pb5 seule et au sein du complexe. Nous n'avons pas mis en évidence de changements de conformation entre les deux états de la protéine, à la résolution de la technique (13).

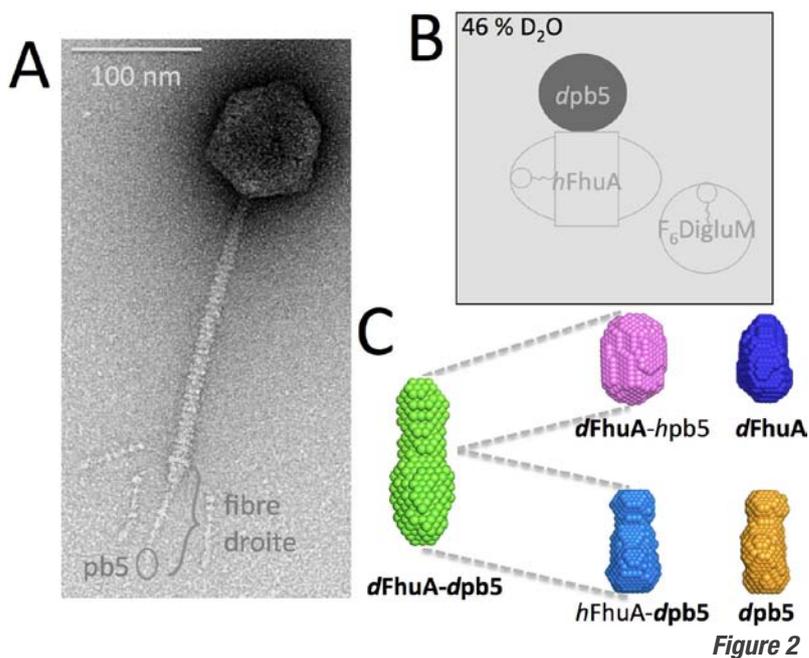


Figure 2

De nouveaux

Tensioactifs

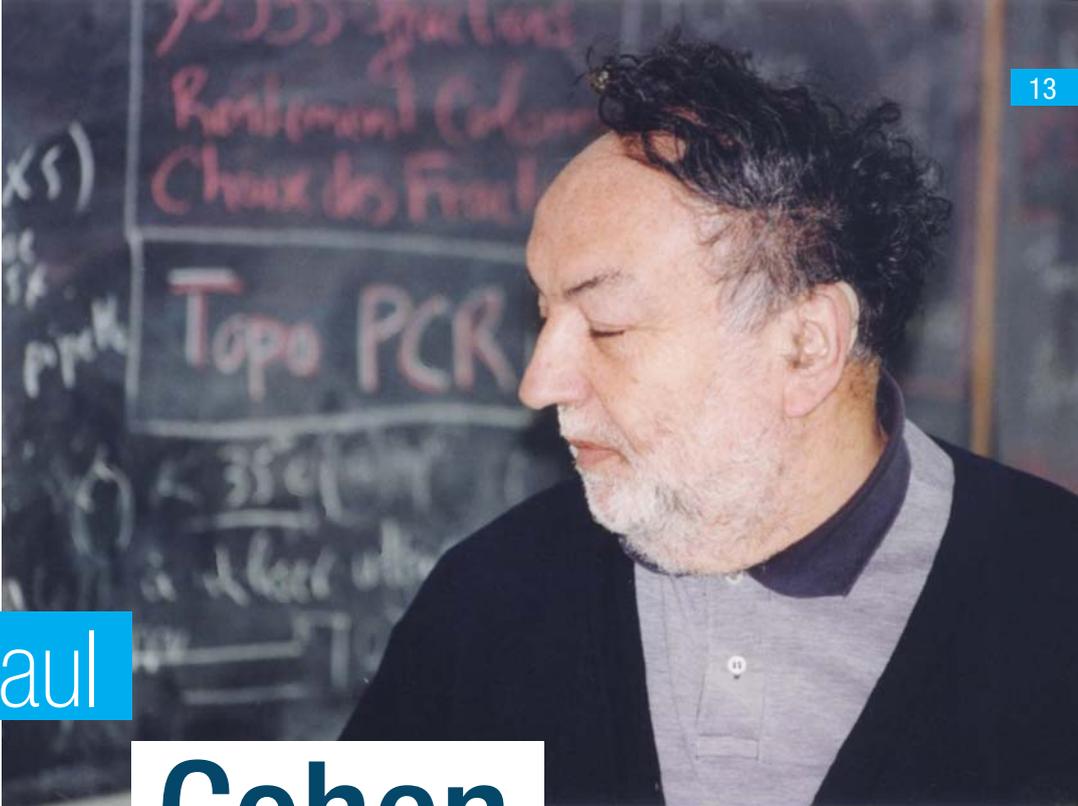
(suite)

