



## Définir la toxicité de l'enzyme SuperOxyde Dismutase1

**Appel à projets 2009**

**Subvention: 50 000 €**

**Durée du projet: 1 an**

**Investigateurs:** Albrecht M. Clement et Christian Behl, Institute for Pathobiochemistry, University Medical Center Mainz; Johannes Gutenberg University, Mainz, Allemagne

### Point sur les résultats Décembre 2012

L'enzyme SuperOxyde Dismutase 1 (Enz SOD1) est une enzyme essentielle dans la défense cellulaire contre les radicaux libres. Récemment, il a été suggéré que certaines formes anormales de l'Enz SOD1 participeraient au développement de la SLA. Le projet vise à caractériser les propriétés biochimiques et biophysiques et le comportement de ces formes anormales de l'Enz SOD1. L'enzyme active se compose de deux monomères SOD1. Des découvertes récentes montrent que non seulement les mutant SOD1 mais aussi les hétérodimères de SOD1 mutant et sauvage contribuent au processus de la maladie. Nous avons constaté que ces hétérodimères mutant et sauvage bien qu'ayant une moindre propension à l'agrégation, avaient au moins une toxicité similaire et dans certains cas une toxicité supérieure dans un modèle cellulaire, par rapport aux mutants homodimères. Avec le soutien de la Fondation Thierry Latran, nous avons pu étudier en détail les propriétés biochimiques et structurales des mutants homos - et hétérodimères et nous avons trouvé que la présence de la souche sauvage SOD1 stabilise la conformation des variants mutants. Ces données supportent l'idée que les protéines mutantes à l'état soluble servent de médiateur à la toxicité.



# CARACTÉRISATION DES PROPRIÉTÉS BIOCHIMIQUES ET BIOPHYSIQUES DES HOMODIMÈRES MUTANTS ET DES HÉTÉRODIMÈRES MUTANT + NON-MUTANT DE DEUX CLASSES PRINCIPALES DE SOD1 MUTANTS DANS LE MODÈLE C. ELEGANS

C. Behl, A. Clement, Allemagne

*Subvention : € 50 000*

Une partie des formes familiales de SLA est causé par des mutations dans le gène Cu/ZN superoxyde dismutase 1 (SOD1). L'étiologie de la plupart des cas de SLA reste inconnue. Cependant, l'identification des mécanismes pathogéniques par lesquels agit le mutant SOD peut aider au développement de nouvelles stratégies. SOD1 est une enzyme essentielle dans la défense cellulaire contre les radicaux libres. Cette enzyme dismutase active se compose de deux SOD1 monomères. Récemment, il a été suggéré que, en plus de deux mutants SOD1 monomères, la présence d'hétérodimères formés par un SOD1 mutant et un SOD1 non-mutant [SOD1(WT)] participeraient aussi au développement de la maladie.

Nous avons produits des protéines de fusion composées de deux SOD1 monomères reliés par un court oligopeptide afin d'étudier les propriétés toxiques potentielles de ces hétérodimères. En effet, les hétérodimères formés par un SOD1 mutant et un SOD1 non-mutant ont un effet toxique de niveau semblable et même dans certains cas plus élevé lorsque testé dans un modèle cellulaire comparé aux mutants homodimères. Cependant, la capacité d'agrégation des hétérodimères s'est trouvée réduite par rapport aux monomères.

Ces résultats fournissent/apportent la preuve que la toxicité du mutant SOD1 est largement indépendante de la formation des agrégats.

Dans ce projet, nous voulons caractériser les propriétés biochimiques et biophysiques des homodimères mutants et des hétérodimères mutant + non-mutant afin d'analyser les activités enzymatiques anormales ainsi que la stabilité de la structure et le contenu en métal des protéines dimères purifiées.

## EQUIPE

Ce projet est le fruit d'une collaboration entre l'Institut de Biophysique Moléculaire (dirigé par le professeur Decker) et l'Institut de Chimie Inorganique et Analytique (dirigé par le Professeur Bings) à Johannes Gutenberg, Université de Mainz, Allemagne.

