

## A la Une

### Le mécanisme qui fait changer de couleur les cyanobactéries

Contact : Diana Kirilovsky

**Si elles utilisent la lumière comme source d'énergie au cours de la photosynthèse, les cyanobactéries doivent aussi savoir s'en protéger. Des chercheurs de l'Inra, du CEA-IBITECS et du CNRS révèlent un mécanisme unique de photoprotection qui ouvre de nouvelles perspectives pour la biologie de synthèse et la production de biomolécules d'intérêt industriel.**

Comme les plantes et les algues, les cyanobactéries (voir encadré), utilisent la lumière comme source d'énergie. Cependant, un excès de lumière peut être mortel pour ces organismes photosynthétiques du fait de la production de dérivés réactifs de l'oxygène tels que les radicaux libres. Pour se protéger d'un tel phénomène, les cyanobactéries convertissent une partie de l'énergie qu'elles collectent sous forme de chaleur.

Cette photoprotection met en jeu un mécanisme moléculaire découvert récemment et dont l'élément clé est une protéine soluble photoactive : l'*Orange Carotenoid Protein* (OCP). Celle-ci contient un caroténoïde qui est un pigment (c'est-à-dire une molécule capable d'absorber la lumière). En combinant des techniques sophistiquées de chimie des protéines et de génétique, une équipe internationale impliquant l'Inra, le CEA-IBITECS et le CNRS a élucidé la structure tridimensionnelle de la forme active de la protéine OCP. Pour la première fois, les chercheurs révèlent comment, en absorbant la lumière, le caroténoïde effectue un changement de position et de conformation important. En effet, le pigment se déplace de douze angströms (soit douze fois un dixième de milliardième de mètre) à l'intérieur de la protéine OCP et il passe d'une forme orange inactive à une forme rouge active. C'est ce mouvement qui entraîne un changement de conformation de la protéine OCP et permet de protéger les cellules des stress oxydatifs.

Ces travaux permettent d'affiner les connaissances des mécanismes de transfert d'énergie et de photoprotection chez les cyanobactéries. Ils ouvrent la voie à une utilisation optimisée de ces organismes pour la production de biomasse ou de composés biosourcés d'intérêt industriel. Ils permettent également d'envisager le développement de nouveaux systèmes de production d'énergie utilisant la lumière solaire. De plus, l'utilisation de l'OCP est prometteuse en optogénétique (contrôle par la lumière d'enzymes et activités cellulaires ciblées) avec des applications dans la biologie de synthèse et les études *in situ*.

### En savoir plus sur les cyanobactéries

Apparues il y a environ 2,5 - 3 milliards d'années, les cyanobactéries sont à l'origine de la présence d'oxygène dans l'atmosphère : c'est par photosynthèse qu'elles ont produit ce gaz si nécessaire à l'expansion des formes de vie actuelles sur Terre. Elles jouent également un rôle majeur dans le fonctionnement des écosystèmes grâce à leur aptitude à fixer le carbone et l'azote atmosphériques. Présentes dans les eaux douces ou salées, à la surface des sols, dans les zones froides ou chaudes, ces bactéries sont aussi des organismes pionniers des milieux désertiques et autres environnements extrêmes. Connues pour proliférer de façon parfois importante, les cyanobactéries peuvent alors être à l'origine de nombreux problèmes parmi lesquels la production de toxines potentiellement dangereuses pour l'homme et l'animal.

[PHOTOSYNTHESIS. A 12 Å carotenoid translocation in a photoswitch associated with cyanobacterial photoprotection.](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse.](#)

## Connexions cérébrales : MAP6, un nouvel acteur imprévu

Contact : Annie Andrieux

**Des protéines censées être les gardiennes du squelette des cellules neuronales s'avèrent jouer un rôle dans la mise en place des connexions cérébrales. Cette découverte du CEA-IRTSV faite chez un modèle rongeur a de potentielles applications en psychiatrie.**

Le squelette des cellules de notre organisme est formé de microtubules ayant la particularité de s'assembler et de désassembler en permanence. Certaines protéines sont là pour freiner cette dynamique et stabiliser les microtubules. Elles font parties de la classe des MAPs (*microtubule-associated protein*). Elles pourraient être bientôt déclassées... En effet, des travaux du CEA-IRTSV viennent de contredire ce postulat. Ils révèlent que le rôle de MAP6, aussi appelée STOP, est mineur dans la stabilisation des microtubules des cellules neuronales, mais majeur dans une toute autre dimension.