POUR ÉTUDIER LES PROTÉINES MEMBRANAIRES : APPLICATION À L'ÉTUDE DU MÉCANISME DE L'INFECTION PHAGIQUE

Ces données structurales sont les premières décrivant les premières étapes d'infection des siphophages infectant les bactéries à Gram négatif. L'absence de changement de conformation notable, inattendu au vu de ce qui est connu pour les siphophages infectant les bactéries à Gram positif et dont les récepteurs sont principalement des sucres, suggère un nouveau mécanisme d'infection pour les siphophages infectant les bactéries à Gram négatif et ayant un récepteur protéique.

- 1- Yildirim, Goh, Cusick, Barabási et Vidal (2007) Drug-target network. *Nat. Biotechnol* **25**: 1119-1126.
- 2- Le Maire, Champeil et Møller (2000) Interaction of membrane proteins and lipids with solubilizing detergents. *Biochim. Biophys. Acta* **1508** : 86-111.
- 3- Sonoda et al. (2011) Benchmarking membrane protein detergent stability for improving throughput of high-resolution X-ray structures. *Structure* **19** : 17-25.
- 4- Kang, Lee et Drew (2013) Breaking the barriers in membrane protein crystallography. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **45** : 636-644.
- 5- Zhang, Tao et Hong (2011) New amphiphiles for membrane protein structural biology. *Methods* **55** : 318-323.
- 6- Durand, Abl, Ebel et Breyton, (2014) New amphiphiles to handle membrane proteins: "ménage à trois" between chemistry, physical-chemistry and biochemistry in *Membrane Protein Production for Structural Analysis* Springer, Ed : I. Muss-Veteau
- 7- Breyton, Gabel, Abl, Pierre, Lebaupain, Durand, Popot, Ebel et Pucci (2009) Micellar and biochemical properties of (hem)fluorinated surfactants are controlled by the size of the polar head. *Biophys. J.* **97**, 1077-1086
- 8- Ackermann et DuBow (1987) from "Viruses of prokaryotes 1", *General properties of bacteriophages*. CRC Press, Boca Raton.
- 9- d'Herelle (1922) *The Bacteriophage: Its Role in Immunity*. Waverly Press, Baltimore, USA.
- 10- Zivanovic et al. (2014) Insights into bacteriophage T5 structure from the analysis of its morphogenesis genes and protein components. *J. Virol.* **88** : 1162-74
- 11- Flayhan, Wien, Paternostre, Boulanger et Breyton (2012) New insights into pb5, the receptor binding protein of bacteriophage T5, and its interaction with its *E. coli* receptor FhuA. *Biochimie* **94** : 1982-1989
- 12- Breyton et al. (2013) Small angle neutron scattering for the study of solubilised membrane proteins. *Eur. Phys. J. E* **36** : 71-86.
- 13- Breyton et al. (2013) Assessing the Conformational Changes of pb5, the Receptor-binding Protein of Phage T5, upon Binding to Its *Escherichia coli* Receptor FhuA. *J. Biol. Chem.* **288** : 30763-30772

Cécile Breyton
Institut de Biologie Structurale – Grenoble
Prix Maurice Nicloux 2014


 Paul

Cohen

NOUS A QUITTÉS LE 18 JUILLET 2014

Né à Tunis en 1940, Paul Cohen a effectué ses études secondaires dans sa ville natale au lycée Carnot, puis des études supérieures de Chimie et de Biochimie à la Sorbonne (1959-1961). Nommé maître-assistant à la Faculté des Sciences d'Orsay, il prépare sa thèse de doctorat d'état, soutenue en 1967, à l'Institut de Biochimie de cette Université sous la direction d'Edgar Lederer. Il effectue alors un stage post-doctoral de trois années au Syntex Research Center de Palo Alto en Californie. A son retour, il est nommé professeur de biochimie et biologie moléculaire à la Faculté des Sciences de Rouen en même temps qu'il développe une équipe de recherche au sein du Service de Biochimie du CEA à Saclay. C'est là qu'ont débuté ses recherches consacrées aux divers aspects des mécanismes sécrétoires dans les neurones du complexe hypothalamo-neurohypophysaire. Nommé professeur à l'Université Pierre et Marie Curie en 1972, il implante en second cycle, dès 1973, avec Jean-Bernard Le Pecq et Daniel Blangy, un enseignement moderne de la biochimie relevant de la chimie bio-organique, de la biochimie analytique, de la biologie structurale et moléculaire. Il créa ensuite un DEA de biologie cellulaire et moléculaire, 3ème cycle renommé qui forma plus de 350 docteurs. Dès 1976, dans les locaux universitaires du Boulevard Raspail, il crée et dirige une Unité de Recherche Associée au CNRS. Il exerça ses activités à l'UPMC jusqu'à sa retraite en 2009.

