

Lettre d'actualité du CBM

Laboratoire d'interface chimie, physique, biologie, le Centre de Biophysique Moléculaire étudie les mécanismes moléculaires du vivant et les dysfonctionnements qui conduisent au développement de certaines maladies. Ces recherches aboutissent à des applications en médecine et en cosmétique.

Janvier 2021

n° 22

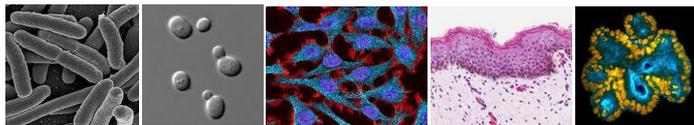
Edito



En 2020, nos habitudes et nos certitudes ont été bouleversées. La pandémie a eu peut-être un seul résultat positif : on parle beaucoup plus de recherche, et son rôle clé pour résoudre les problèmes sanitaires est devenu plus visible pour l'ensemble de la société. Le travail scientifique qui a permis de mettre en place un vaccin en seulement quelques mois s'appuie sur une vaste recherche fondamentale de plusieurs décennies, y compris dans des laboratoires comme le CBM. Les avancées de notre recherche fondamentale d'aujourd'hui contribueront peut-être un jour à sauver le monde d'autres fléaux. C'est ce qui continuera aussi à nous motiver en 2021.

Eva Jurak Totl

Projecteur sur...



Les modèles utilisés au CBM : bactérie, levure, drosophile, souris, cellules de peau, organoïdes

Les recherches réalisées au CBM vont du fondamental à l'appliqué. Pour mener à bien cette recherche translationnelle et répondre aux exigences réglementaires, les chercheurs ont parfois besoin d'avoir recours à des tests sur le modèle murin. Cependant, ces expériences tendent à se raréfier car elles sont remplacées par des techniques alternatives sur des modèles éthiquement moins controversés.

Ainsi, plusieurs modèles sont utilisés au CBM :

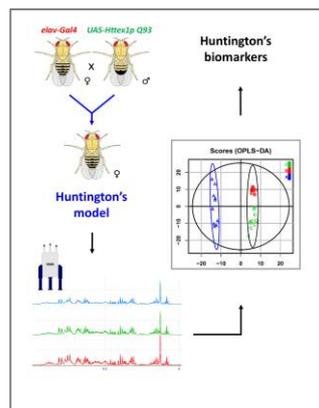
- La **bactérie** permet de produire en quantité importante des protéines qui sont ensuite caractérisées d'un point de vue structural, biochimique et fonctionnel. La bactérie permet l'étude fine de mécanismes moléculaires complexes,
- La **levure** est aussi un très bon modèle. Cet être unicellulaire a toutes les caractéristiques d'une cellule humaine. Les voies de signalisation cellulaire sont conservées. La levure peut devenir cellule usine pour la production de protéines recombinantes ou d'ARN pour la thérapie génique,
- La **drosophile** est un outil génétique extrêmement puissant. Certaines maladies peuvent être modélisées et étudiées dans cet organisme,
- Différentes **lignées cellulaires** issues de tumeurs, disponibles dans des banques internationales, sont utilisées et permettent de recueillir des informations pertinentes sur divers processus biologiques,
- Des **modèles de peau** tridimensionnelle sont développés pour tester l'efficacité et l'innocuité de produits cosmétiques, mais également pour étudier des maladies cutanées,
- Des **organoïdes**, répliques simplifiées d'organes appelés « organes bioartificiels », sont cultivés en trois dimensions à partir de tumeurs. Ceci permet de reconstituer un environnement très similaire à celui d'une tumeur dans un organe afin de tester l'effet d'un potentiel médicament ou d'une toxine.

Même si ces modèles alternatifs fournissent aux chercheurs des informations précieuses, ils ne peuvent pas s'affranchir totalement de l'utilisation de modèles animaux qui ont permis de nombreuses découvertes en allant de Pasteur, pour le développement du vaccin contre la rage en utilisant le modèle lapin, à Jules Hoffmann, pour la découverte de l'immunité innée sur le modèle drosophile.