« Des études dans un modèle rongeur dépourvu de la protéine MAP6 montrent que cette molécule n'a pas beaucoup d'impact sur la dynamique des microtubules des neurones, explique Annie Andrieux, directrice de laboratoire au CEA-IRTSV. En revanche, nous avons observé une diminution du volume cérébral et l'altération des fonctions mentales supérieures (apprentissage, mémorisation, relationnel, etc.). » Cette perte de volume correspond, non pas à une réduction du nombre de neurones, mais à une atrophie de la matière blanche, à savoir les faisceaux d'axones qui connectent les neurones d'une zone à une autre du cerveau. « Sans MAP6, plusieurs faisceaux sont affectés, poursuit la biologiste. En particulier, les connexions entre l'hippocampe et l'hypothalamus, regroupées sous le terme « fornix », sont absentes. » En se penchant sur la disparition du fornix, les chercheurs ont découvert que MAP6 agit sur la Semaphorin 3E, une molécule de guidance chargée de construire les fibres des faisceaux. « MAP6 est nécessaire pour que la Semaphorin 3E puisse faire son travail », résume Annie Andrieux.

Ce rôle de MAP6, insoupçonné par la communauté scientifique jusqu'ici, pourrait avoir des retombées en psychiatrie. Par exemple, beaucoup de troubles mentaux et du comportement

sont liés à une réduction du volume de la substance blanche. Aussi, l'altération du fornix a été observée chez des patients atteints de schizophrénie. « *Bien qu'il existe a priori un très grand nombre de gènes (et donc de protéines) à l'origine de cette pathologie, on peut maintenant imaginer un traitement faisant intervenir un régulateur de MAP6* », conclut la scientifique.

[Microtubule-associated protein 6 mediates neuronal connectivity through Semaphorin 3E-dependent signalling for axonal growth | Nature Communications.](#)

## **Vie sous-marine : coupler la photosynthèse et la respiration**

Contact : Giovanni Finazzi

**Des chercheurs du CEA-IRTSV et leurs partenaires ont mis à jour les mécanismes cellulaires à l'origine de l'impressionnante capacité photosynthétique d'organismes unicellulaires marins : les diatomées. Les scientifiques ont découvert une interaction inattendue entre la photosynthèse et la respiration, qui pourrait inspirer des développements prometteurs en biotechnologie.**

Si les végétaux terrestres assurent l'activité photosynthétique sur les continents, dans les océans, ce sont des organismes unicellulaires microscopiques qui réalisent la photosynthèse : le phytoplancton. Dominant cette communauté, les diatomées (constituées de milliers d'espèces marines) sont à l'origine de la chaîne alimentaire de ces milieux. Elles capturent et séquestrent en profondeur le CO<sub>2</sub> atmosphérique et assurent environ 20 % de la photosynthèse planétaire. Comment les diatomées ont-elles pu atteindre ce niveau et dominer la communauté des phytoplanctons ?

Dans le cadre d'une collaboration internationale (Belgique, France, Etats-Unis, Italie), une équipe française impliquant le CEA-IRTSV, le CNRS, l'Inra, l'Inserm, l'École Normale Supérieure, les Universités Joseph Fourier, Paris-Sud, Pierre et Marie Curie, et la société Fermentalg a décrypté, au niveau moléculaire, les caractéristiques du processus photosynthétique chez les diatomées.

### **Le mécanisme photosynthétique des diatomées décrypté**

La fixation du CO<sub>2</sub> par la photosynthèse requiert la production, dans le chloroplaste, d'énergie (molécule d'ATP) et de pouvoir réducteur (molécule de NADPH) et ceci dans des proportions bien définies. Or, chez les diatomées, les mécanismes moléculaires à l'œuvre pour gérer le rapport ATP / NADPH passent par des échanges soutenus entre le chloroplaste et la mitochondrie, le compartiment cellulaire dédié à la respiration. Ce processus permettant d'optimiser la photosynthèse a certainement contribué au succès écologique des diatomées, dans toutes les mers du globe.

