

STRUCTURE ET ACTIVITÉ DES BIOMOLÉCULES NORMALES ET PATHOLOGIQUES

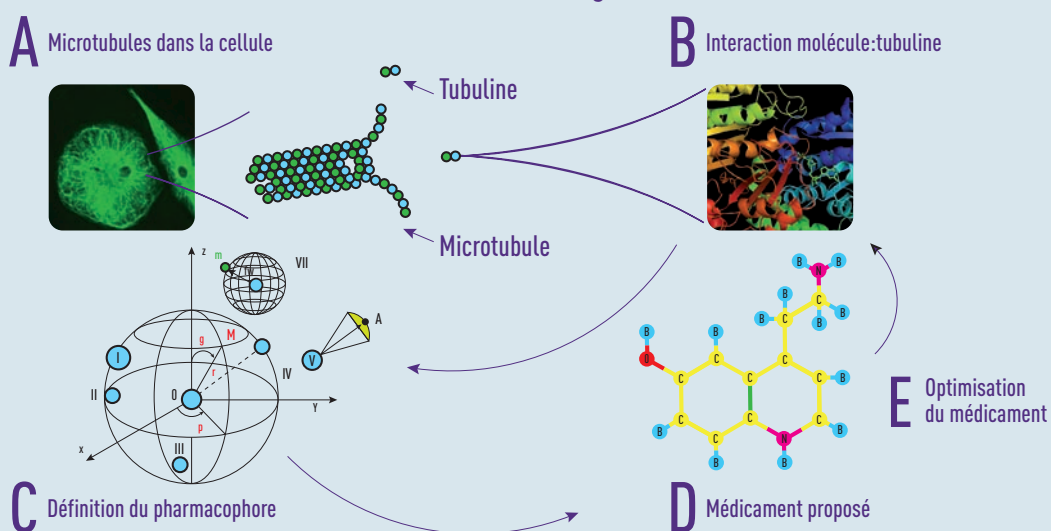
INSERM/UEVE U829



Comprendre la structure des biomolécules pour **développer les traitements de demain**

Les travaux du laboratoire Structure et Activité des Biomolécules Normales et Pathologiques ont pour objectif principal de comprendre la structure atomique et le fonctionnement de molécules du squelette de la cellule. Les anomalies de ce squelette sont impliquées dans des affections invalidantes comme le cancer, des maladies neurologiques génétiques ou acquises et des maladies du développement. Dans le prolongement de ces travaux, en collaboration avec la société BioQuanta, le laboratoire développe ou sélectionne des médicaments capables d'agir avec un minimum d'effets indésirables sur ces affections (*schéma ci-dessous*). Les compétences et expertises du laboratoire sont aussi mises au service de deux questions d'intérêt majeur pour la santé publique : les anomalies génétiques (*relations ADN-Protéines*) et le sida (*protéines de l'enveloppe du VIH*).

De la cellule à la molécule, une démarche intégrée



Les travaux du laboratoire vont de l'analyse cellulaire et biochimique des macromolécules [A], jusqu'à l'étude de leur structure 3D en solution [B]. Ces données structurales servent aussi à développer de nouvelles molécules thérapeutiques [C, D, E].

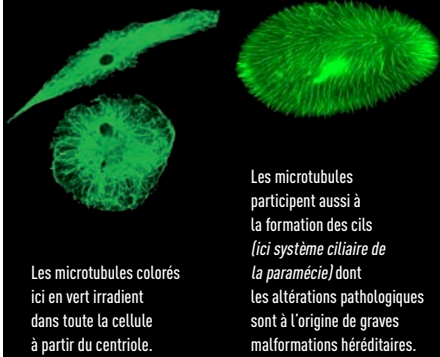
Ce laboratoire, dirigé par Patrick Curmi, médecin, directeur de recherche Inserm, est issu d'une Atige – Action thématique incitative de Genopole – dont l'objectif est d'attirer sur le site de futurs leaders souhaitant développer leur propre activité et bénéficier de l'environnement biotechnologique de Genopole. Il se place actuellement au premier rang des laboratoires Européens travaillant sur le cytosquelette microtubulaire (*encadré p. 3*). Il est structuré en quatre équipes :

Dynamique de la tubuline, pathologies associées, responsable : Patrick Curmi

Centrioles et pathologies associées, responsable : Pascale Dupuis-Williams

Imagerie moléculaire et biophysique de l'ADN et des microtubules, responsable : David Pastré

Modélisation moléculaire et Drug Design, responsable : Philippe Manivet



Les microtubules colorés ici en vert irradient dans toute la cellule à partir du centriole.