Il organisa plusieurs écoles franco-tunisiennes de biologie moléculaire.

Paul Cohen s'est distingué par des contributions fondamentales à la compréhension de la fonction sécrétoire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, au travers de l'étude physico-chimique des complexes entre l'ocytocine, la vasopressine et leurs protéines de transport, les neurophysines.. Ses travaux ont également abouti à la caractérisation de nombreux précurseurs biosynthétiques (somatostatine, ocytocine, vasopressine, etc.) et des protéases impliquées dans leurs maturations. Paul Cohen est l'auteur de plus de 200 publications scientifiques et chapitres de livres. Ses travaux lui ont valu le Grand Prix Charles Léopold Mayer de l'Académie des Sciences en 1987.

Dans la dernière partie de sa vie, Paul Cohen a ajouté à son activité scientifique une activité littéraire et a publié, avec la verve qui le caractérisait, plusieurs ouvrages dans lesquels il exprimait, en particulier, son attachement aux souvenirs de son enfance et de son adolescence à Tunis.

Guy Hervé, Thierry Foulon, Pierre Nicolas, Dominique Pantaloni

▶ CONGRÈS DE LA **FEBS**

LE 40TH FEBS CONGRESS, THE BIOCHEMICAL BASIS OF LIFE,

se déroulera du 4 au 9 juillet 2015 à BERLIN

▶ Toutes les informations utiles, notamment les dates limites, se trouvent sur le site web du congrès

www.febs2015.org

▶ CONGRÈS DU GROUPE THÉMATIQUE

“ENZYMES :

STRUCTURE/FONCTION/CATALYSE/INGÉNIERIE/RÉGULATION”

& CONGRÈS DU

“GROUPE DE GRAPHISME ET DE MODÉLISATION MOLÉCULAIRE”

du 25 au 27 Mai 2015 et/ou du 26 au 28 Mai 2015 à Sète

▶ Email de contact : corinne.lionne@cpbs.cnrs.fr

enz-ggmm.sciencesconf.org

▶ CONGRÈS DU GROUPE THÉMATIQUE

PROTÉOLYSE CELLULAIRE

Le groupe thématique « Protéolyse cellulaire » de la Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire organise son septième colloque à Sète (Hérault), du 28 au 30 Mai 2015

▶ proteolyse2015.sciencesconf.org



Cotisation 2015

MADAME / MONSIEUR

NOM

PRÉNOM

ADRESSE PROFESSIONNELLE

Complète

ADRESSE PERSONNELLE

Complète

TÉLÉPHONE PROFESSIONNEL

COURRIEL

(indispensable pour la diffusion d'informations actualisées et la réception de Regard sur la Biochimie)

TÉLÉPHONE PERSONNEL

COURRIEL PERSONNEL

L'adresse e-mail professionnelle sera communiquée à la FEBS :

 Je refuse

TARIFS DES COTISATIONS POUR **L'ANNÉE 2015** y compris la cotisation à la Fédération Européenne des Sociétés de Biochimie (FEBS) et l'abonnement à "Regard sur la Biochimie". Vous recevrez un reçu donnant droit à déduction fiscale

	personne physique *		personne morale**
	avant le 20/02/15	après le 20/02/15	
TARIF normal	70€	80€	100 €
TARIFS réduits <i>justificatif obligatoire</i>			
Jeune chercheur - 35 ans	35€	40€	60 €
Étudiant - 30 ans (master, doctorat)	20€	25€	50 €
Retraité	45€	50€	

Groupes Thématiques (GT) de la SFBBM

Entourer le numéro du ou des GT
qui correspond(ent) à vos centres d'intérêt

- 1 - Siffrn - Structure, Intégration, Fonction et Réactivité des ARN
- 2 - Protéolyse Cellulaire
- 3 - Biochimie Structurale
- 4 - Enzymes :
Structure/Fonction/Catalyse/Ingénierie/Régulation
- 5 - Biologie Synthétique
- 6 - Archées

