

Formation – Ecole doctorale Gay Lussac (Limoges) 2015-2016
Organisée par le LCSN

Le 17 juin 2016

Matin à 10h

Monsieur Gaël RUIZ ; Chef de projet innovation, entreprise Silab, Brive.

Titre : Les Microalgues, sources de métabolites d'intérêts.

Bien qu'elles occupent une grande partie des environnements marins et dulçaquicoles, les microalgues sont des végétaux dont l'étude est plus difficile à appréhender que les plantes terrestres. Elles constituent un ensemble d'organismes extrêmement diversifiés synonyme d'une longue histoire évolutive et dont l'étude systématique nécessite des techniques microscopiques et génomiques très poussées.

Cette diversité (environ 120 000 espèces recensées et des projections estiment à plusieurs millions le nombre d'espèces) est gage d'une richesse biochimique incroyable qui ne demande qu'à être valorisée.

Comme tous les organismes photosynthétiques, les microalgues, sont autotrophes au carbone inorganique. Elles ont besoin de lumière, source d'énergie, pour incorporer le CO₂ en matière organique.

La production mondiale de microalgues est infinitésimale comparée aux productions agricoles. En 2011, on estimait cette production à 10 000 tonnes contre plus de 4 milliards de tonnes pour l'agriculture. Bien qu'offrant de nombreuses potentialités économiques, la production et l'exploitation de cette ressource se heurte à de nombreuses difficultés technologiques : procédés de culture, récolte, techniques de bio-raffinage.

De nombreux développements sont donc menés pour lever ces difficultés et garantir la rentabilité des productions microalgales.

Matin à 11h

Madame Corinne Miral, Maitre de conférences-HDR, CNRS UMR 6204, Université de Nantes.

Titre : Approches d'ingénieries combinées pour la synthèse chimio-enzymatique de glycoconjugués.

Les projets de recherche qui seront présentés ont pour but de développer de nouveaux outils chimiques et enzymatiques au service de la glycobiologie pour la synthèse d'oligosaccharides et de glycoconjugués en s'appuyant des compétences à l'interface chimie-biologie.

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux activités catalysées par les glycosides hydrolases et plus particulièrement au développement de stratégies originales d'évolution moléculaire pour convertir ces hydrolases en transglycosidases, et comprendre les mécanismes régissant la balance hydrolyse/transglycosylation. En effet, les glycoside hydrolases sont des enzymes particulièrement abondantes dans tous les domaines du vivant. Elles sont impliquées dans la dégradation des polyosides et glycoconjugués naturels. Elles sont classées en 115 familles (CAZy) sur la base de leurs similitudes de séquences et de structure. Les membres de chaque famille ont une structure 3D similaire et un mécanisme catalytique identique. Cette superfamille fonctionnelle constitue donc le paradigme des stratégies d'évolution divergente et convergente dans les protéines. Dans le but de mieux comprendre les relations structure/fonction de ces enzymes, nous avons converti une β -glycosidase de la famille 1 en N-acétyl-glucosaminidase, activité qui est totalement absente dans la famille 1 mais présente dans les familles 3, 20, 84 et ainsi pu démontrer qu'il est possible d'échanger des spécificités et des mécanismes catalytiques avec un minimum de mutations entre des charpentes protéiques phylogénétiquement éloignées mais également que l'utilisation combinée d'approches d'ingénierie chimique et de génie génétique sont fructueuses afin d'élargir la bibliothèque des structures oligosaccharidiques accessibles par synthèse chimio-enzymatique,

Dans une seconde partie, la synthèse chimio-enzymatique de glycoconjugués d'intérêt biologique sera abordée et plus particulièrement le développement d'outils pour la synthèse de néoglycopeptides et néoglycoconjugués. En effet, mimer les réactions de glycosylation des protéines reste un challenge pour les chercheurs. Aussi, contrôler et valider de nouvelles approches de modifications naturelles et non-naturelles des protéines permettrait à la fois de favoriser le développement de nouvelles applications dans le domaine thérapeutique mais également, et avant tout, de mieux comprendre les processus biologiques liés aux réactions de glycosylation.

Après-midi à 14h

Monsieur Bertrand Liagre, Professeur, Université de Limoges.

Titre : Analyse des effets *in vitro* et *in vivo* de la photothérapie dynamique sur le cancer de la prostate en utilisant de nouveaux photosensibilisateurs, des dérivés de protoporphyrine-IX polyaminée.