La découverte de ce mécanisme de couplage entre la photosynthèse et la respiration chez les diatomées permet d'envisager des applications biotechnologiques inédites : augmenter la production de biomasse pour produire des molécules d'intérêt, en jouant sur l'utilisation simultanée de lumière (pour la photosynthèse), et de sources carbonées (pour la respiration).

[Energetic coupling between plastids and mitochondria drives CO2 assimilation in diatoms | Nature](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse.](#)

## Innovation diagnostique et thérapeutique

### Une nouvelle immunothérapie pour les cancers de la vessie et du rein

Contact : Edgardo D. Carosella

**Une équipe du CEA-IMETI de l'hôpital St Louis, à Paris, met au point une nouvelle stratégie d'immunothérapie pour traiter le cancer, avec une première application pour les cancers de l'appareil urinaire. Les anticorps sont en cours de développement et les essais cliniques pourraient démarrer d'ici 18 mois.**

La réponse immune de notre organisme est un subtil équilibre. Tel un funambule sur son fil, le système immunitaire tente de lutter contre les éléments nuisibles (virus, bactéries, ...) sans tomber dans une réaction violente, alors délétère (maladies auto-immunes). L'équipe du CEA-IMETI de l'hôpital St Louis travaille depuis plus de 20 ans sur la molécule HLA-G, un « checkpoint » de la réponse immune. « *Les checkpoints inhibent la réponse immunitaire* », explique Edgardo D. Carosella, directeur du SRHI au CEA-IMETI. La molécule HLA-G est d'abord connue pour son rôle dans la tolérance fœto-maternelle, afin que l'organisme de la mère ne rejette pas son fœtus comme elle éliminerait un corps étranger. Elle a ensuite été retrouvée dans les cellules tumorales, pour tous les types de cancers, essentiellement dans les stades les plus avancés de la maladie. Dans ce dernier cas, l'action de ce checkpoint n'est pas souhaitable car il inhibe la réponse de l'organisme, en particulier l'action des lymphocytes T, face à l'envahissement tumoral.

Des immunothérapies à base d'anticorps dirigés contre des checkpoints ont été développées. Il existe aujourd'hui deux anticorps pour bloquer deux checkpoints, CDLA4 et PDL1. Les premiers sont utilisés pour traiter les mélanomes et les seconds sont actuellement en tests cliniques pour différents types de cancers (mélanome métastatique, cancer du poumon, du rein, etc.). « *Nous proposons une 3<sup>ème</sup> voie, avec l'élaboration d'un traitement anti-cancéreux ciblant le checkpoint HLA-G*, raconte le médecin immunologiste. *La preuve de concept a été validée chez un modèle rongeur. La société Immunovadis a préparé des anticorps anti-HLA-G humanisés qui seront utilisés en thérapeutique humaine. Nous les validons actuellement.* » Edgardo D. Carosella et son équipe ont choisi de les tester dans les cancers de l'appareil urinaire, plus précisément de la vessie et du rein. Pour les cancers de la vessie, une nouvelle immunothérapie constituerait une alternative ou un complément intéressant à l'immunothérapie actuelle et aux thérapies conventionnelles, à savoir la chirurgie et la radiothérapie (délicate car la vessie se situe proche de la prostate et du côlon). Les cancers du rein sont également traités par la chirurgie. Ils sont en revanche résistants à la radiothérapie.

Des essais chez l'Homme pourraient débuter d'ici 18 mois, pour les patients ne répondants pas aux traitements actuels. Ils démarreront à l'hôpital St Louis, dans l'unité clinique translationnelle du Pr François Desgrandchamps.

[A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G | European urology](#)

## Mécanismes moléculaires et cellulaires du vivant

### Premier génome mitochondrial d'une espèce éteinte de bison

Contact : Jean-Marc Elalouf

**Une équipe du CEA-IBITECS localisée au Musée de l'Homme vient déterminer l'intégralité du génome mitochondrial d'un spécimen de bison des steppes à partir d'un fragment osseux datant de 19 000 ans et provenant de la grotte des Trois-Frères (Ariège).**