GT associés à la SFBBM

Interactions Acides Nucléiques - Protéines et Expression du Génome
Groupe Français des Glucides (GFG)
Groupe d'Études et de Recherches en Lipidomique (GERLI)
Graphisme et Modélisation Moléculaire

Activités transversales de la SFBBM (case(s) à cocher)

- Enseignement de la Biochimie
 Forum des jeunes chercheurs
 Association pour des Femmes en Science et Ingénierie (AFSI)

* Entourez le montant correspondant à votre cotisation.

** La cotisation personne morale s'applique au **membre qui fait acquitter sa cotisation par un organisme public** ou **privé par bon de commande** ou **chèque**.

La cotisation étant nominative, il est **important de mentionner le nom et prénom de la personne qui cotise**.

Chèque bancaire à l'ordre de la S.F.B.B.M.

Bon de commande adressé au secrétariat de la SFBBM

SFBBM - Centre Universitaire des Saints-Pères, 45 rue des Saints-Pères - 75270 Paris cedex 06
Tél. : +33 (0)1 42 86 33 77 - Fax : +33 (0)1 42 86 33 73 - courriel: sfbbm@sfbbm.fr
site web : www.sfbbm.fr

7^{ème} Colloque Protéolyse Cellulaire

Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire

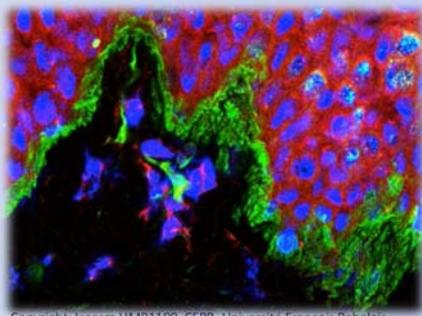
du 28 au 30 mai 2015
Sète

Orateurs

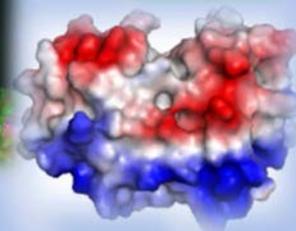
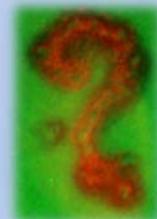
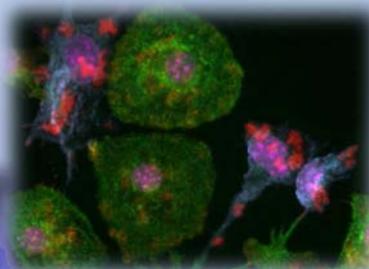
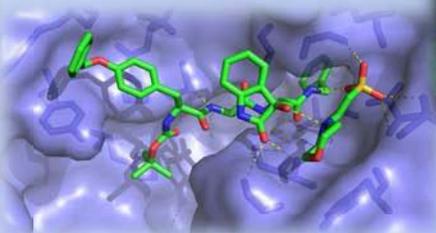
Niki Chondrogianni, Athènes
Stéphane Dedieu, Reims
Vincent Dive, Gif sur Yvette
Aude Echalié, Leicester
Mathias Faure, Lyon
Etienne Jacotot, Paris
Isabelle Lamsoul, Toulouse
Lionel Pintard, Paris
Marie-Christine Rio, Illkirch
Susana Rivas, Castanet-Tolosan

Sessions Scientifiques

Autophagies
Environnement tumoral et matrices extracellulaires
Protéases, cibles pharmacologiques
Protéolyse & cellules souches
Protéolyse dans la relation hôte-pathogène
Protéolyse & développement
Régulation de la protéolyse
Vieillesse & pathologies neurodégénératives



Copyright: Inserm UMR1100, CEPR, Université François Rabelais, Tours / Centre LVMH Recherche, Saint Jean de Braye



Tous les résumés sur le thème protéolyse cellulaire sont acceptés.

Les conférences plénières seront accompagnées de communications orales sélectionnées.

Date limite de soumission des résumés le 20 mars 2015

Inscription et soumission des résumés sur le site: <http://proteolyse2015.sciencesconf.org>

Contact: Pierre Lutz, IPBS Toulouse, France (Tel : 05 61 17 54 71) – proteolyse2015@sciencesconf.org

