

16 juin

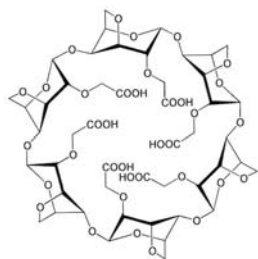
Du DRF à l'INAC

40 ans

d'exploration  
de la matière

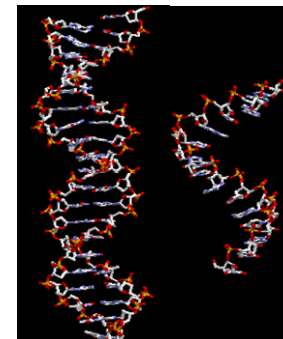
Interface avec la biologie :  
Toxicologie et Biomolécules

# Le lien avec la biologie : Une tradition à l'INAC



Macromolécules végétales

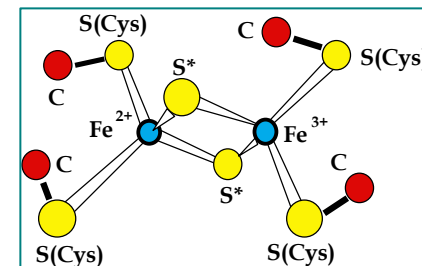
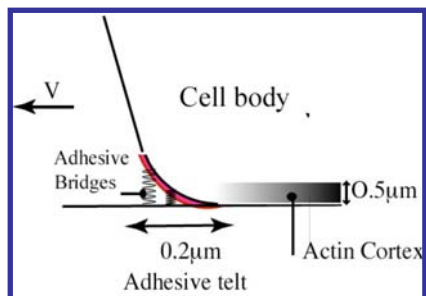
Acides nucléiques



Motilité cellulaire

Toxicologie et caractérisation des biomolécules

Métalloprotéines



Stéroïdes

En 2011 : une quinzaine de permanents, 10 doctorants, 5 post-docs  
Une trentaine de publications par an

# La spécificité de l'approche DSM

---

- Des problématiques abordées au **niveau moléculaire**
- Des **concepts différents** des biologistes
- Des **outils** spécifiques
- Des **approches théoriques** originales
- Des **liens solides avec les biologistes** (même en interne !)

# La toxicologie : une thématique d'actualité

---

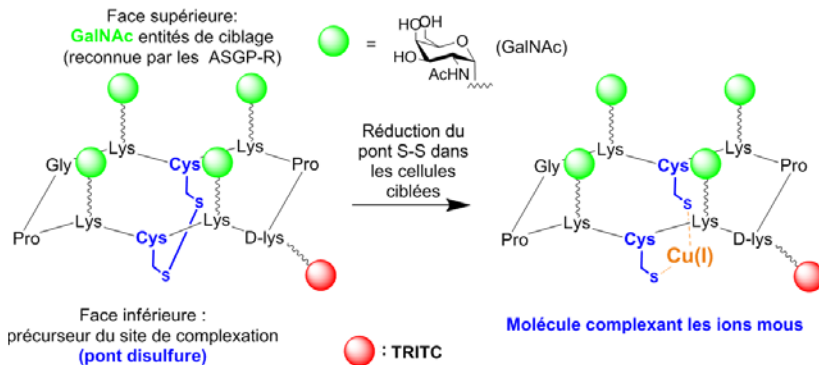
- Toxicologie **nucléaire et environnementale**
- Débat sur l'impact des **nanoparticules**
- Impact des **activités nucléaires** sur la santé
- REACH et les propriétés des **produits industriels**
- La pollution et **l'environnement**

# Toxicologie des métaux

## • Vers la détoxification du cuivre

- problème dans le cas de maladies génétiques (maladie de Wilson)
- induction d'un stress oxydant et de ses conséquences
- organe-cible : le foie

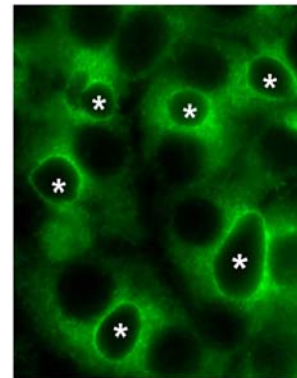
## Conception et synthèse d'un chélateur spécifique du cuivre I