Le bison des steppes (*Bison priscus*) était au temps de la Préhistoire un bovidé extrêmement répandu, dont l'aire de distribution s'étendait dans une zone qui couvre aujourd'hui de l'Angleterre à l'Amérique et du nord de la Russie à l'Espagne et la France. Il a fortement impressionné les premiers Hommes modernes d'Europe qui l'ont souvent représenté dans des grottes ornées comme celles de Chauvet ou des Trois-Frères en France, ou celle d'Altamira en Espagne. Malgré l'abondance des restes osseux et l'importance symbolique de cet animal, seule une faible partie (5%) de son génome mitochondrial était jusqu'à présent connue. Une équipe du CEA-IBITECS, intégrée au laboratoire Eco-anthropologie et ethnobiologie [CNRS/MNHN] localisée au Musée de l'Homme, a pu déterminer l'intégralité du génome mitochondrial d'un spécimen de bison des steppes, à partir d'un fragment osseux datant de 19 000 ans et provenant de la grotte des Trois-Frères (Ariège).

L'échantillon a été sélectionné en collaboration avec l'association Louis Bégouën et la Direction Régionale des Affaires Culturelles Midi-Pyrénées. L'analyse phylogénétique de ce génome permet de le positionner dans l'arbre évolutif des bovidés, et montre en particulier sa proximité génétique avec le bison d'Amérique du Nord (*Bison bison*). Les génomes mitochondriaux du bison des steppes préhistorique et de l'actuel bison d'Amérique du Nord ne diffèrent en effet que par une centaine de nucléotides sur un total de 16 300. Cette étude fournit une séquence de référence à laquelle pourront être comparées celles d'autres espèces éteintes de bison de l'ère glaciaire. La même équipe avait précédemment déterminé le génome mitochondrial complet de l'ours des cavernes (*Ursus spelaeus*) à partir d'un os de 32 000 ans prélevé dans la grotte Chauvet (Ardèche).

[Hunting the Extinct Steppe Bison \(\*Bison priscus\*\) Mitochondrial Genome in the Trois-Frères Paleolithic Painted Cave | PLoS One](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse.](#)

### Des ARN non codants liés au vieillissement cellulaire

Contact : Jean-Yves Thuret

**Une collaboration impliquant le CEA-IBITECS a permis de découvrir de nombreux ARNs non codants liés à la maintenance de la sénescence cellulaire. Ce résultat pourrait avoir des applications dans le champ de la cancérologie.**

Les cellules de notre organisme sont en permanence soumises à des stress qui provoquent différents types de dommages pouvant conduire à la formation de tumeurs. Heureusement,

elles disposent de réponses pour réparer ces dommages ou pour orienter leur destin dans une direction moins dangereuse pour l'organisme. *« Par exemple, la sénescence (ou vieillissement) cellulaire est un mécanisme suppresseur de tumeur important. Elle bloque en effet de façon très stable la prolifération des cellules après un stress tel qu'un dommage à l'ADN ou l'expression d'un oncogène, explique Carl Mann, directeur de recherche au CEA-IBITECS. Les cellules sénescents présentent d'importantes modifications, comme par exemple une réorganisation de la chromatine<sup>1</sup> avec la formation de foyers denses d'ADN (hétérochromatine).»*

Afin de mieux comprendre la sénescence, les biologistes ont participé à une étude de l'Université de Toulouse visant à identifier des acteurs moléculaires qui lui sont liés, en particulier ceux impliqués dans la formation d'hétérochromatine. Des analyses de transcriptomique<sup>2</sup> sur un modèle cellulaire développé au CEA-IBITECS ont permis de trouver plusieurs ARNs non codants<sup>3</sup> exprimés en sénescence. Les chercheurs se sont ensuite concentrés sur l'un d'entre eux, VAD, fortement induit lors de la sénescence. *« Nos collaborateurs toulousains ont observé l'impact de la suppression de VAD, raconte Jean-Yves Thuret, chercheur au CEA-IBITECS. Les foyers d'hétérochromatine ont diminué significativement et une fraction des cellules sénescents ont repris leur prolifération. »* Une analyse plus précise a montré que VAD participe au maintien de la sénescence via la promotion de l'expression de deux protéines inhibitrices de la division cellulaire, dénommées p15 et p16, et la modification de la composition locale de la chromatine. *« Cette étude permettra de mieux comprendre la sénescence comme suppresseur de tumeurs, et comment elle se maintient »,* soulignent les biologistes.