Bien entendu, cette recherche se fait dans le plus grand respect des règles d'éthique et de bien-être animal.

Résultats scientifiques à la Une

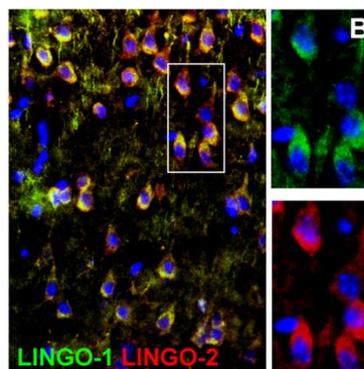
Etudes par RMN de la maladie de Huntington sur un modèle Drosophile



La maladie de Huntington (HD) est une maladie neurodégénérative héréditaire, pour laquelle il est urgent de développer un diagnostic et de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Un modèle de HD a été développé chez la mouche et a permis d'identifier des biomarqueurs métaboliques spécifiques des stades présymptomatiques et symptomatiques de la maladie par des

analyses métabolomiques (par RMN et analyses multivariées OPLS-DA). Les malades peuvent être identifiés à plus de 95 % grâce à 15 métabolites. Les résultats démontrent que les perturbations du métabolisme changent radicalement au cours du développement de la maladie.

Bertrand M. (et al.) *Metabolomic Nuclear Magnetic Resonance Studies at Presymptomatic and Symptomatic Stages of Huntington's Disease on a Drosophila Model.* *Journal of Proteome Research* (2020)
doi : [10.1021/10.1021/acs.jproteome.0c00335](https://doi.org/10.1021/10.1021/acs.jproteome.0c00335)

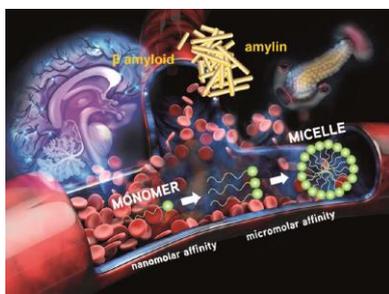


Nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement des maladies démyélinisantes et neurodégénératives

LINGO-1, protéine exprimée dans les neurones et les oligodendrocytes, inhibe la régénération, la survie neuronale, la différenciation des oligodendrocytes et la myélinisation. Son expression est dérégulée dans plusieurs

pathologies cérébrales en particulier, dans la maladie de Parkinson et la sclérose en plaques, ce qui en fait une cible thérapeutique particulièrement intéressante. Trois homologues LINGO-2, LINGO-3 et LINGO-4 ont été décrits chez l'homme mais leurs fonctions restent aujourd'hui largement inconnues. Les chercheurs du CBM, en collaboration avec l'INSERM U1195 (Kremlin-Bicêtre), ont évalué l'expression, la distribution cérébrale et la colocalisation de ces différents homologues dans plusieurs aires cérébrales. Ils ont montré la formation de complexes entre LINGO-1 et ses homologues, LINGO-2, 3 et 4, et révélé un nouveau niveau de complexité dans la régulation de l'activité de ces récepteurs. Ces résultats ouvrent la voie vers de nouvelles stratégies pour moduler l'activité de LINGO-1.

Guillemain A. (et al.) *LINGO family receptors are differentially expressed in mouse brain and forms native multimeric complexes* *FASEB J* (2020)
doi : [10.1096/fj.202000826R](https://doi.org/10.1096/fj.202000826R)



Vers la détection des peptides amyloïdes, biomarqueurs de pathologies comme la maladie d'Alzheimer ou le diabète

Les équipes du CBM et du LCC (Toulouse) ont fait un pas important vers la conception et la compréhension des agents d'imagerie qui reconnaissent spécifiquement des dépôts

amyloïdes A β et amyline, biomarqueurs respectifs de la maladie d'Alzheimer et du diabète. La majorité des agents d'imagerie décrits pour ce type de ciblage forment des agrégats micellaires en solution. Les chercheurs ont découvert que cette propriété de micellisation a des conséquences drastiques et imprévues sur leur capacité de reconnaissance des peptides amyloïdes ciblés, mais également sur leur biodistribution *in vivo*. De plus, ils ont conçu une nouvelle sonde d'imagerie avec une affinité exceptionnelle aux peptides A β et amyline. Mais cette affinité est atteinte uniquement si les molécules sont sous forme « individuelle » ; une fois agrégées, elles perdent leur affinité. Ces avancées pourront contribuer à un diagnostic précoce ainsi qu'à une meilleure compréhension de ces maladies amyloïdogéniques.