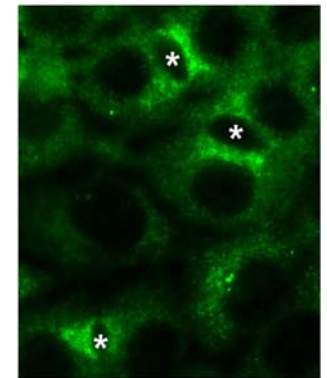
Bio-inspiré de métallochaperonne

Baisse de la concentration en Cu dans les cellules vue par la relocalisation de protéines

Ajout Cu



Ajout Cu + Chel



Protéine ATP7B

*Autour canalicules biliaires*

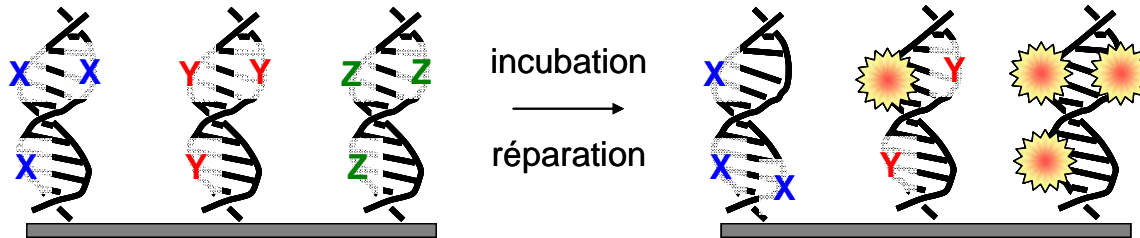
*Autour appareil de Golgi*

*Pujol et al., J. Am. Chem. Soc., 2011  
Brevet FR 10/02062*

# Toxicologie des métaux

- Effet du cadmium sur la réparation de l'ADN

Principe du test de réparation

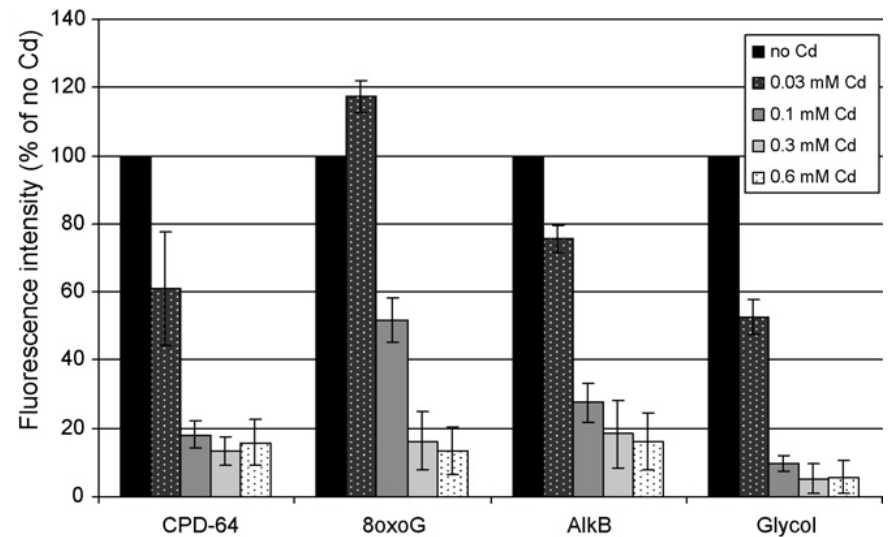


Efficacité de la réparation =  
intensité de fluorescence

Effet de l'ajout de cadmium sur  
les capacités de réparation :