Les microtubules participent aussi à la formation des cils (ici système ciliaire de la paramécie) dont les altérations pathologiques sont à l'origine de graves malformations héréditaires.

Le cytosquelette de microtubules

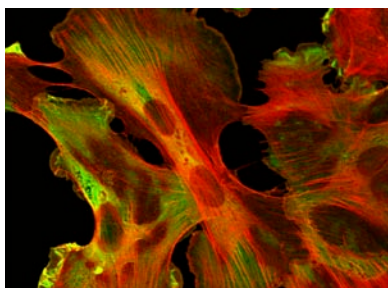
Les microtubules forment un réseau dense de filaments dans la cellule. Ils servent d'éléments architecturaux pour définir la forme de la cellule et sont aussi parcourus par des moteurs moléculaires qui transportent d'un point à l'autre de la cellule du matériel. Les microtubules participent ainsi à de nombreux processus vitaux : cycle cellulaire, trafic intracellulaire d'organelles ou de vésicules,

croissance des extensions neuronales, motilité cellulaire. La compréhension de la dynamique moléculaire de la tubuline, brique élémentaire des microtubules et du centriole (*centre organisateur des microtubules*) devrait jeter une lumière nouvelle sur des processus fonctionnels de première importance en biologie et ouvrir des perspectives en médecine.

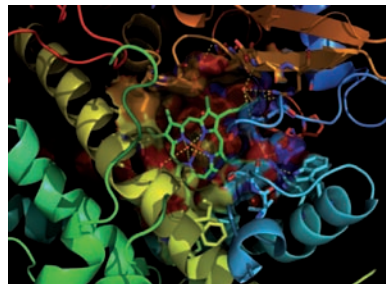
Trois grands pôles de recherche

1 Dynamique de la tubuline et du centriole, composants essentiels du squelette "microtubules" de la cellule

La tubuline est la brique élémentaire des microtubules qui forment une partie du squelette de la cellule. Des recherches ont démontré qu'une altération mineure de l'organisation globale des microtubules s'accompagne d'effets importants au niveau des cellules et de l'organisme. Cibler la tubuline, le centriole (*centre organisateur des microtubules*) ou les microtubules eux-mêmes par de nouveaux composés pourrait être utile pour lutter d'une part contre le cancer, mais aussi contre des affections neurologiques impliquant le réseau des microtubules (*maladie d'Alzheimer, paralysie spastique, schizophrénie*) et certaines affections du développement (*dyskinésies, syndrome de Meckel, de Bardet Biedl, de Kartagener...*). Nos travaux visent ainsi à compléter



la connaissance de la structure atomique et le mécanisme d'action précis des protéines qui régulent l'assemblage et la dynamique des microtubules et du centriole, qui restent à ce jour incomplètement connus.



2 Imagerie moléculaire, modélisation et Drug Design

L'objectif est de comprendre les interactions entre biomolécules et de développer de nouvelles drogues. Les informations sur la structure nanométrique et atomique des biomolécules obtenues au laboratoire par AFM* et RMN** sont valorisées dans le cadre d'un partenariat avec les équipes de modélisation moléculaire de la société BioQuanta et du service de Biochimie de l'hôpital Lariboisière pour créer "à la carte" des molécules pharmaceutiques spécifiques des protéines étudiées.