Toth E. (et al.) Concentration-dependent interactions of amphiphilic PiB-derivative metal complexes with amyloid peptides A β and amylin *Chemistry A European Journal* (2020) doi.org/10.1002/chem.202004000

Soutenances



Thèses

Virus Influenza A (grippe). Alan Wacquiez (financement Région Centre-Val de Loire).

Outils pharmacologiques. Chayma El Khamli (financement Région Centre-Val de Loire).

Synthèse de protéines. Skander Abboud (financement Université d'Orléans).

Modélisation enzymatique. Melek Saouessi (financement Région Centre-Val de Loire).

Habilitations à Diriger des Recherches

Délivrance ciblée d'ARN et de drogues anticancéreuses. Federico Perche

Mise à jour de nouvelles cibles thérapeutiques. Béatrice Vallée Méheust

Enseignement



La nouvelle promotion du Cursus Master Ingénierie en Chimie pour l'Innovation Thérapeutique et la Cosmétique (CMI CITC) est composée de 12 étudiantes,

venant de différentes régions.

Ce master a pour objectif de former, en 5 ans, des cadres (métiers de l'ingénieur) en recherche et développement pour l'innovation chimique en santé et bien-être (thérapeutique et cosmétique). Il s'adosse à la licence de Chimie et au master Chimie Moléculaire de l'Université d'Orléans et est renforcé par un partenariat avec l'Ecole Universitaire de Management d'Orléans et par une forte implication de laboratoires de recherche académiques (ICOA et CBM) et industriels.

Manifestations scientifiques

MuFoPAM - 22 et 23 octobre 2020



Les 7^{es} journées annuelles du GDR MuFoPAM « Multifonction des Peptides AntiMicrobiens » dirigé par Céline Landon ont eu lieu cette année sous un format distanciel, les 22 et 23 octobre 2020.

Elles ont rassemblé 90 inscrits avec une pointe de 69 connections simultanées ! 60% des 57 équipes du MuFoPAM étaient représentées et 10 participants extérieurs au GDR, chiffres très comparables à ceux des précédentes journées en présentiel.

Sous une organisation sans faille, et une très bonne qualité de connexion, les conférenciers ont abordé différents aspects de la biodiversité des peptides antimicrobiens (PAMs), en termes d'origine, de structure, de fonction et de mécanismes d'action. De plus cette année, deux points ont particulièrement émergé, qui sont des étapes clés avant toute valorisation : la fonctionnalisation de surfaces par des PAMs, à visée préventive ou curative, et la vectorisation des PAMs.

Malgré les écrans interposés, les nombreuses questions posées sur le chat ont ouvert de très belles discussions scientifiques.

En un mot ces journées ont été une belle réussite, mais que nous ne souhaitons pas reproduire dans ces conditions. L'an prochain, rendez-vous est donné en présentiel à Marseille !

fête de la Science 2020

Fête de la Science - 2 au 12 octobre 2020

A l'occasion de la Fête de la Science le CBM a mis en ligne, sur son site internet, 7 vidéos sur des techniques réalisées dans ses laboratoires. Ces

vidéos ont été filmées en 2019 dans le cadre de l'appel à projet Qualité de Vie au Travail du CNRS, destiné à faire découvrir des technicités et à partager des savoir-faire entre collègues scientifiques et non scientifiques. Elles s'adressent à un large public et [sont toujours visibles sur le site du CBM](#) :

- BRET : quand les méduses éclairent les biologistes
- La culture de cellules : du chaud (37° C) au froid (- 170° C)
- Western Blot : rien à voir avec le far west !
- Extraire les ARNs : tout un art !
- PCR : la photocopieuse d'ADN
- Les liposomes : des transporteurs pour acheminer des produits au cœur des cellules
- RMN : une grosse machine pour analyser des molécules très petites