*Ajout de  $Cd^{2+}$  sur des extraits  
nucléaires de cellules HeLa*

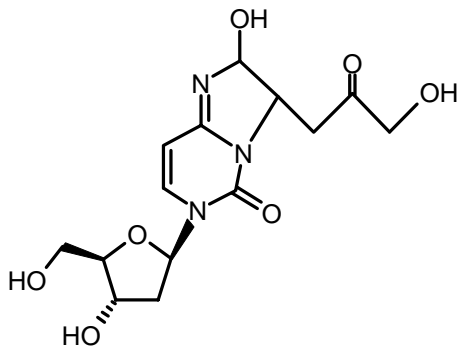
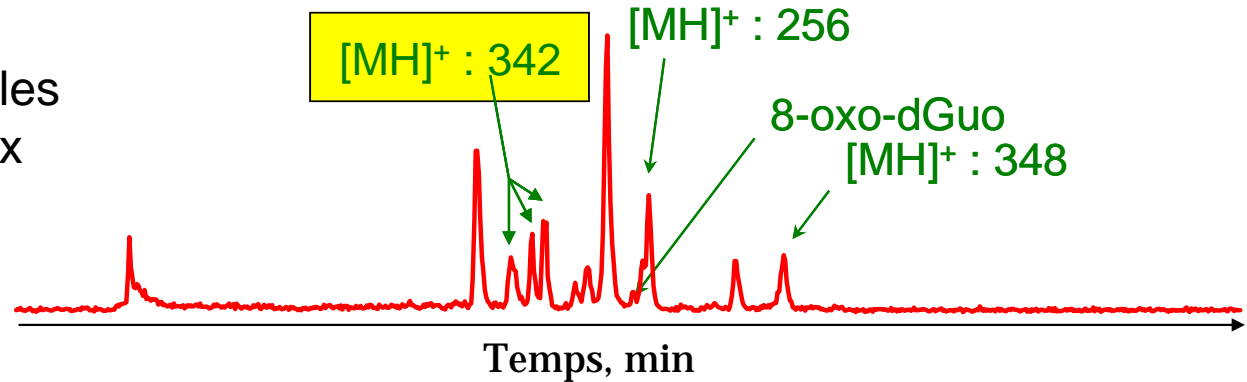
*Candeias et al., Mutat Res, 2010*



# Radiobiologie

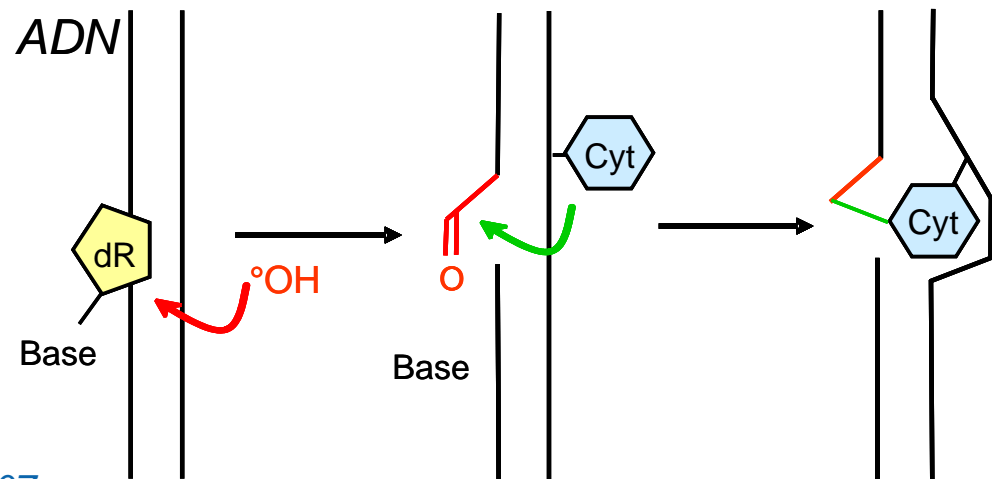
- Découverte de nouvelles lésions de l'ADN