[A vlincRNA participates in senescence maintenance by relieving H2AZ-mediated repression at the INK4 locus | Nature communications](#)

## Antibiotiques : une autre stratégie pour détruire les bactéries

Contact : Andréa Dessen

**Des chercheurs de l'IBS ont observé à l'échelle atomique un binôme d'acteurs intervenant dans la division cellulaire chez les bactéries. Ce résultat pourrait mener à la conception d'une nouvelle classe d'antibiotiques.**

Le développement de résistances aux antibiotiques rend nécessaire la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques. Actuellement, les antibiotiques visent à détruire ou bloquer la croissance des bactéries, par exemple en ciblant leur paroi ou leur ADN. A l'IBS, une équipe de chercheurs a observé une nouvelle cible potentielle en cristallographie à rayons X, une technique capable de voir des détails structuraux à l'échelle de l'atome. Ce travail s'est effectué en collaboration avec deux laboratoires brésiliens, à Campinas et São Paulo. *« Nous nous sommes intéressés à l'interaction de deux protéines essentielles au bon déroulement de la division cellulaire, explique Andréa Dessen, directrice du groupe « Pathogénie Bactérienne » à*

---

<sup>1</sup> La chromatine est la forme sous laquelle se présente l'ADN, une « pelote » compacte formant les chromosomes

<sup>2</sup> Etude de l'ensemble des ARN messagers produits lors du processus de transcription d'un gène en protéine.

<sup>3</sup> Un ARN non codant est un ARN issu de la transcription de l'ADN qui ne sera pas traduit en protéine



*l'IBS. La première, FtsZ, fait partie du squelette des cellules bactériennes. La seconde, MciZ, est un inhibiteur de la division qui se lie directement à FtsZ pour bloquer ce processus. »*

Les scientifiques ont analysé la structure de la surface d'interaction de ces deux protéines, à une résolution jamais inégalée. Ils ont en outre étudié la cinétique de cette interaction en microscopie électronique. Ceci permettra de concevoir des molécules capables de se fixer sur cette surface. L'objectif est de bloquer la réplication cellulaire et freiner ainsi la multiplication des bactéries. *« Nous avons utilisé la bactérie modèle Bacillus subtilis, qui a l'avantage d'être non pathogène, facile à manipuler et bien connue des biologistes, poursuit la scientifique. Mais la majorité des bactéries ont des processus de réplication similaires. Les futures molécules antibiotiques sont donc susceptibles d'être efficaces pour une large gamme d'agents pathogènes. »*

[FtsZ filament capping by MciZ, a developmental regulator of bacterial division | PNAS](#)

## **Les effets inattendus d'un facteur neuroprotecteur révélés par l'imagerie cérébrale**

Contact : Carole Escartin

**Une étude multidisciplinaire réalisée au CEA-I2BM montre les effets inattendus dans le cerveau du facteur neuroprotecteur CNTF, un agent thérapeutique déjà testé en clinique pour plusieurs maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington ou les dégénérescences rétinienne.**

Chez l'Homme, une protéine, le CNTF ou « *ciliary neurotrophic factor* », est identifiée comme ayant la capacité de protéger les neurones dans de nombreuses maladies comme la sclérose en plaques ou encore la maladie de Huntington. Elle a d'ailleurs déjà été utilisée lors d'essais cliniques pour ces pathologies. Mais étrangement, cette protéine présente à ce jour encore bien des mystères sur son fonctionnement.

Grâce à des techniques d'imagerie multimodales de pointe que sont la spectroscopie RMN *in vivo*, la chromatographie en phase liquide à haute performance et l'IRM *in situ*, cette étude du CEA-I2BM montre que le CNTF induit un remodelage important du métabolisme cérébral *in vivo*. En particulier, les chercheurs ont observé une baisse des taux intracérébraux de plusieurs métabolites présents dans les neurones (N-acétylaspartate, N-acétyl-aspartyl-glutamate et glutamate).

Ces résultats sont surprenants car une telle baisse est habituellement considérée comme le reflet d'une souffrance neuronale. Etant donné les effets neuroprotecteurs du CNTF, ces résultats suggèrent à l'inverse que de ces baisses pourraient être associées à une réorganisation du métabolisme cérébral, qui serait bénéfique à la survie des neurones.

[The neuroprotective agent CNTF decreases neuronal metabolites in the rat striatum: an in vivo multimodal magnetic resonance imaging study | Journal of cerebral blood flow and metabolism](#)