La thérapie photodynamique (PDT) est une approche prometteuse pour traiter le cancer de la prostate. Nous avons examiné si la protoporphyrine IX (PpIX) vectorisée avec des polyamines (PA) comme la spermidine ou la spermine représentaient de bons photosensibilisateurs (PS) contre des cellules de cancer de la prostate et si les PA étaient un bon moyen pour augmenter la spécificité de la PDT. *In vitro*, les expériences ont été réalisées sur quatre lignées cancéreuses humaines de prostate: une saine (RWPE-1) et trois lignées de cellules cancéreuses (PC-3, DU 145, LNCaP).

Les lignées cellulaires ont été exposées à la lumière rouge et aux PpIX-PA et ont répondu différemment : notre PS est plus efficace sur les cellules cancéreuses comparées aux cellules saines et est plus efficace que la PpIX seule. Les PpIX-PA, localisées dans le cytoplasme, induisent l'apoptose par la voie intrinsèque, ceci étant montré par la perturbation de la membrane mitochondriale, l'activation de caspase-9, l'inactivation de la PARP et la fragmentation de l'ADN.

Dans les cellules PC-3, les cellules les plus résistantes, notre PS n'a pas activé de voies connues pour être impliquées dans la résistance à l'apoptose (Bcl-2, Akt, NF- κ B) mais a activé la voie p38/COX-2/ PGE₂. Cependant, l'inhibition de COX-2 par la transfection d'un shRNA n'a aucun effet sur la fragmentation d'ADN: cette voie semble être non impliquée dans la résistance à l'apoptose dans notre modèle. Les expériences *in vivo* ont montré l'efficacité de la PpIX-PA comparée à la PpIX seule. Particulièrement, la PpIX avec la spermidine a ralenti la croissance tumorale par une inhibition de la prolifération cellulaire et une inhibition de l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. L'ensemble de nos résultats montrent que les PpIX-PA exercent leurs effets sans besoin d'une bi-thérapie et représentent de bons candidats pour le traitement du cancer de la prostate par PDT.

Après-midi à 15h

Monsieur Christian Breton, Chargé de Recherches, INRA Val de Loire - Orléans.

Titre : Amélioration de la production de bois et de biomasse chez quelques modèles d'arbres forestiers.

Différentes stratégies d'amélioration et de valorisation de la production de bois et de biomasse seront développées en se basant sur des travaux effectués sur différents arbres forestiers (noyer, peuplier, robinier, douglas). Des approches complémentaires de physiologie moléculaire, biochimie et génie génétique mises en place pour atteindre ce but et permettre une meilleure croissance et adaptation des arbres seront présentés parallèlement à des résultats récents sur la formation du bois de coeur (duraminisation) et sur la valorisation industrielle de certains extractibles du bois d'intérêt cosmétique.

Le 22 juin 2016

Matin à 10h30

Madame Fabienne Dumoulin, Professeur de chimie à l'Institut de Technologie de Gebze, Turquie.

Titre : Pourquoi les phtalocyanines sont d'excellents photosensibilisateurs: conception et stratégies d'optimisation de leurs propriétés.

Les phtalocyanines sont un membre méconnu de la famille des composés tétrapyrroliques, et ont la mauvaise réputation d'être insolubles et par conséquent très difficiles à manipuler.

Différentes stratégies développées ces dix dernières années à l'université technique de Gebze pour améliorer et moduler leur solubilité, en particulier dans milieu aqueux, ainsi que leurs propriétés selon l'application visée, en particulier la thérapie photodynamique, seront présentées et discutées.

Quelques publications : *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2016**, 13, 40-47 / *New. J. Chem* **2015**, 39, 3929-3935 / *PlosOne*, **2014**, 9(5): e97894 / *Dalton Trans.* **2014**, 43, 6897-6908 / *Photochem. Photobiol.* **2014**, 90, 1376-1386 / *Arkivoc*, **2014**, (i) 142-204 / *Molecular Pharmaceutics* **2013**, 10, 3706-3716 / *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2013**, 17, 596-603 / *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2013**, 17, 980-988 / *Turkish J. Chem.* **2013**, 37, 394-404 / *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2013**, 10, 252-259 / *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5227-5230 / *Nanoscale* **2012**, 4, 2034-2045 / *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1154-1157 / *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4395-4397