Recherche de toutes les nucléosides anormaux par HPLC-MS/MS



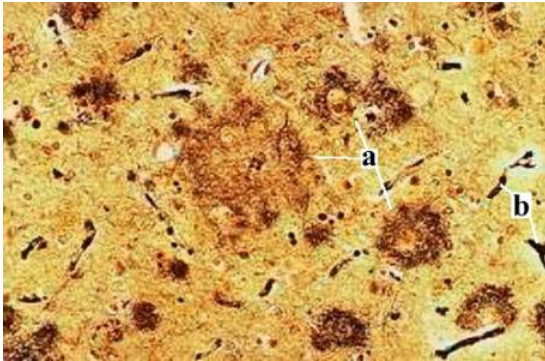
Un nouveau dommage

*Regulus et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2007*

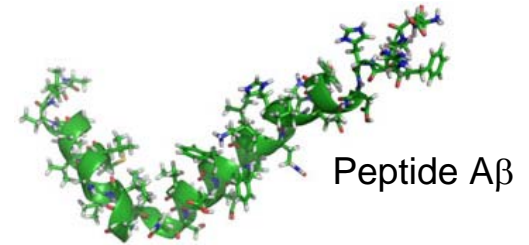


# Santé humaine

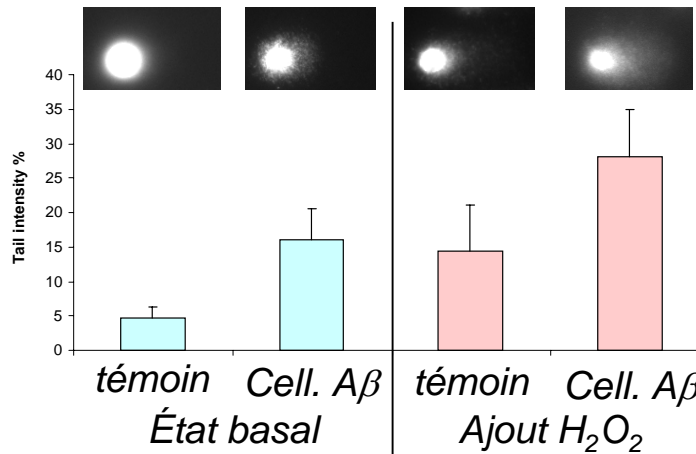
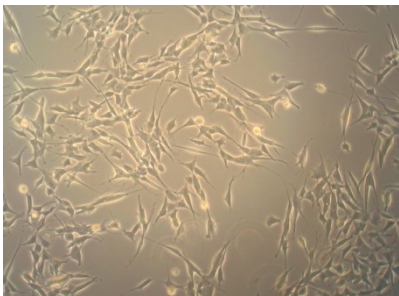
- Dommage de l'ADN et maladie d'Alzheimer



*Une des causes de la maladie : l'accumulation de plaques de peptide A $\beta$ .*



Induction d'un stress oxydant



*Cassures de l'ADN vues par la méthode des Comètes*

De plus, A $\beta$  inhibe la réparation de l'ADN (expression génique, activité protéique).

➔ + de lésions, - de réparation : mort apoptotique des neurones

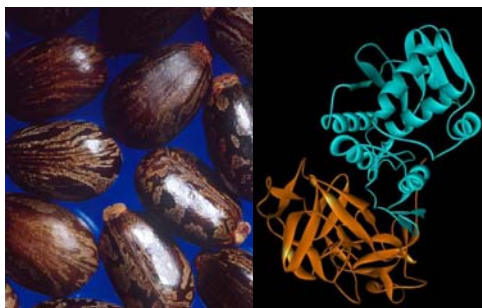


# Toxicité et sécurité globale

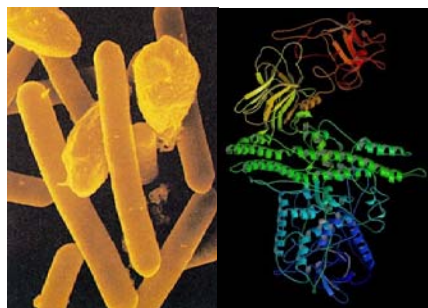
- Détection de toxines utilisables à des fins terroristes