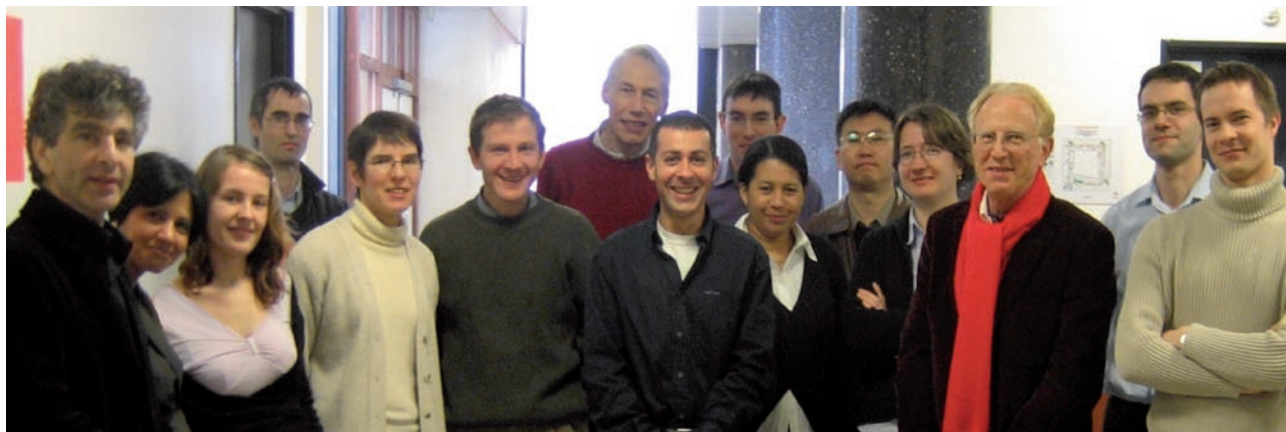
* Microscopie de force atomique.
** Résonance Magnétique nucléaire.

Un partenariat important : la société BioQuanta

Créée en 2003, BioQuanta a mis au point des outils et méthodes *in silico* standardisées pour concevoir des molécules et prédire leurs comportements dans le milieu biologique avec une précision inégalée. Ces méthodes prennent en compte un large panel d'informations partant de la description élémentaire du mouvement des atomes, jusqu'aux interactions biologiques avec les molécules du vivant. BioQuanta s'adresse aux entreprises de biotechnologie, aux laboratoires pharmaceutiques et

à l'industrie cosmétique pour générer, identifier ou améliorer des molécules actives. Le partenariat avec BioQuanta permet de concevoir des médicaments ciblés à partir des travaux réalisés au laboratoire. De façon itérative, les propositions de BioQuanta générées *in silico* sont évaluées par des tests biologiques au laboratoire.





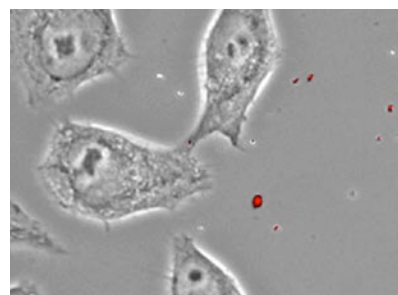
3 Nanobiotechnologie

Nous participons au développement d'un vecteur capable de transporter des molécules d'intérêt thérapeutique et de suivre leur cheminement dans la cellule. Patrick Curmi coordonne la partie scientifique du projet de recherche Européen "Nano4Drugs", dont l'objectif est d'utiliser des diamants nanométriques pour transporter des protéines thérapeutiques au cœur des cellules. Nano4Drugs est

<http://www.nano4drugs.com/>



un réseau Européen créé avec l'aide d'Inserm-Transfert en 2006, il réunit huit laboratoires académiques et deux entreprises rassemblant chimistes, bio-informaticiens, biologistes cellulaires, biochimistes... Les premiers résultats montrent que les nanoparticules de diamant présentent une très bonne tolérance cellulaire, et que leur irradiation électronique induit une fluorescence stable permettant le suivi des molécules dans la cellule. L'objectif des travaux en cours est de réduire la taille des nanoparticules de diamant pour atteindre un diamètre inférieur à 40 nm, et d'adapter leurs propriétés de surface afin de pouvoir greffer des biomolécules d'intérêt thérapeutique à transporter dans les cellules malades.



Nanoparticules de diamant fluorescentes (rouge) en présence de cellules HeLa.

Bénéficiant de l'environnement biotechnologique et du soutien de Genopole, ce laboratoire a pour tutelles l'Inserm et l'Université d'Évry-Val-d'Essonne ; il reçoit également des financements de l'ARC, de l'AFM, de l'ANRS, de l'Inca et de la Commission Européenne.

Inserm

Institut national de la santé et de la recherche médicale

Nos coordonnées

Structure et Activité des Biomolécules Normales et Pathologiques
Inserm U829, Université d'Évry-Val-d'Essonne, EA 3637, rue du Père-Jarlan, bâtiment Maupertuis, 91025 Évry Cedex
pcurmi@univ-evry.fr