Glycoprotéine issue des graines de ricin

RICINE



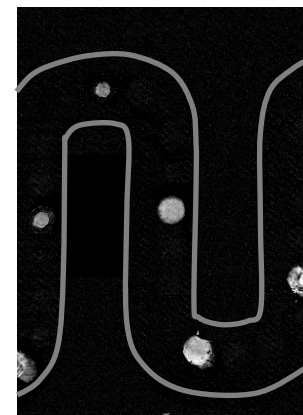
Protéine sécrétée par *Clostridium botulinum*



TOXINE BOTULIQUE



Système de détection par détection résonance de plasmon de surface (SPR) de la reconnaissance par une série d'anticorps



**TEST** :Présence de toxines dans de l'eau (limite 5 pM)

# Nanotoxicologie

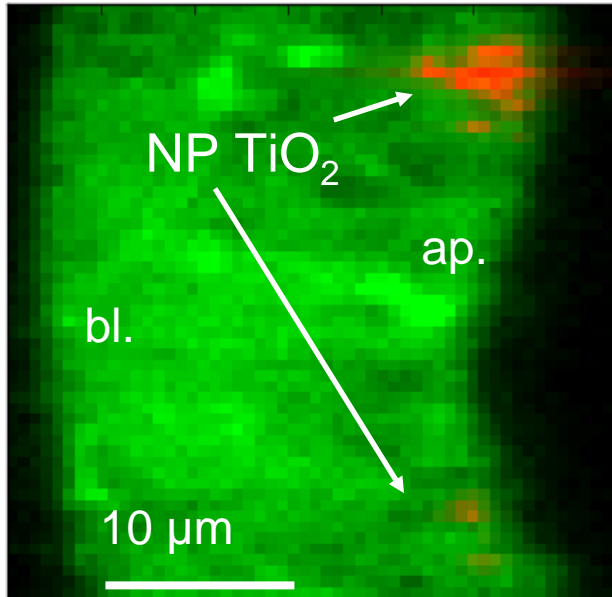
- Nanoparticules de  $\text{TiO}_2$  dans des cellules humaines

SR- $\mu$ -XRF

Fluorescence X, (ESRF, SOLEIL)

Coupe cellulaire

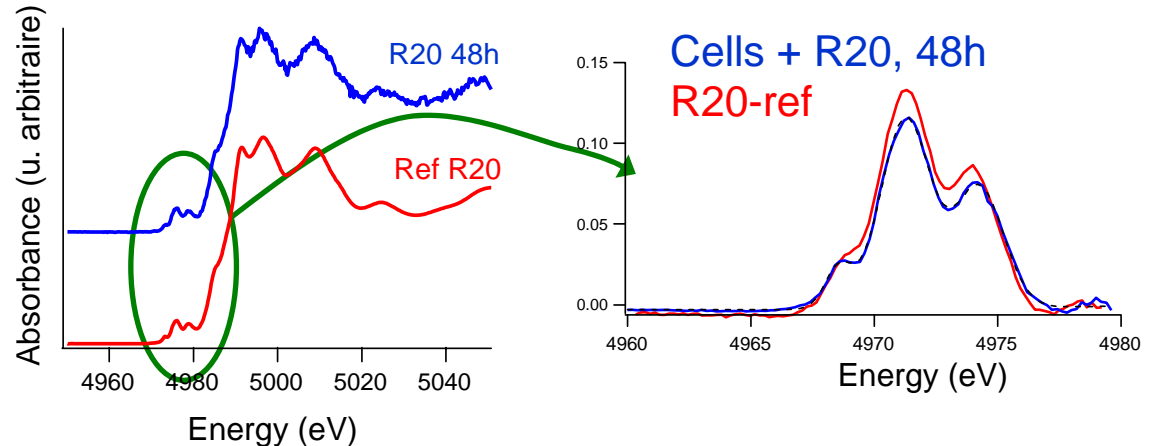
(■ : marquage cellule)



Les NPs peuvent traverser les cellules

In situ XAS

Spectroscopie d'absorption X (ESRF, SOLEIL)



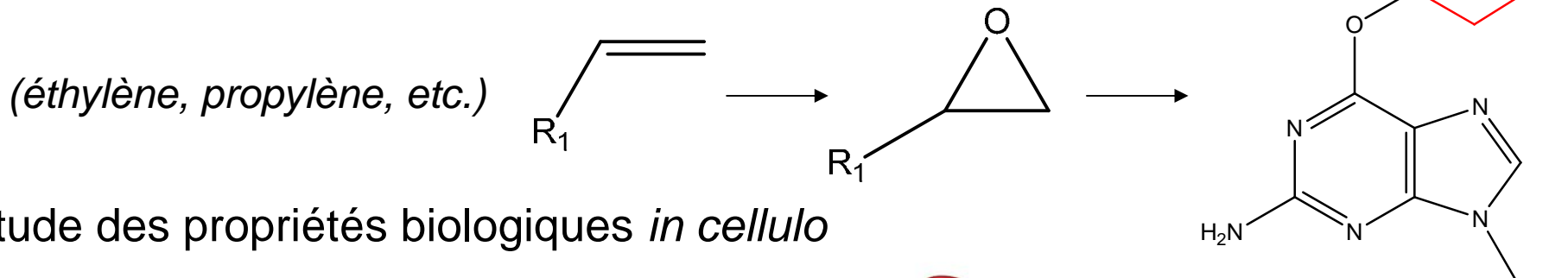
Les NPs garde leur taille et leur phase cristalline

*Brun et al. J Phys: Conf Series, 2011*

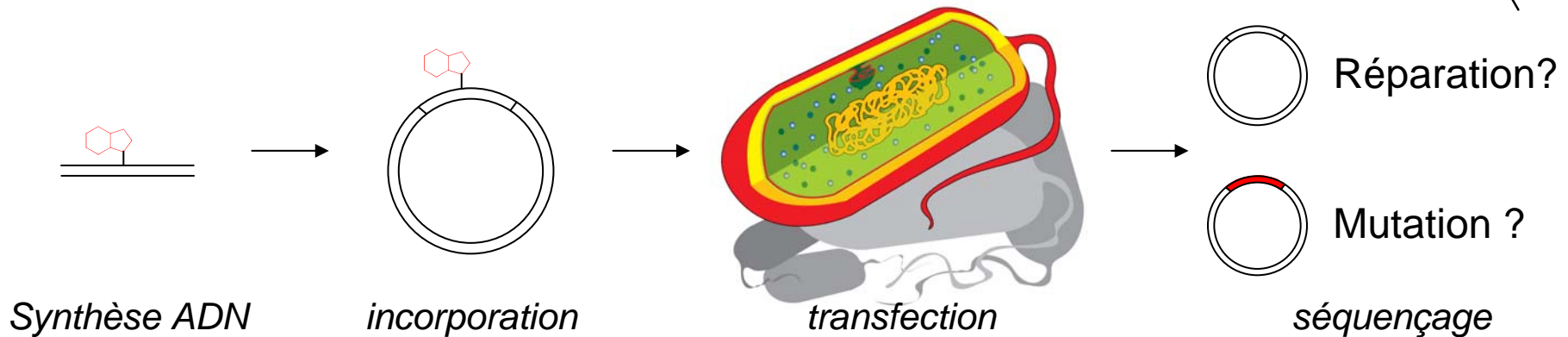
# Produits chimiques

- Propriétés mutagènes des oxydes d'oléfine

Des composés beaucoup utilisés,  
métabolisés en dérivés génotoxiques



Etude des propriétés biologiques *in cellulo*

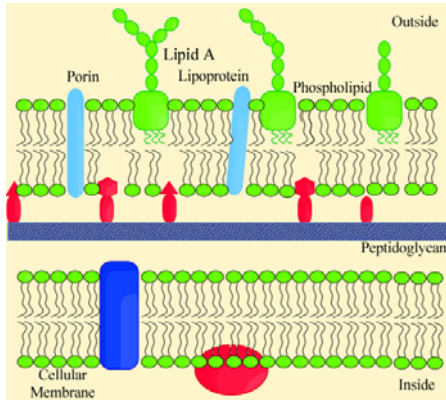


Mazon et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2010

# Spectroscopie des biomolécules

- RMN de la paroi bactérienne

→ Vers de nouvelles cible d'antibiotiques



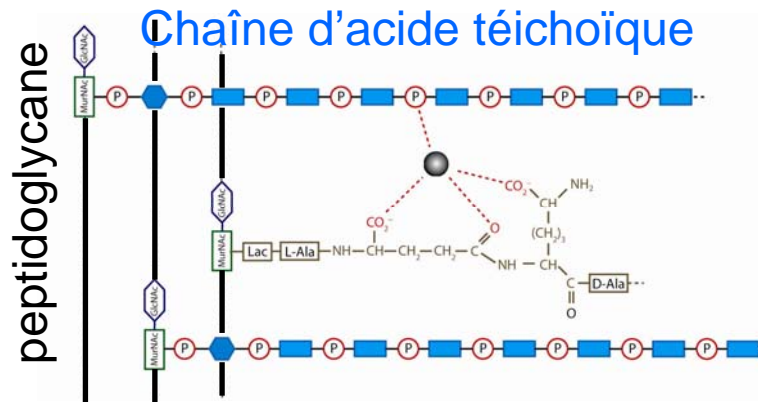
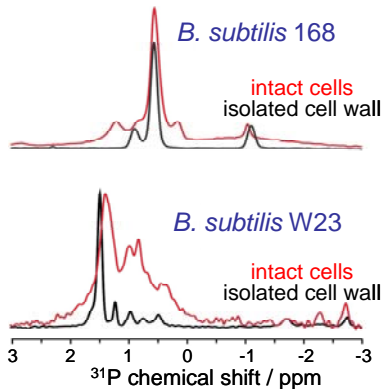
## Sacculus de Peptidoglycane :

- unique à la cellule bactérienne
- objet moléculaire géant (~GigaDa)

Difficilement étudiable par rayons-X ou RMN liquide

→ **RMN solide**

sur des sacculis intacts, hydratés, marqués en  $^{13}\text{C}$  et  $^{15}\text{N}$ .



Mise en évidence d'un mécanisme inédit de complexation des cations divalents

*Kern et al. J Am Chem Soc 2010*

# Des soutiens diversifiés

---

- Programmes **CEA** :
  - Toxicologie
  - Sécurité Globale
  - Technologies pour la Santé
- Programmes **région** Rhône-Alpes
  - Bourses et financements CIBLE
  - Implication projet Rovaltain
- **Agences** de financement
  - ANR
  - Ligue contre le Cancer
  - ADEME
  - DGA
  - Etc.
- Contrats **industriels**
  - Industrie cosmétique
  - Industrie chimique (REACH)
- **Europe**

# Une bonne base pour l'avenir

---

- Recherche de **protéines interagissant avec lésions l'ADN**
- Dommages et réparation de l'ADN dans les **pathologies**
- De la radiobiologie à la **radiothérapie**
- **Apports théoriques** de la réactivité des toxiques avec l'ADN
- Génotoxicité et liens avec **pollution et environnement**
- **Nanotoxicologie**
- Conception de **chélatants pour détoxification** (Cu, Hg, Cd)
- **RPE avancée** pour structure et réactivité des biomolécules
- **RMN du solide** appliquée aux constituant cellulaires
- Caractérisation de **l'interaction entre objets biologiques**
- Comportement des **cellules sur des surfaces**

# Des collaborations solides

---

Liens forts avec UJF et CNRS via les unités mixtes

CEA-Grenoble :

Interne INAC

iRTSV : - métaux

- nanotoxicologie

DRT-LETI : Nanoparticules et  
microtechnologies

Grenoble:

UJF-DCM : - Synthèse cyclopeptides

CHU : - photobiologie  
- toxicologie environnementale

IRBA : -radiobiologie  
- toxiques de guerre



Polygone :

ESRF : - caractérisation  
- radiothérapies innovantes

IBS : - RMN  
- Sucres  
- Bactériologie

CNRS- L. Néel : - Biotechnologie

De nombreuses collaborations  
nationales et internationales  
dans toutes les équipes